HAL
open science

Analyse des écoulements micro-vasculaires cérébraux

Romain Guibert

To cite this version:

Romain Guibert. Analyse des écoulements micro-vasculaires cérébraux. Physique [physics]. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2009. Français. NNT : . tel-00491347

HAL Id: tel-00491347

https://theses.hal.science/tel-00491347

Submitted on 11 Jun 2010

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

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

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
Discipline ou spécialité : Dynamique des fluides

Présentée et soutenue par Romain Guibert
Le 1er décembre 2009

Titre : *Analyse des écoulements micro-vasculaires cérébraux*

JURY

I. Berry	Présidente	Pr. Université Paul Sabatier
A. Biesheuvel	Rapporteur	Pr. Université Claude Bernard
F. Estève	Examinateur	Pr. Université Joseph Fournier
P. Flaud	Examinateur	Pr. Université Paris Diderot
O. E. Jensen	Rapporteur	Pr. Université de Nottingham
M. Zagzoule	Examinateur	Pr. Université Paul Sabatier

École doctorale : MEGeP
Unités de recherche : *Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse (IMFT)*
& Centre de Recherche Cerveau et Cognition (CerCo)
Directeurs de Thèse : F. Plouraboué & C. Fonta

Thèse

Préparée pour obtenir le titre de

Docteur de l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Spécialité *Dynamique des Fluides*

par

Romain Guibert

Analyse des écoulements micro-vasculaires cérébraux

Soutenue publiquement le 1er décembre 2009 devant le jury composé de :

I. Berry	Examinatrice	Professeur à l'Université Paul Sabatier
A. Biesheuvel	Rappoteur	Professeur à l'Université Claude Bernard
F. Estève	Examinateur	Professeur à l'Université Joseph Fourier
P. Flaud	Examinateur	Professeur à l'Université Paris Diderot
C. Fonta	Directrice de thèse	Chargée de Recherche CerCo
O. E. Jensen	Rapporteur	Professeur à l'Université de Nottingham
F. Plouraboué	Directeur de thèse	Directeur de Recherche IMFT
M. Zagzoule	Examinateur	Professeur à l'Université Paul Sabatier

Résumé

Ces travaux s'intéressent à la micro-hydrodynamique des écoulements sanguins cérébraux dans les réseaux micro-vasculaires. A partir d'images tridimensionnelles haute résolution obtenues par micro-tomographie, les réseaux micro-vasculaires sont numérisés après différentes étapes de traitement d'images. Une résolution numérique approchée des écoulements sanguins quasi-statique de type réseau est développée. Cette approche permet à la fois de prendre en compte la structure géométrique micro-vasculaire complexe et les interactions hydrodynamiques non-locales des hématies confinées qui s'écoulent en son sein. La méthode proposée permet l'évaluation des distributions de pression, d'hématocrite et de débit sur des volumes cérébraux d'une dizaine de millimètres cube où quelques dizaines de milliers de segments vasculaires sont présents. L'analyse systématique des modèles de rhéologie sanguine existant montrent la prépondérance du choix du modèle de viscosité, à opposer au faible impact de la séparation de phase sur l'écoulement, phénomène pour lequel nous proposons aussi une modélisation alternative. De plus, nous avons analysé la perfusion sanguine cérébrale, et l'organisation générale des écoulements corticaux. Dans la situation physiologique normale, nous quantifions les territoires vasculaires qui sont les unités fonctionnelles micro-vasculaires. Nous évaluons leur évolution et leur robustesse dans des contextes pathologiques modèles et notamment pour les micro-accidents vasculaires cérébraux.

Abstract

This work is concerned with the hydrodynamics of blood flow in micro-vascular cerebral networks. The micro-vascular networks are reconstructed from specimens using high resolution three-dimensional micro-tomography imaging and post-processing techniques. A numerical quasi-static approximation of blood flow is then developed. This approach allows to account for both the complex geometric structure of micro-vascular networks and the non-local hydrodynamic interactions of red blood cells flowing within them. The proposed method permits the evaluation of pressure, hematocrit and flow distributions over cortical brain volumes of about ten cubic millimeters containing tens of thousands of vascular segments. A systematic analysis of blood rheology models demonstrate the importance of the choice of viscosity model, in contrast to the low impact of the phase separation on the flow, a phenomenon for which we also offer alternative model. Moreover, we analyse the the cerebral blood perfusion and the general organisation of cortical blood flow. We quantify the vascular regions that are essentially micro-vascular functional units under normal physiological conditions and assess their evolution and robustness in pathological contexts such as for cerebral micro-strokes.

Remerciements

Les travaux de recherche exposés dans ce manuscrit ont été menés à l'Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse (IMFT) en collaboration avec le Centre de Recherche Cerveau et Cognition (CerCo), dans le cadre d'une bourse ministérielle en parallèle d'un poste de moniteur puis d'ATER à l'Université Paul Sabatier. Je souhaite ici remercier les différentes entités ainsi que les personnes qui m'ont fait confiance et avec lesquelles j'ai eu l'opportunité de travailler et d'échanger.

Mes premiers remerciements vont à mes directeurs de thèse, Caroline Fonta et Franck Plouraboué, pour leur disponibilité, leur investissement et leur complémentarité. Je tiens à leur témoigner toute ma reconnaissance. Je remercie Caroline pour son enthousiasme, ses nombreuses remarques fort pertinentes et son soutien. Un grand merci à Franck pour sa confiance, pour m'avoir communiqué une partie de son savoir et de son expérience puis m'avoir guidé et conseillé tout en me laissant une grande liberté. Je remercie particulièrement Alain Bergeon pour ses nombreux conseils et ses encouragements.

Je tiens à remercier Messieurs Arie Biesheuvel et Oliver Jensen pour le temps qu'ils ont consacré à rapporter ce mémoire. Je remercie Madame Isabelle Berry et Messieurs François Estève, Patrice Flaud et Moktar Zagzoule pour avoir accepté d'évaluer ces travaux.

Je souhaite également remercier les différents participants au projet ANR *Micro-réseaux*, et plus particulièrement Xavier Descombes, Géraldine Le Duc, Luc Renaud, Raphaël Serduc et Timm Weitkamp, pour leur aide, les nombreuses discussions et les mémorables nuits de l'ESRF.

Je salue les thésards du groupe et du laboratoire que j'ai pu côtoyer. Mes remerciements vont plus particulièrement vers Pauline Assemat et Laurent Risser pour leur collaboration, vers Ian Billanou et Fabien Chauvet pour leur soutien et leur amitié, vers Hossein Davarzani et Pierre Horgue pour les bureaux partagés, vers David Bailly et Alexandre Lapène. Je remercie également David Lo Jacono pour son accueil austral et son enthousiasme à toute épreuve.

Enfin, je remercie mes parents, à qui je dédie ces travaux, pour leur compréhension et leur soutien tout au long de ces années d'études. Un grand merci à ma sœur Lucile. Que mes familles et mes amis sachent que, malgré mon investissement dans ces

travaux, leur présence et leur amitié me sont plus essentielles que mes recherches. Mes derniers remerciements et non des moindres vont à Sophie qui m'a supporté et soutenu au cours de ces années, merci pour tout, et le reste aussi.

This example [...] emphasizes the need for the specialist in the mechanics of fluids [...] to approach the study of physiological phenomena only with the greatest respect and caution !

Lighthill (1972)

Table des matières

1 Introduction **1**

2 Micro-circulation cérébrale **7**
2.1 Introduction 7
2.2 La vascularisations cérébrale 8
2.2.1 Éléments d'anatomie du cerveau et des méninges 8
2.2.2 La vascularisation pie-mérienne 10
2.2.3 La vascularisation intracorticale 11
2.3 Rhéologie sanguine & Écoulements 13
2.3.1 Le sang 14
2.3.2 Phénoménologie des écoulements de globules rouges 17
2.3.3 Modélisation de la rhéologie sanguine 21
2.4 Enjeux & Problématiques 25
2.4.1 L'autorégulation cérébrale 25
2.4.2 Les accidents vasculaires cérébraux 27
2.4.3 Perspectives 28
Bibliographie 29

3 Méthodologie & Aspects techniques **35**
3.1 Techniques d'imagerie 35
3.1.1 Différentes techniques usuelles 35
3.1.2 La micro-tomographie synchrotron 38
3.2 Traitements d'images 41
3.2.1 Binarisation 43
3.2.2 Morphologie mathématique 43
3.2.3 Squelettisation & Post-traitements 44
3.2.4 Raccordement des discontinuités 44
3.3 Méthodes numériques 46
3.3.1 Éléments numériques 46
3.3.2 Systèmes linéaires creux 47
3.3.3 Méthode spectrale 48
Bibliographie 49

4 Écoulements sanguins confinés, Séparation de phase & Approche réseau **53**
4.1 Micro-hydrodynamique sanguine 54
4.1.1 Contexte hydrodynamique 54
4.1.2 Grandeurs physiologiques micro-vasculaires 56
4.1.3 Relation débit/pression 57
4.2 La séparation de phase 58
4.2.1 Explications hydrodynamiques 59
4.2.2 Modèles empiriques 61
4.3 Approche non locale de la séparation de phase 62
4.4 Modélisation réseau des écoulements sanguins 63
4.5 Travaux en cours de publication 64
Bibliographie 89

5 Écoulements micro-vasculaires cérébraux **91**
5.1 Description des pré-traitements 91
5.1.1 Le réseau micro-vasculaire 92
5.1.2 La pie-mère 93
5.1.3 Conditions aux limites 97
5.2 Description de l'écoulement 99
5.2.1 Distribution de la pression sanguine 99
5.2.2 Impact des conditions aux limites 106
5.2.3 Impact de la viscosité non-newtonienne 106
5.2.4 Impact des variations géométriques 107
5.3 Comparaisons entre les modèles 108
5.3.1 Comparaison des distributions de pression 108
5.3.2 Comparaison des distributions d'hématocrite 112
5.3.3 Comparaison des distributions de conductance 113
5.3.4 Comparaison des distributions de débit 114
5.4 Grandeurs physiologiques macroscopiques 115
5.4.1 Discussion des conditions limites physiologiques 115
5.4.2 Grandeurs moyennes & Évaluation du CBF 116
5.5 Conclusions 119
Bibliographie 122

6 Écoulements pathologiques & Territoires vasculaires **125**
6.1 Variations d'hématocrite systémique 125
6.2 Évaluation des territoires vasculaires 129
6.2.1 Présentation 129
6.2.2 Territoires de recouvrement 130
6.2.3 Territoires de drainage 133
6.3 Variations des diamètres artériels 133
6.3.1 Occlusions totales 137

6.3.2 Occlusions partielles 139
Bibliographie 141

7 Écoulements pulsés confinés 143
7.1 Introduction 143
7.2 Présentation synthétique 144
7.3 Travaux en cours de publication 145
Bibliographie 171

8 Conclusions & Perspectives 173

A Publication dans Mécanique & Industries 177

B Proceeding Micro and Nano Flow 2009 185

Chapitre 1

Introduction

Les travaux que nous présentons dans ce manuscrit portent sur deux problématiques distinctes : les écoulements sanguins micro-vasculaires cérébraux et les écoulements pulsés confinés. La première problématique est cependant beaucoup plus largement développée et constitue la principale contribution de ce travail de thèse. Le second sujet est un prolongement de mes travaux de stage de Master 2 Recherche qui ont pu être finalisés par une publication durant la thèse.

Ces deux sujets, apparemment distincts au niveau de la problématique comme sur le plan méthodologique, possèdent néanmoins des points communs. Dans les deux situations, les systèmes étudiés présentent de fortes contraintes spatiales. A la plus petite échelle de la micro-circulation, les écoulements sanguins sont confinés dans des segments vasculaires cylindriques de petit diamètre devant leur longueur. Au contraire, les écoulements pulsés envisagés sont confinés transversalement à la direction de l'écoulement. Pour chacune de ces deux problématiques, nous étudions numériquement la structuration des écoulements, bien que les méthodes employées soient différentes. Enfin, si les implications biologiques des écoulements micro-vasculaires sont évidentes, elles sont tout de même sous-jacentes à l'étude théorique des écoulements pulsés confinés. En effet, l'analyse proposée permet une meilleure compréhension de la dynamique complexe des écoulements du liquide cérébro-spinal dans l'espace sous-arachnoïdien situé autour de la mœlle épinière.

La majeure partie de mes travaux de thèse est consacrée aux écoulements sanguins dans des réseaux micro-vasculaires intracorticaux sains. Ces réseaux hétérogènes et complexes sont des lieux privilégiés d'échanges vitaux tels que les approvisionnements en oxygène et en métabolites. Bien que communément admis, le rôle privilégié de la micro-circulation dans les apports nutritifs et fonctionnels du cerveau (et de la plupart des autres organes) est cependant encore très mal compris. Il y a de nombreuses raisons à cette méconnaissance des mécanismes et des couplages

intimes qui prennent place entre tissu et vaisseaux. Il y a d'abord la complexité des mécanismes biologiques associés aux chaînes de signaux métaboliques et cellulaires qui sont encore aujourd'hui très largement discutés et mal connus. Il y a encore la très grande complexité des populations cellulaires mises en jeu dans ces échanges (neurones et cellules gliales dans le cerveau). Il y a enfin la très grande complexité structurale des réseaux micro-vasculaires ainsi que celle des interactions hydrodynamiques qui peuvent se produire entre les parois des vaisseaux et éléments figurés transporté par le plasma, ou encore entre éléments figurés. Devant l'ampleur et la complexité de ces inconnues, il semble bien téméraire de s'aventurer dans cette problématique de recherche.

Néanmoins, l'ambition de ce travail de thèse se restreint à une meilleure compréhension de la micro-hydrodynamique cérébrale, sans discuter, en aucune façon, de son couplage avec le tissu environnant. Cette restriction pourra paraître pénalisante dans la mesure où de nombreuses questions importantes sont précisément reliées au couplage qui peut potentiellement se produire entre les écoulements sanguins et la demande nutritive des tissus. Cependant, la suite de ce mémoire montrera que cette première étape nécessite bien des efforts de recherche qui ne seront pas clos à la suite de notre contribution. Il y a par ailleurs une grande richesse de questions et de problèmes uniquement reliés à la statique et la dynamique des écoulements micro-vasculaires. C'est donc un sujet qui restera encore d'actualité et nécessitera d'autres efforts de recherche supplémentaires avant de devenir mature. L'objectif de ce travail est de développer une modélisation des écoulements micro-circulatoires qui tienne compte de la complexité structurale de ces réseaux. C'est un domaine encore largement ouvert car la plupart des travaux de bio-mécanique circulatoire, tenant compte de l'architecture complexe des vaisseaux, ont été principalement développés en macro-circulation.

Une des difficultés majeures, qui a fait obstacle à un approfondissement de cette micro-hydrodynamique, est la difficulté d'imager un très grand nombre de très petits vaisseaux reliés entre eux en un réseau complexe. L'idée de visualiser ces réseaux ne semble pas *a priori* indispensable à la compréhension des écoulements et/ou à leur couplage avec l'activité tissulaire. La plupart des études présupposent en effet que l'identification de cibles cellulaire locales suffisent à la compréhension des mécanismes. Le transport des vecteurs vers la cible est supposé évidente, et reste aussi souvent de nature locale puisque qu'elle se fait à l'échelle de la cellule. Cette vision du transport élude un point crucial du compartiment vasculaire qui est la non localité des écoulements. L'idée que l'écoulement en un point dépende de la pression en un autre endroit ne choquera pas un mécanicien. En revanche, elle est beaucoup moins naturelle aux biologistes. C'est pour cette raison qu'il est indispensable pour la compréhension des écoulements micro-vasculaires de connaître la micro-structure sur une large échelle.

Dans cette perspective, notre travail a profité du savoir-faire acquis à l'Institut de

Mécanique des Fluides de Toulouse dans le domaine de l'imagerie micro-vasculaire. Nous utilisons une méthode d'imagerie synchrotron haute résolution qui permet d'obtenir une description précise de la structure et de la topologie spécifique des réseaux micro-vasculaires cérébraux sur des volumes relativement importants. Nous avons aussi profité dans le cadre de ce travail du savoir-faire acquis sur le traitement et la segmentation automatique des vaisseaux et dont nous ferons également une présentation.

Notre travail a ensuite consisté en la mise au point d'une méthode adaptée de calcul des écoulements micro-vasculaires confinés dans la limite quasi-statique. Nous avons tenu compte des phénomènes complexes relatifs à la composition sanguine. La rhéologie non-newtonienne du sang, principalement liée aux hématies transportées par le plasma sanguin, est un facteur déterminant qui peut être modélisé de différentes façons, parmi lesquelles les modèles empiriques continus semblent les mieux adaptés. L'autre phénomène important, spécifique à la rhéologie complexe de ces écoulements sanguins, est la séparation de phase. Elle décrit la répartition non-uniforme des hématies à chaque bifurcation du réseau. Elle est aussi approchée dans la littérature par des modèles issus de l'expérience.Nous proposons également une alternative aux modèles de séparation de phase pour expliquer l'hétérogénéité d'hématocrite rencontrés en micro-circulation. Parce qu'elle est prospective, cette nouvelle approche n'a pas été retenue dans la suite pour la simulation des écoulements. Mais c'est une proposition à considérer à l'avenir en relation avec des mesures expérimentales.

La principale originalité méthodologique de nos travaux de simulation des écoulements micro-vasculaires, consiste alors en l'application de cette approche quasi-statique à des réseaux cérébraux tridimensionnels très complexes sur lesquels des conditions aux limites physiologiques réalistes peuvent être envisagées. La description du contexte hydrodynamique du travail sera développée. La mise en œuvre et l'adaptation des outils existants furent les points centraux des développements numériques effectués dans le cadre de la thèse. Un effort tout particulier a été mené pour mieux comprendre quels aspects des modélisations empiriques et de la structure micro-vasculaire sont importants. Nous montrerons en effet qu'il existe plusieurs alternatives pour la modélisation des écoulements et qu'il est donc crucial de pouvoir identifier leurs points forts et leurs points faibles. Un analyse critique et systématique des modèles de rhéologie sanguine micro-vasculaire a également été effectuée.

Ces analyses donnent alors accès aux différentes composantes de l'écoulement comme les distributions de pression, d'hématocrite et de débit qui sont systématiquement analysées. Elles nous donnent aussi accès à des grandeurs macroscopiques comme la perfusion sanguine cérébrale qui est classiquement évaluée par différentes techniques expérimentales. Enfin, ces outils de calcul d'écoulement sont utiles pour une meilleure compréhension de l'organisation générale des écoulements corticaux. Nous proposons ainsi plusieurs définitions complémentaires pour la description des territoires

vasculaire de perfusion. Ces territoires sont analysés statistiquement selon différents critères. Nous comparons par ailleurs l'influence des perturbations de la topologie, représentant des situations pathologiques réelles (comme une thrombose), ou encore l'étude d'une perturbation systémique, comme un taux anormal d'hématocrite.

Les enjeux liés à l'évaluation précise des écoulement sanguins sont nombreux. Ils sont utiles aussi bien pour mieux comprendre les conditions physiologiques normales que la spécificité de certaines situations pathologiques. Ces simulations sont une étape indispensable vers sur meilleure compréhension des fonctionnalités propres de l'architecture vasculaire et micro-vasculaire cérébrale. Bien que cette structure vasculaire ait déjà été très largement décrite à l'échelle locale dans la littérature, certains mécanismes restent encore mal compris, comme par exemple la connaissance des phénomènes de régulation ainsi que leur couplage avec l'activité neuronale, qui sont principalement produits à la plus petite échelle. Les pathologies qui touchent ou perturbent les écoulements sanguins cérébraux sont également très nombreuses. Elles sont bien souvent très critiques car elles modifient le fonctionnement du système nerveux central. Ces pathologies peuvent être localisées au sein du réseau, ou peuvent encore être issues de dérèglements plus généraux. Un des points forts de la méthodologie adoptée dans nos travaux, réside dans le fait que ces perturbations peuvent être induites de manière artificielle, permettant ainsi d'envisager diverses situations.

Le chapitre 2 est introductif. Il fait tout d'abord une description rapide de l'objet biologique qui nous préoccupe. Puis nous présentons succinctement les spécificités des écoulements sanguins, principalement la rhéologie non-newtonienne, avant d'évoquer les questionnements importants auxquels nous apporterons par la suite des éléments de réponse.

Le chapitre suivant est une description plus technique et méthodologique des outils utilisés dans le cadre de la thèse. Nous y décrivons en particulier la technique d'imagerie synchrotron et les traitements d'images utilisés pour l'obtention d'une description vectorisée des réseaux micro-vasculaires, ainsi que les méthodes numériques nécessaires à la mise en place de l'évaluation des écoulements.

Le chapitre 4 présente l'approche de lubrification telle qu'elle est utilisée pour les écoulements micro-vasculaires ainsi que son application aux réseaux. Nous nous intéressons ensuite plus particulièrement au phénomène de séparation de phase en proposant notamment une approche globale, complémentaire de la nature locale des modèles empiriques proposés dans la littérature.

Dans le chapitre 5, nous rapportons les adaptations nécessaires pour les simulations d'écoulements dans les structures vasculaires cérébrale dont nous disposons. Nous comparons ensuite les différentes lois phénoménologiques proposées dans la littérature, pour décrire les effets hydrodynamiques en jeu.

Enfin, dans le dernier chapitre concernant les écoulements micro-vasculaires nous envisageons diverses situations pathologiques, et nous quantifions leurs effets sur la distribution de l'écoulement. Nous y proposons différentes évaluations des territoire vasculaires, qui peuvent permettre d'identifier les fonctionnalités de ces différents modules vasculaires.

Le chapitre 7 traite des écoulements pulsés confinés. Il s'appuie largement sur un article en cours de révision. Le phénomène intéressant, qui apparaît dans cette classe d'écoulements, est l'apparition d'un courant continu appelé "steady streaming" dans la littérature qui est lié à la prise en compte d'effets non-linéaires.

Ces travaux ont été effectués dans le cadre d'une collaboration entre Caroline Fonta du Centre de Recherche de Recherche Cerveau et Cognition et Franck Plouraboué de l'Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse. Ils ont été soutenus financièrement par l'Université Paul Sabatier de Toulouse, le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, le projet ANR *Micro-réseaux* et l'European Synchrotron Radiation Facility.

Chapitre 2

Micro-circulation cérébrale

2.1 Introduction

Une caractéristique importante de la circulation sanguine, notamment cérébrale, résulte de ce que les écoulements sanguins ont des propriétés très différentes selon l'échelle à laquelle ils sont étudiés. Une classification possible de ces échelles d'études, est basée sur le rapport entre le diamètre du vaisseau vasculaire D et celui d'un globule rouge d :

- L'échelle macro-circulatoire ($D/d > 50$) est associée aux plus grosses des structures, qui constituent et alimentent le polygone de Willis par exemple. Le sang peut y être considéré comme un fluide newtonien (la déformation subit est proportionnelle à la contrainte appliquée), et les effets inertiels et/ou instationnaires ont une influence importante sur les écoulements. Dans la suite de ce travail nous ne considérerons pas ce domaine d'étude, mais le lecteur intéressé pourra se référer par exemple aux articles de revues de Ku (1997) et Berger & Jou (2000).
- L'échelle méso-circulatoire ($1 < D/d < 50$) est relative aux artères et veines de moyens et petits diamètres, ainsi qu'aux artérioles et veinules. Les effets inertiels et pulsatiles sont faibles voire négligeables pour la partie inférieure de la gamme de diamètres qu'elle englobe. De plus, les propriétés non-newtoniennes du sang deviennent importantes.
- L' échelle micro-circulatoire ($D/d < 1$) est responsable de la plus grande partie des échanges gazeux et métaboliques qui sont liés à l'activité neuronale. L'écoulement sanguin peut y être considéré comme exclusivement visqueux, et la rhéologie non-newtonienne y joue un rôle prépondérant.

Nous nous intéressons, dans ce document, aux écoulements sanguins qui ont lieu au niveau de la micro-circulation (qui peut être définie par $D/d < 15$). Elle englobe

une partie de l'échelle mésoscopique avec la totalité de l'échelle microscopique. La micro-circulation est une composante complexe de la circulation cérébrale du fait de la rhéologie non-newtonienne qui y est couplée à une structure fortement hétérogène. C'est également, encore aujourd'hui, une partie du système circulatoire mal connue notamment du point de vue de ses interactions avec l'activité neuronale.

Historiquement, M. Malpighi a découvert le système capillaire au XVIIème siècle alors que A. van Leeuwenhoek l'observait et effectuait les premières mesures de vitesse. En 1830, J. L. M. Poiseuille établit les bases de la compréhension actuelle des écoulements sanguins grâce une expérimentation devenue célèbre (Sutera & Skalak, 1993). Enfin, un siècle plus tard, R. Fåhræus a pu mettre en évidence les propriétés spécifiques des écoulements sanguins dans des tubes de petits diamètres. Il posa ainsi les bases des recherches menées depuis sur les écoulements micro-vasculaires et l'hémorhéologie. Depuis les années 1960, un regain d'intérêt pour le domaine a permis des avancées significatives dans la compréhension des mécanismes de la micro-circulation. Ces avancées sont évidemment liées aux développements des techniques de visualisations et de mesures expérimentales *in vitro* et *in vivo*. Plusieurs articles de revues récents font état de l'art de ces connaissances aussi bien expérimentales que théoriques (Pries *et al.*, 1996; Lipowsky, 2005; Popel & Johnson, 2005; Sugihara-Seki & Fu, 2005; Lee & Smith, 2008).

Il est intéressant de noter à ce stade que les principaux éléments rhéologiques qui permettent de décrire les écoulements sanguins sont génériques et dépendent relativement peu de l'organe étudié. En revanche, la différence majeure des écoulement entre organes provient de la structure spécifique des réseaux micro-vasculaires sous-jacents qui reflètent les caractéristiques structurelles et fonctionnelles des différents tissus. C'est vers ce versant anatomique que nous tournons maintenant notre attention.

2.2 La vascularisations cérébrale

Avant de décrire précisément la partie de la vascularisation du cerveau à laquelle nous nous intéresserons tout au long de ce document, nous faisons une description succincte de l'anatomie du cerveau et des méninges.

2.2.1 Éléments d'anatomie du cerveau et des méninges

Le cerveau, centre du système nerveux, est chez l'homme divisé en deux hémisphères. A sa surface, se trouve le néo-cortex cérébral, d'une épaisseur d'environ 3 mm, constitué principalement de corps cellulaires neuronaux qui lui donnent un aspect légèrement plus sombre que les tissus plus en profondeur. On parle alors de matière grise. Il est formé de six couches cellulaires auxquelles correspondent une densité et une organisation vasculaire spécifique (Duvernoy (1999) chez l'homme et

Risser *et al.* (2009) chez le singe). La surface du cerveau humain présente de très nombreux plis dénommés sillons (ou sulci) parmi lesquels les scissures, les plus profondes, qui délimitent les quatre lobes du cerveau. A la surface de ces lobes, des sillons moins profonds délimitent les circonvolutions (ou gyri). Le cortex est subdivisé en plusieurs aires corticales auxquelles sont associées une de ces fonctions. En profondeur, les prolongements des neurones recouverts de myéline de couleur blanche permettent les connexions entre les différentes aires (on parle alors de matière blanche).

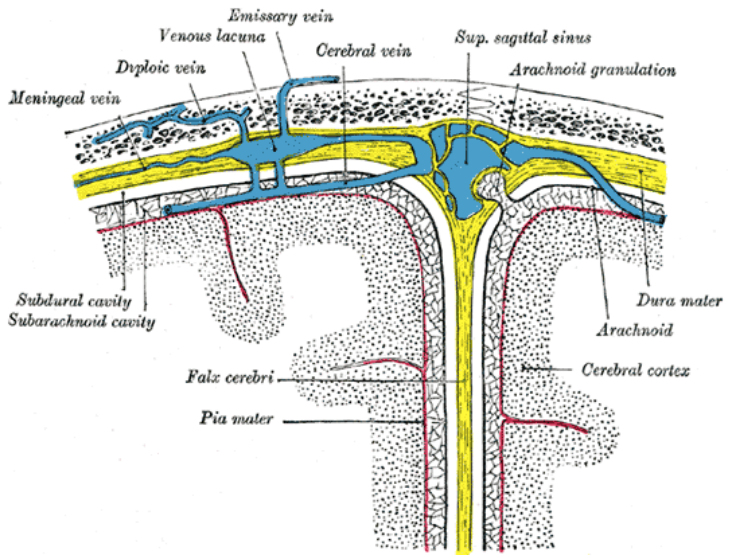

Fig. 2.1 – Représentation schématique d'une section de la partie supérieure du crâne, montrant les différentes parties des méninges à la surface du cerveau (extrait de "Gray's Anatomy of the Human Body", disponible en ligne `http://www.bartleby.com/`).

Le cerveau est entouré par plusieurs membranes, les méninges, décrites schématiquement par la figure 2.1. On distingue la dure-mère, la plus externe qui adhère à la boite crânienne, l'arachnoïde, feuillet non vascularisé qui tapisse la face interne de la dure-mère, et enfin la pie-mère qui adhère à la surface du cerveau. L'espace entre ces deux dernières membranes, dénommé espace sous-arachnoïdien, permet l'écoulement du liquide céphalo-rachidien (dont on reparlera au chapitre 7), qui forme un coussin liquide protégeant contre les chocs et assurant essentiellement l'élimination du catabolisme cérébral.

L'approvisionnement sanguin du cerveau se fait à partir du polygone de Willis par les artères méningées antérieures, moyennes et postérieures. Le drainage sanguin s'effectue de son côté par les veines cérébrales corticales, internes et basales. Chacune de ces artères et de ces veines alimente ou draine une zone bien délimitée du cerveau. Cette organisation est représentée sur la figure 2.2.

Pour faire une description plus précise des vascularisations pie-mérienne et intracor-

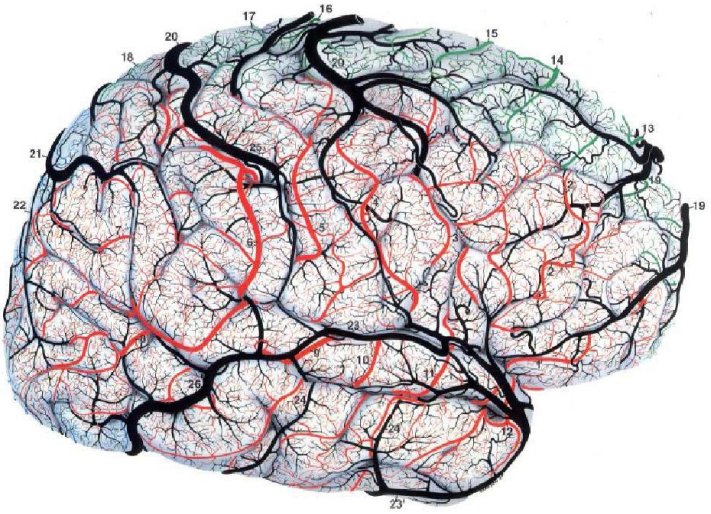

FIG. 2.2 – Vue latérale de la vascularisation de l'hémisphère droit où les vaisseaux de la surface sont mis en valeur (extrait de Duvernoy (1999)). On peut distinguer le territoire alimenté par l'artère antérieure représentée en vert, ceux des artères moyennes et postérieures, respectivement en rouge et bleu, ainsi que le système veineux représenté en noir.

ticale qui nous intéressent plus particulièrement, nous utilisons principalement les travaux de Duvernoy (Duvernoy *et al.*, 1981; Duvernoy, 1999) qui sont une référence, et qui ont permis une description détaillée de l'organisation vasculaire cérébrale chez l'Homme. Nous nous basons également sur les travaux complémentaires de Reina-De La Torre *et al.* (1998).

2.2.2 La vascularisation pie-mérienne

Les vaisseaux pie-mériens sont situés au-dessus des circonvolutions, dans l'espace sous-arachnoïdien, et leur densité varie selon la zone corticale alimentée. De plus, il n'existe pas de réseau capillaire à ce niveau.

D'une manière générale, le réseau artériel recouvre le réseau veineux. Les veines peuvent également être orientées parallèlement aux artères, mais il a aussi été observé qu'au bord de chaque gyrus, des veines drainent le réseau pie-mérien en surcroissant les artères. Les artères, qui sont généralement d'un diamètre plus petit que celui des veines, forment un réseau fortement anastomosé. Il en est de même pour le réseau veineux mais la fréquence des anastomoses dépend du gyrus recouvert. On peut également mentionner que les arbres artériels et veineux sont indépendants les uns des autres. L'existence d'anastomoses artério-veineuses, très rares, reste une question controversée. Ensuite, les artères et les veines pénètrent dans et émergent du cortex en formant des angles droits avec les vaisseaux de la pie-mère. De plus, les artères perforantes sont bien plus nombreuses que les veines émergentes. Cependant,

le rapport artères/veines varie : chez l'homme, F. Lauwers (2007) donne un rapport de 2.45 et Cassot *et al.* (2009) rapportent un rapport de 2 ; chez le maccaque, Weber *et al.* (2008) rapportent un rapport de 1.6.

Le peu d'études concernant l'organisation vasculaire des sulci conclue qu'elle est très proche de celle décrite à la surface du cerveau. Quelques remarques sont possibles. Les artérioles qui atteignent la surface corticale ont leur origine à l'intérieur d'un sulcus, voire sur le principal tronc artériel à la surface de ce dernier. Les troncs veineux collecteurs sont exclusivement à la surface des sulci, et visibles, avant d'atteindre le sinus veineux. De plus, les vaisseaux, présents dans un sulcus, ont des diamètres supérieurs à ceux des vaisseaux internes.

2.2.3 La vascularisation intracorticale

Afin de décrire le réseau vasculaire intracortical, nous nous appuyons sur les classifications proposées par Duvernoy *et al.* (1981) qui distingue quatre couches de densités vasculaires intracorticales ainsi que six groupes d'artères (de A1 à A6) et cinq groupes de veines (V1 à V5). Une classification, relative aux écoulements cérébraux, en trois couches illustrée par les figures 2.3 et 2.4, est la suivante :

1. Dans les *couches superficielles* (couches I, II et IIIa) l'apport sanguin se fait par les artères qui prennent leur origine dans les couches moyenne du cortex, et le drainage se fait par les réseaux veineux superficiels connectés dans la pie-mère.
2. Dans les *couches moyennes* (couches IIIa et b) les artères et les veines se divisent en de nombreuses branches qui irriguent et drainent le sang.
3. Dans les *couches profondes* (couches IV, V, VI) les longs segments vasculaires veineux, orientés parallèlement à la surface corticale, drainent les couches les plus profondes du cortex à l'inverse de ce qui se passe dans les couches superficielles, les artères irriguantes prennent leur origine plus haut, dans les couches moyennes.

Artères intracorticales

Les artères de type A4 (figure 2.4), dont le diamètre est compris entre 30 et 40 µm à leur entrée dans le cortex, traversent toutes l'épaisseur du cortex. Elles possèdent peu de branches superficielles. Les branches moyennes présentent la spécificité de remonter vers les couches superficielles, et recouvrent un territoire bien plus grand que celui couvert par les ramifications profondes. Les artères A5, de diamètre compris entre 30 et 75 µm, ont un aspect proche des artères A4, mais elles se différencient par leur longueur qui leur permet de pénétrer dans la matière blanche. Les artères A6 sont très volumineuses et traversent tout le cortex sans ramification pour atteindre la matière blanche. Leurs diamètres sont compris entre 50 et 240 µm. Les petites

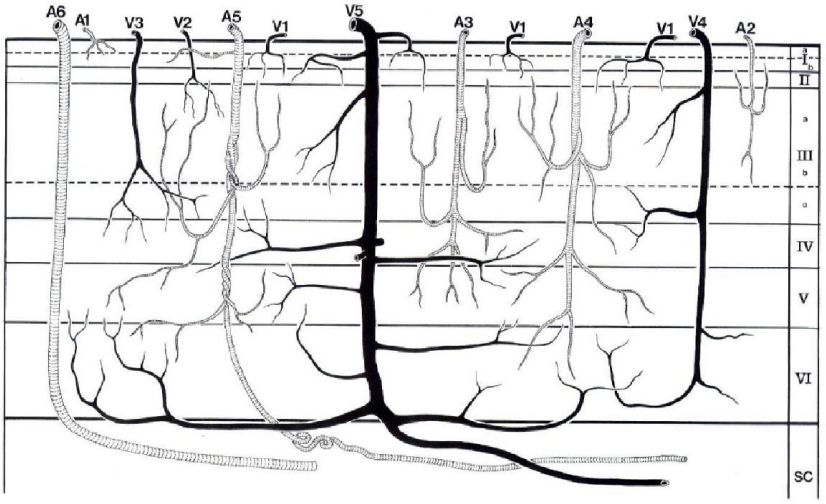

FIG. 2.3 – Distinction et formes caractéristiques des différentes artères et veines des six groupes. La disposition des différentes couches cellulaires corticales est montrée sur la droite (figure extraite de Duvernoy (1999)).

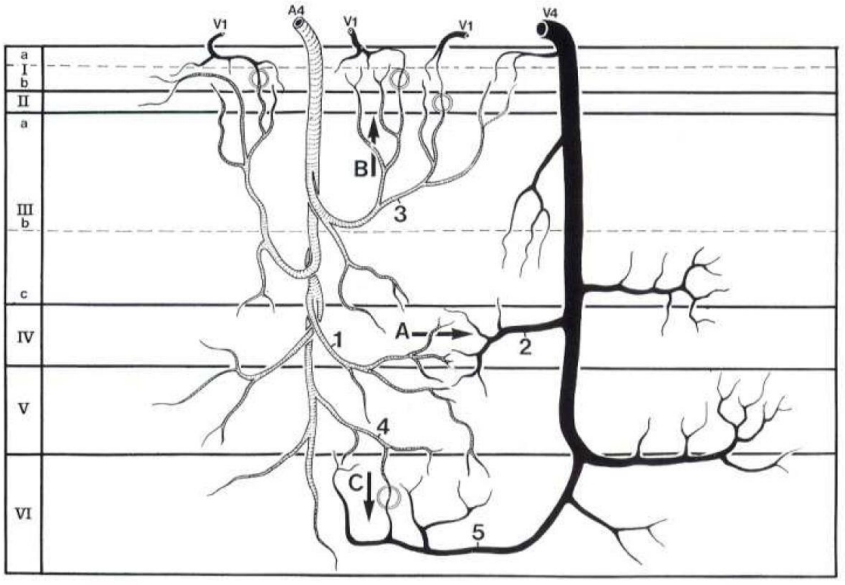

FIG. 2.4 – Artères et veines du groupe 4 qui atteignent la limite de la matière blanche. Les branches artérielles intermédiaires ont des extensions dans les couches superficielles et médianes. Les branches veineuses intermédiaires se connectent au tronc veineux avec un angle aigu et les branches profondes ont une longueur qui augmente avec la profondeur (figure extraite de Duvernoy (1999)).

artères intracorticales (A1, A2 et A3), qui n'atteignent quasiment pas les couches profondes, ont une morphologie voisine des artères A4, mais des diamètres différents (respectivement 10 µm, 15 à 25 µm, et 15 à 30 µm). Les artères A3 sont également les plus représentées.

Veines intracorticales

Les veines intracorticales V4, d'un diamètre moyen de 65 µm, traversent elles aussi tout le cortex. Leurs branches profondes sont les plus développées et recouvrent un large territoire. Les veines V5 contrastent avec les autres vaisseaux intracorticaux de par leur important diamètre de l'ordre de 120 µm. Elles prennent leur origine dans la matière blanche sous-corticale et présentent des ramifications très abondantes. Les veines de plus faibles diamètres (environ 20 µm pour les V1, 30 µm pour les V2 et 45 µm pour les V3) n'ont pas de morphologie régulière. Elles peuvent être obliques et présenter d'importantes dilatations aux jonctions.

Duvernoy a observé que les veines pénétrantes semblent disposées de manière uniforme dans un plan parallèle à la surface corticale, et chacune d'elles est entourée d'artères perforantes, qui sont bien plus nombreuses. De plus, ces artères et veines sont entourées d'un volume sans capillaire appelé espace de Pfeifer. Les plus petites artères et veines se branchant sur ces structures sont dénommées artérioles et veinules. Hormis ces descriptions structurelles et géométriques, un moyen possible de distinguer artères et veines réside dans la différence des formes des noyaux des cellules endothéliales qui forment les parois vasculaires. Cependant le meilleur moyen de distinction reste l'observation des branchements au niveau de la pie-mère.

Réseau capillaire intracortical

Le réseau capillaire intracortical présente une importante densité qui contraste fortement avec la très faible vascularisation de la matière blanche. Néanmoins, la répartition n'est pas homogène et il est possible de distinguer dans le cortex quatre bandes parallèles à la surface corticale présentant des densités vasculaires différentes : La première englobe les couches corticales I et II, la seconde qui est la plus pauvre en capillaires, est formée des couches IIIa et IIIb. Au contraire, la troisième bande, centrée sur la couche corticale IV est la plus dense, puis la densité vasculaire diminue progressivement jusqu'à la matière blanche.

Le cerveau consomme à lui seul environ 20 % de l'énergie de l'organisme et un quart de son oxygène. Il ne peut cependant pas stocker de substances énergétiques. Son fonctionnement est donc entièrement dépendant d'un apport régulier et suffisant de substances nutritives comme le glucose et l'oxygène. Cet apport est amené au tissu par le sang via le réseau vasculaire.

2.3 Rhéologie sanguine & Écoulements

Les propriétés rhéologiques d'un fluide dépendent de sa composition ainsi que de ses conditions d'écoulement. En ce qui concerne le sang, l'étude de ses propriétés a été menée depuis de nombreuses années et est devenue une discipline à part entière, l'hémorhéologie. Pour reprendre les trois échelles de la circulation macroscopique, mésoscopique et microscopique décrites dans l'introduction il est important de mentionner que la plupart des effets non-newtoniens ne se manifestent qu'aux deux dernières échelles.

Les principales propriétés non-newtoniennes du sang ont été mises en avant par des études utilisant des viscosimètres rotationels et des tubes fins de fort rapport d'aspect. Le sang, qui ne s'écoule qu'à partir d'une contrainte seuil, est aussi un fluide rhéofluidifiant ce qui signifie que sa viscosité effective diminue lorsque l'on augmente la contrainte, du fait d'une modification de sa micro-structure. Il est aussi thixotrope, c'est à dire que sa viscosité effective diminue dans le temps sous une contrainte constante ce qui implique des effets mémoires. Cependant ces informations se limitent à des conditions d'études où l'on contrôle les propriétés macroscropiques de l'écoulement (cisaillement constant ou forcé à une fréquence précise) et sont insuffisantes pour décrire les comportements complexes de l'écoulement sanguin lorsque le confinement est de l'ordre de la taille des objets qui sont transportés (c'est à dire essentiellement les globules rouges).

En fait, dans le domaine de la micro-circulation c'est la notion même de loi de comportement macroscopique qui est mise en défaut, et on lui préfère de façon empirique la notion de viscosité effective (Cokelet, 1999). Nous verrons plus en détail cette dernière notion dans la suite, mais disons simplement à ce stade qu'elle permet d'encapsuler les interactions complexes qui s'opèrent entre les éléments figurés (essentiellement les globules rouges, *cf.* section suivante) et l'écoulement confiné. Il est en effet important de tenir compte de la spécificité de ce confinement en micro-circulation dans la mesure où les réseaux présentent de fortes hétérogénéités de longueurs et de diamètres des segments vasculaires. De plus, la face interne des segments vasculaires est recouverte d'une composante fibreuse qui peut influer très largement sur l'écoulement, ce que nous verrons par la suite.

2.3.1 Le sang

Le sang est une suspension concentrée d'éléments figurés, élaborés dans la mœlle osseuse, les érythrocytes (globules rouges), les leucocytes (globules blancs) et les thrombocytes (plaquettes), transportés par le plasma qui représente environ 55 à 60 % du volume sanguin. Nous présentons dans cette section les caractéristiques géométriques et rhéologiques de ces différents constituants (Goldsmith & Skalak, 1975; Popel & Johnson, 2005), ainsi que le plasma.

Les globules rouges

Les globules rouges représentent 99 % du volume des éléments figurés contenus dans le sang (figure 2.5a). Ce sont des disques biconcaves de 6 à 8 µm de diamètre pour une épaisseur de 2 µm. Ils sont formés d'une solution concentrée d'hémoglobine (environ 30 pg) qui est un fluide newtonien encapsulé dans une membrane très déformable qui possède à sa surface des protéines qui, pour certaines, confèrent forme et déformabilité pour les centres des motifs antigéniques. Ces protéines forment un réseau viscoélastique qui maintient la structure de l'hématie. La membrane lipidique est responsable de la conservation de l'aire des globules. Très flexible, elle fournit une grande surface d'échange pour les transferts d'oxygène et de dioxyde de carbone, et permet également les déplacements dans les plus petits capillaires. Les globules rouges peuvent avoir tendance à s'agréger en présence de certaines macromolécules formant alors des rouleaux ou des amas lorsque les forces de cisaillement ne sont pas importantes (dans le système veineux notamment). Sous des conditions physiologiques normales, les globules rouges n'interagissent pas avec la surface endothéliale.

Les globules blancs

Il existe plusieurs types de globules blancs qui se différencient par leur taille et leurs propriétés mais ils ne représentent que 0.2 % du volume des éléments figurés du sang. Les granulocytes neutrophiles, qui sont les plus représentés, sont de forme sphérique et d'un diamètre de l'ordre de 8 µm. Cependant, les globules blancs présentent une grande variabilité de diamètre, pouvant aller jusqu'à 20 µm (figure 2.5b). Leurs noyaux sont très petits devant la taille de la cellule. Contrairement aux globules rouges et aux plaquettes, les globules blancs ne sont pas exclusivement présents dans le sang et font partie du système immunitaire. Ils sont activés en cas d'inflammation ou par la présence de particules ou macromolécules étrangères, ce qui provoque d'importants changements de leurs formes, leurs structures (cytosquelette) et leurs propriétés mécaniques. Leur activation provoque une adhésion à la paroi vasculaire, où ils se déplacent sous l'effet de l'écoulement, puis ils traversent la paroi endothéliale vers le tissu.

Les plaquettes

Les plaquettes, qui représentent environ 0.8 % du volume des éléments figurés du sang, ne sont pas des cellules, mais des fragments anucléés de cellules en forme de disque ayant un diamètre de l'ordre de 2 µm (figure 2.5c). Leurs membranes sont constituées d'un grand nombre de récepteurs et de molécules d'adhésion permettant des interactions complexes entre plaquettes ou encore avec l'endothélium et les constituants du plasma sanguin. Les plaquettes ont un rôle prépondérant dans la coagulation sanguine qui induit d'importants changements structurels et mécaniques à l'image de ceux des globules blancs.

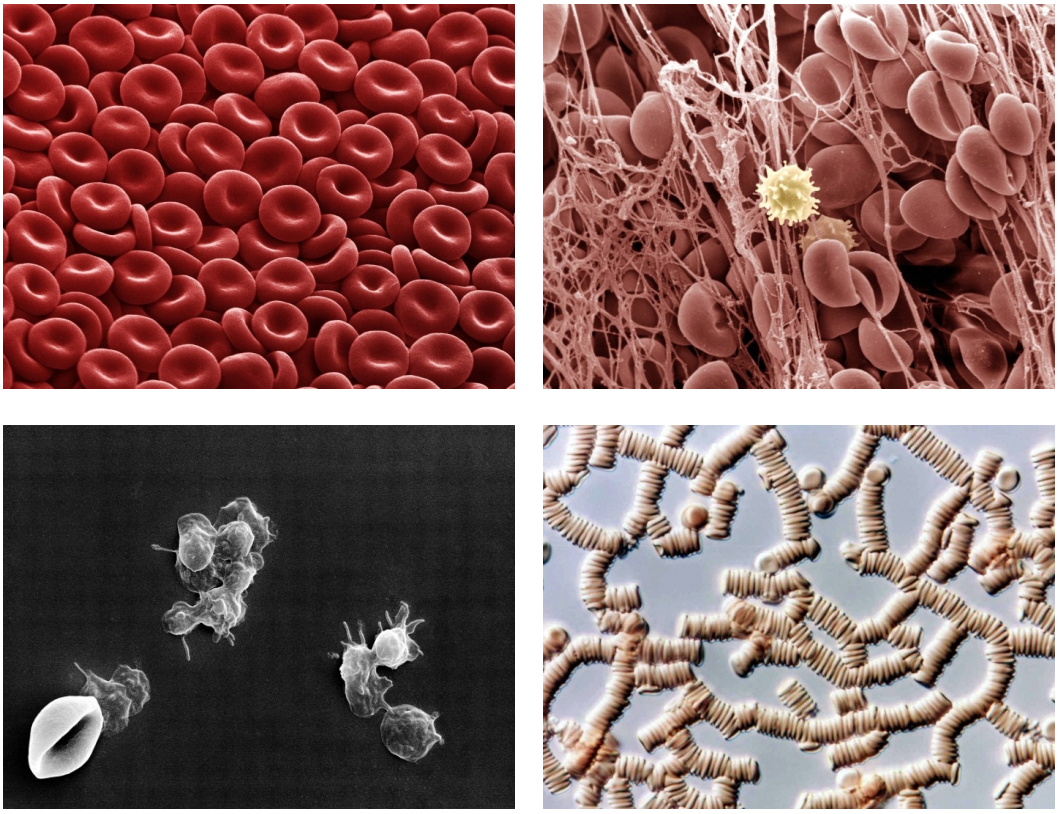

FIG. 2.5 – Visualisation des éléments figurés du sang par microscopie électronique à balayage : (a) tapis de globules rouges, (b) formation d'un caillot ("clot") et mise en avant d'un globule blanc au centre, (c) plaquettes comparées à un globule rouge, (d) formation de rouleaux d'hématies sous un écoulement à faible cisaillement (source `http://medphoto.wellcome.ac.uk/`).

Le plasma sanguin

Le plasma est une solution aqueuse formée de 91 % d'eau qui contient un grand nombre d'espèces chimiques différentes, des ions (majoritairement Na^+, K^+, Ca^{2+} et Cl^-) aux macromolécules. Il contient notamment plus de 300 protéines différentes.

Les spécificités des écoulements sanguins sont principalement dues aux globules rouges. Les autres éléments sont en quantité trop faible pour être pris en compte dans l'évaluation des écoulements sur des réseaux vasculaires complexes. L'hématocrite, qui définit le pourcentage relatif du volume des éléments figurés par rapport au volume total de sang, est par extension utilisé pour définir le pourcentage de globules rouges. La littérature concernant ces éléments est très riche, notamment en ce qui concerne les interactions entre éléments ou entre élément et paroi (Kamm, 2002).

2.3.2 Phénoménologie des écoulements de globules rouges

Les écoulements à l'échelle de la micro-circulation font apparaître différents phénomènes présentés dans cette section. Ils sont liés aux dimensions de la géométrie d'écoulement, à la surface endothéliale et à la structure du réseau micro-vasculaire.

Effet Fåhræus

Une conséquence de la nature particulaire et non continue du sang, est la formation d'une couche plasmatique dépourvue de particule dans la région proche de la paroi. Cet effet, observé *in vitro* dans des tubes (figures 2.6 et 2.7) comme *in vivo* (figure 2.8), n'est pas seulement une conséquence de la surface endothéliale et son origine n'est pas clairement établie. Les globules rouges étant de taille finie, leur centre de masse ne peut pas approcher la paroi au delà d'une certaine distance pouvant être estimée au minimum à 1 µm, ce qui implique une tendance à migrer vers le centre du tube. Cet effet peut être significativement augmenté dans une situation d'écoulement très lent qui favorise l'agrégation des hématies vers le centre du tube. Cette migration latérale des globules rouges a pour effet de réduire leur concentration dans la région d'écoulement lent prés de la paroi, et d'augmenter leur vitesse moyenne de déplacement relativement à la vitesse moyenne de la suspension. Fåhræus (1929) a montré que cette disparité de vitesses implique un changement de la concentration volumique des globules dans le tube (hématocrite de tube H_T) par rapport à la concentration entrante (hématocrite systémique H_D). La vitesse moyenne des globules rouges étant plus grande que celle de la suspension, les hématies traversent le tube plus rapidement ce qui induit une réduction de l'hématocrite de tube par rapport à l'hématocrite systémique. Cet effet est connu sous le nom d'effet Fåhræus.

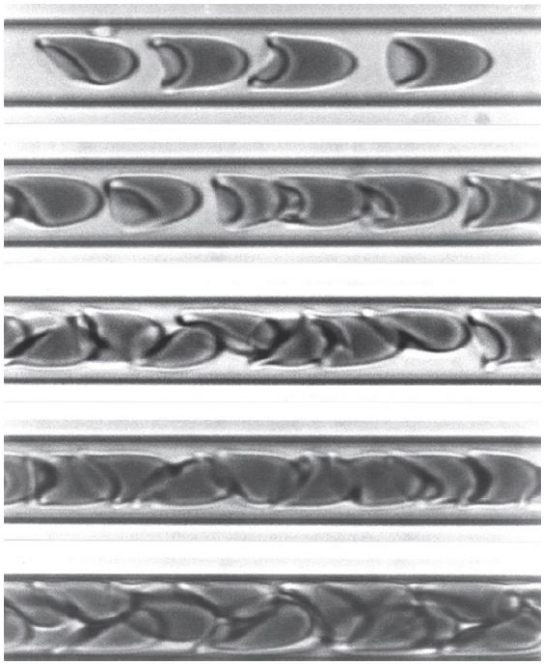

Fig. 2.6 – Écoulements de globules rouges humains dans des tubes de 7 µm. L'hématocrite systémique prend les valeurs 0.2, 0.34, 0.41, 0.52 et 0.65 de haut en bas (extrait de Handbook of Physiology – Microcirculation (2002)).

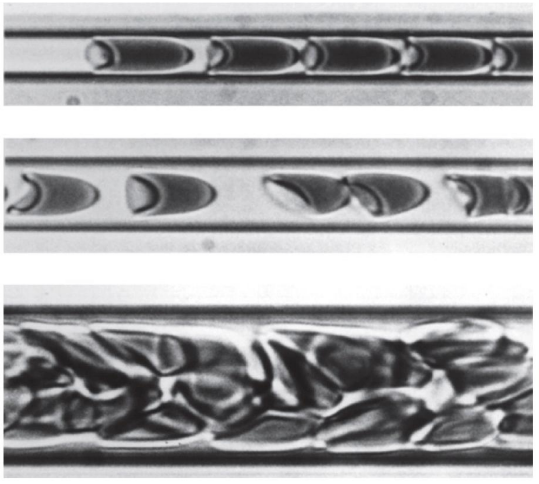

Fig. 2.7 – Écoulements de globules rouges humains dans des tubes de différents diamètres de 4, 7 et 17 µm de haut en bas (extrait de Handbook of Physiology – Microcirculation (2002)).

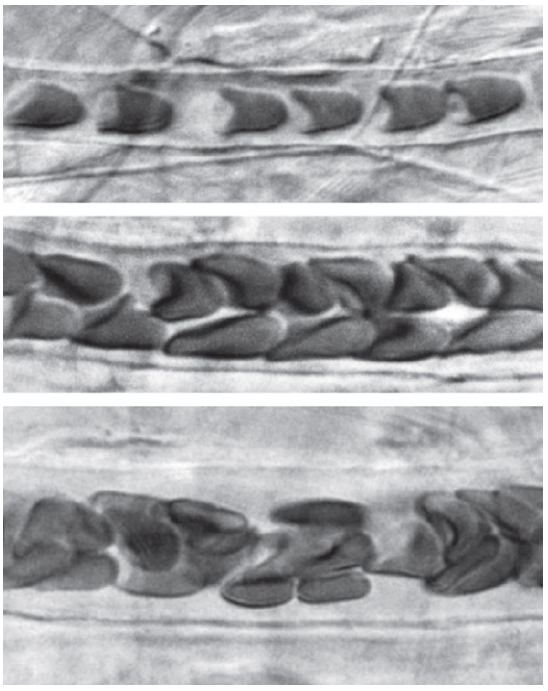

Fig. 2.8 – Écoulements sanguins (de gauche à droite) dans des micro-vaisseaux (de haut en bas : 7, 12 et 16 µm de diamètre interne) dans le mésentère du rat (extrait de Handbook of Physiology – Microcirculation (2002)).

Effet Fåhræus-Lindqvist

De nombreuses études, parmi lesquelles celle de Fåhræus & Lindqvist (1931), ont été menées pour évaluer la viscosité apparente du sang dans des tubes de petits diamètres. Pries *et al.* (1992) ont rassemblé ces résultats, représentés sur la figure

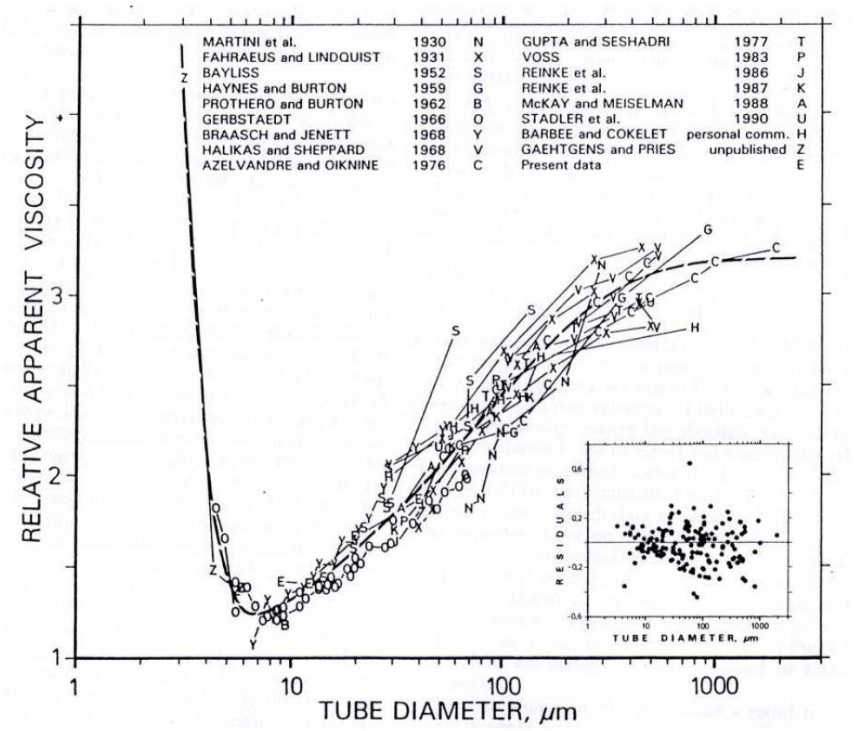

FIG. 2.9 – Compilation d'expérimentations *in vitro* permettant l'évaluation de viscosité apparente du sang pour des diamètres de tube de 3.3 à 1978 μm et un hématocrite de 45 % (Pries *et al.*, 1992). La viscosité relative apparente correspond au rapport entre la viscosité apparent du sang et celle du plasma.

2.9, pour en extraire une loi que nous évoquerons ultérieurement. Un point commun de ces études a été l'observation de la diminution significative de la viscosité apparente du sang pour des diamètres de tubes inférieurs à 300 μm. Ce phénomène est dénommé effet Fåhræus-Lindqvist d'après les auteurs qui l'ont découvert. Les données disponibles pour des diamètres inférieurs à 7 μm montrent que la viscosité apparente du sang atteint un minimum pour des diamètre entre 5 et 7 μm (montrant par ailleurs que la présence des globules rouges n'influe que très faiblement sur la résistance à l'écoulement pour les plus petites diamètres) avant de croître très rapidement lorsque le diamètre diminue. Ce même comportement est également observé lorsque l'hématocrite prend des valeurs au delà de la gamme physiologique typique. Bien que les mécanismes qui introduisent l'effet Fåhræus-Lindqvist ne soient pas parfaitement établis, ils sont liés à l'effet Fåhræus et à la couche plasmatique qui lubrifie l'écoulement.

La couche endothéliale

La surface intérieure des vaisseaux est tapissée d'une structure complexe qui représente une importante surface d'échange entre le sang et les tissus et qui semble être un facteur clé de nombreuses fonctions micro-vasculaires, telles que la régulation et la coagulation sanguine ainsi que la réponse inflammatoire. Comme la plupart les cellules, les cellules endothéliales sont recouvertes d'une couche de glycocalyx, formée de protéoglycanes et glycoprotéines, pouvant être observée par diverses techniques. Sa composition et ses fonctions sont complexes (Pries *et al.*, 2000; Weinbaum *et al.*, 2003; Reitsma *et al.*, 2007). C'est un facteur déterminant de la perméabilité vasculaire. Soumise aux forces de cisaillement de l'écoulement, la couche endothéliale transmet les informations mécaniques aux cellules endothéliales qui produisent du monoxyde d'azote (ou oxyde nitrique NO), un important médiateur permettant de réguler le tonus vasculaire. C'est également le centre de contrôle de la composition sanguine.

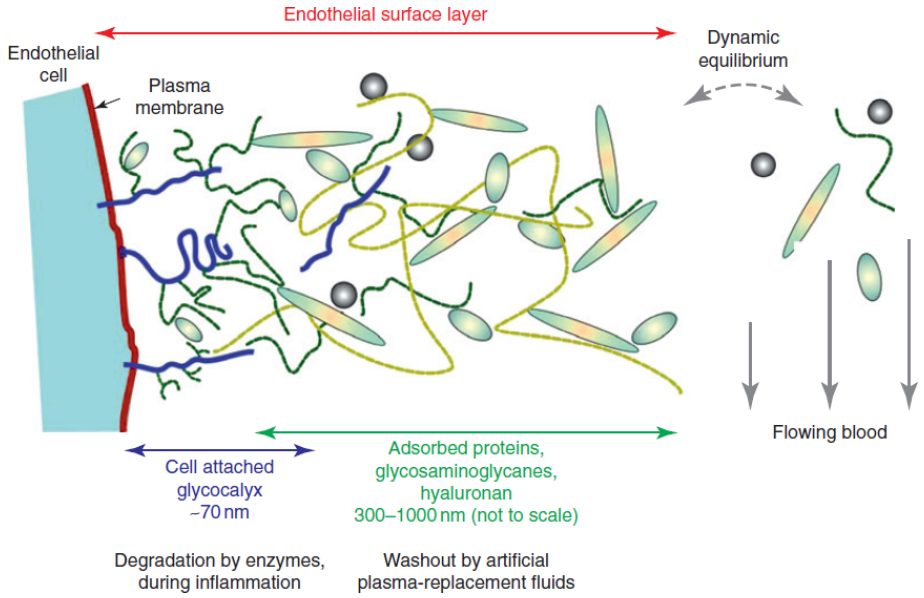

Fig. 2.10 – Schématisation de la couche endothéliale (extrait de (Handbook of Physiology – Microcirculation (2002)). La couche complexe formée de composés plasmatiques est en équilibre dynamique avec l'écoulement du plasma et stabilisée par des forces osmotiques (liées à la faible fraction solide). La structure totale peut être affectée par des mécanismes touchant directement le glycocalyx, ou par des modification de la composition du plasma.

Une structure plus épaisse vient s'ajouter au glycocalyx, du fait d'interactions complexes avec les éléments plasmatiques. La somme des couches de glycocalyx et des éléments plasmatiques absorbés forme la couche endothéliale de surface représentée sur la figure 2.10. L'épaisseur du glycocalyx (~ 50 nm) est petite comparée à celle de la couche endothéliale (500-1000 nm) dont l'épaisseur varie avec le diamètre du vaisseau. Cette structure fut initialement mise en évidence par des valeurs d'hématocrite

de tube observées *in vivo* bien plus faibles que celles attendues par les études *in vitro* prenant en compte l'effet Fåhræus (Pries *et al.*, 1990, 1994, 1997). Elle représente un facteur déterminant pour l'évaluation de la résistance hydrodynamique des écoulements vasculaires, et par conséquent s'additionne aux deux effets précédemment présentés, mais son étude est encore très récente. De plus, il semble que de nombreuses maladies vasculaires sont liées à la détérioration de cette structure très complexe.

Récemment des méthodes de μ-PIV ("micro-particle image velocimetry") ont été utilisées pour évaluer les caractéristiques rhéologiques des écoulements micro-vasculaires *in vivo* (Smith *et al.*, 2003; Long *et al.*, 2004; Damiano *et al.*, 2004). Elles permettent notamment de mesurer l'épaisseur de la couche endothéliale et représentent une possibilité intéressante pour l'évaluation précise de la viscosité apparente *in vivo* ainsi que des phénomènes qui la contrôle.

Effets liés au réseau

Le premier phénomène relatif à la structure du réseau est la séparation de phase. Ce phénomène correspond à la répartition non uniforme de l'hématocrite à une bifurcation vasculaire. Nous le mentionnons simplement ici sans entrer dans les détails car il sera au centre du chapitre 4.

Le second, est l'effet Fåhræus réseau, mis en évidence par Pries *et al.* (1986). Il fait référence aux corrélations entre vitesses et hématocrites qui influent sur la distribution d'hématocrite dans un ensemble de segments vasculaires, de manière analogue à l'effet Fåhræus qui affecte l'hématocrite dans un seul segment. Autrement dit, cet effet décrit la tendance des globules à suivre les chemins d'écoulements les plus forts à chaque bifurcation impliquant de fortes corrélations entre vitesses et hématocrites. Ceci implique une diminution de l'hématocrite systémique moyen des segments, d'autant plus importante que le réseau est important.

2.3.3 Modélisation de la rhéologie sanguine

Classiquement, l'étude théorique de la rhéologie des fluides non-newtoniens se fait par des équations constitutives reliant contraintes et déformations. Les propriétés rhéologiques du sang qui appartient à une classe de fluides non-newtoniens décrits par les propriétés énoncées plus haut, peuvent être modélisées par divers modèles comme ceux proposés par Casson, Carreau ou encore Quemada (1978*a*; 1978*b*). Une utilisation de ce dernier modèle proposé par Cokelet & Goldsmith (1991), et notamment repris par Das *et al.* (1998), permet de modéliser l'écoulement sanguin comme un fluide diphasique dont le noyau central possède les propriétés décrites par le modèle de Quemada, entouré d'un fluide newtonien modélisant la couche plasmatique dépourvue d'hématies. Les auteurs montrent, en comparant cette modélisation à l'expérience menée dans des tubes d'environ 170 µm de diamètre, que cette ap-

proche fournit de bons résultats. Les modèles de rhéologie macroscopique, basés sur des mesures elles aussi macroscopiques, ne reflètent pas précisément la phénoménologie des écoulements vasculaires, et notamment la formation de la couche plasmatique.

Modèles continus *in vitro*

En se basant sur les nombreuses études *in vitro* représentées figure 2.9, Pries *et al.* (1990) ont proposés des modèles continus permettant de décrire les effets Fåhræus et Fåhræus-Lindqvist.

Ces relations empiriques représentées par la figure 2.11, dont nous ne présentons pas ici les détails mathématiques (*cf.* chapitre 4), montrent notamment que l'effet Fåhræus est d'autant plus important que l'hématocrite systémique H_D est petite, et que l'effet Fåhræus-Lindqvist est quant à lui d'autant plus prononcé que l'hématocrite systémique est grand. Kiani & Hudetz (1991) ont pour leur part proposé un modèle plus mathématique relatif à l'effet Fåhræus-Lindqvist, basé sur une description diphasique de l'organisation à l'intérieur du tube (figure 2.12). Il présente l'avantage d'avoir des paramètres physiques ajustables, comme par exemple l'épaisseur de la couche plasmatique, ce qui n'est pas le cas de la relation empirique précédente Pries *et al.* (1990). Il est important de noter que ces deux modèles, qui sont établis pour des écoulements de type Poiseuille (à profil de parabolique), ont des comportements très proches pour la gamme de diamètres caractéristiques de la micro-circulation, la principale différence se faisant au niveau du seuil de remontée de la viscosité. Un autre point intéressant à garder à l'esprit, illustré en annexe A, est l'évolution de la viscosité apparente relative en fonction de l'hématocrite. On s'aperçoit qu'elle varie très peu pour des diamètres autour de 10 µm. Ceci met en avant l'influence mineure de l'hématocrite dans l'évaluation de la viscosité pour les capillaires.

Modèles continus *in vivo*

Par la suite, Pries *et al.* (1994) ont proposé une version modifiée, représentée par la figure 2.13, de leur précédente relation de sorte à minimiser les écarts entre mesures expérimentales et simulations réseaux. Cette approche n'a pas réellement convaincu (Cokelet, 1997; Pries & Secomb, 1997). Enfin, Pries & Secomb (2005) ont proposé une ultime version de leur modèle décrivant la présence et l'influence complexe de la couche endothéliale, en se basant sur plusieurs études expérimentales. Cependant, cette approche contient encore des paramètres libres qui sont évalués par une procédure d'optimisation entre expérience et simulation. Ces relations sont représentées figure 2.14. L'épaisseur de la couche endothéliale varie avec le diamètre du segment vasculaire, mais également de manière moins importante (et moins évidente) avec l'hématocrite.

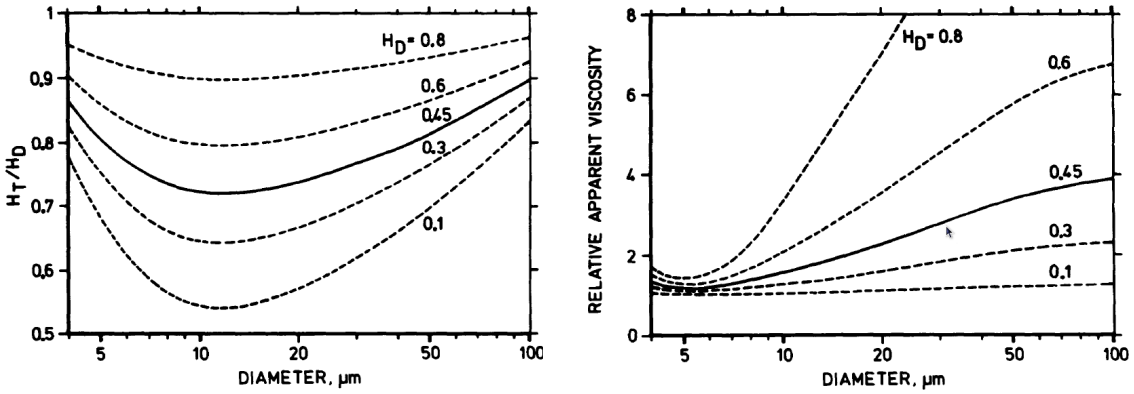

FIG. 2.11 – Représentation des effets Fåhræus et Fåhræus-Lindqvist (extrait de Pries *et al.* (1990)) : (gauche) le rapport entre hématocrite dynamique (de tube) H_T et l'hématocrite systémique H_D en fonction du diamètre du tube, (droite) la viscosité apparente relative du sang en fonction du diamètre du tube. Ces deux effets varient avec l'hématocrite systémique.

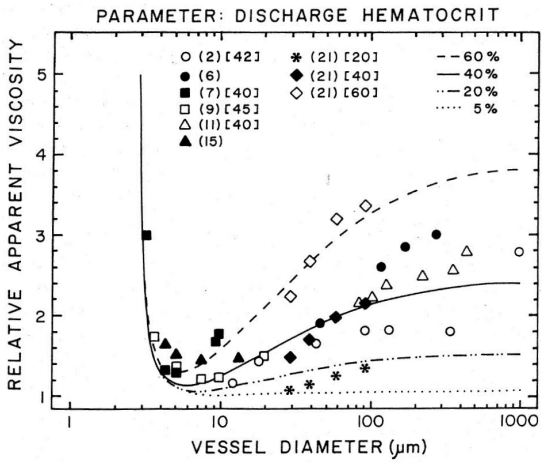

FIG. 2.12 – Modèle semi-empirique décrivant l'effet Fåhræus-Lindqvist superposé aux jeux de données expérimentales utilisées pour sa validation (extrait de Kiani & Hudetz (1991)).

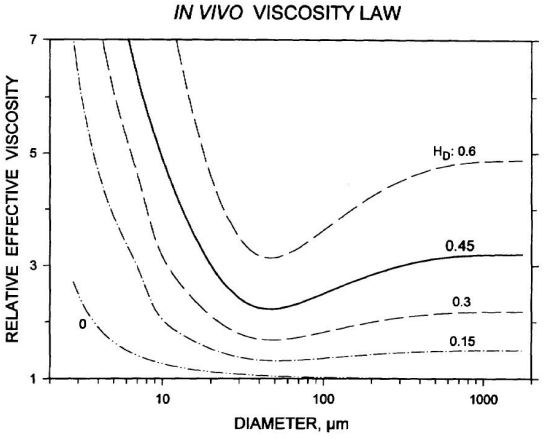

FIG. 2.13 – Effet Fåhræus-Lindqvist évalué par une version modifiée de la relation empirique de viscosité *in vitro* proposé par Pries *et al.* (1994).

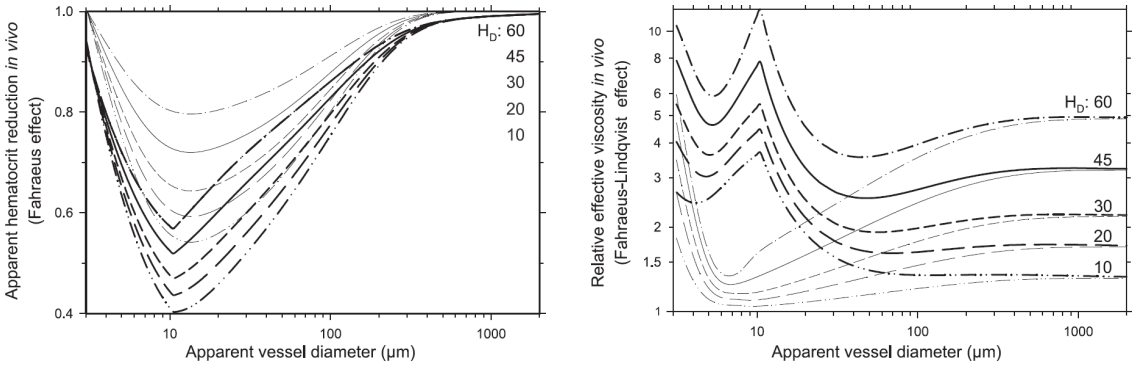

FIG. 2.14 – Effets Fåhræus (gauche) et Fåhræus-Lindqvist (droite) évalués par les relations proposées par Pries & Secomb (2005) tenant compte de la couche endothéliale (traits épais) et comparés à la situation *in vitro* (traits fins) : (gauche) le rapport entre hématocrite dynamique et hématocrite systémique décrit en fonction du diamètre, (droite) la viscosité apparente relative du sang en fonction du diamètre du vaisseau.

2.4 Enjeux & Problématiques

Nous abordons dans cette dernière section quelques éléments contextuels synthétiques permettant de mieux comprendre les enjeux des travaux décrits dans les chapitres suivants.

2.4.1 L'autorégulation cérébrale

L'autorégulation cérébrale est la capacité du débit cérébral à rester constant malgré les variations de la pression artérielle, ou à varier lorsque l'activité le nécessite. C'est une fonction nécessaire à cet organe qui ne peut pas stocker d'énergie, et dont la demande de perfusion doit rapidement s'adapter aux besoins.

L'étude des mécanismes liés aux phénomènes d'autorégulation, introduit par Roy & Sherrington (1890), est encore aujourd'hui au centre de nombreux travaux, car ces mécanismes ne sont pas clairement établis, tant sur le plan des origines physico-chimiques, que cellulaires ou métaboliques. Cependant, sur le plan hémodynamique pur, il semble que les mécanismes principaux sont simples et aujourd'hui bien identifiés. Des progrès récents dans la compréhension locale de ces phénomènes ont été en effet récemment possibles grâce à une méthode expérimentale permettant de mesurer les variations locales de l'écoulement dans les vaisseaux. Kleinfeld *et al.* (1998) ont utilisé la microscopie à deux photons couplée à un marquage fluorescent du plasma. La régulation du débit sanguin a pu être enregistrée *in vivo* dans un cortex de rat et ces auteurs ont observé et quantifié les variations de diamètres des artérioles pénétrantes conduisant à cette régulation. Elle se fait, entre autres, par l'intermédiaire des structures telles que les muscles lisses (figure 2.15) et les péricytes (figure 2.16) qui modifient les diamètres locaux des segments. Ainsi, il est aujourd'hui établi que les variations de débits cérébraux sont essentiellement liées à des variations de diamètres des artérioles pénétrantes. Au delà de ce constat, l'origine biologique de ces variations de diamètres et leurs couplages avec l'activité cérébrale est encore largement débattue et plusieurs hypothèses ont été avancées (Johnson, 1986; Rossier, 2009). Sans entrer dans les détails complexes, ni prétendre faire une revue exhaustive, nous présentons ici les deux hypothèses les plus communément admises ainsi que les principaux mécanismes mis en jeu.

L'hypothèse métabolique suppose que l'activation neuronale, et l'augmentation résultante de l'activité métabolique, induit la libération de métabolites vaso-actifs, c'est-à-dire des substances qui ont des propriétés relaxantes sur les muscles lisses, conduisant à une augmentation du débit de perfusion (ou "Cerebral Blood Flow", noté CBF par la suite) dans les zones activées en demande. Cette hypothèse, soutenue par l'utilisation de la tomographie par émission de positons (Raichle & Mintun, 2006), se base sur le lien de cause à effet entre l'absorption locale de glucose et la régulation du CBF (Magistretti, 2006). Le phénomène de régulation serait alors un mécanisme de rétroaction ne pouvant pas anticiper la demande. Cette hypothèse

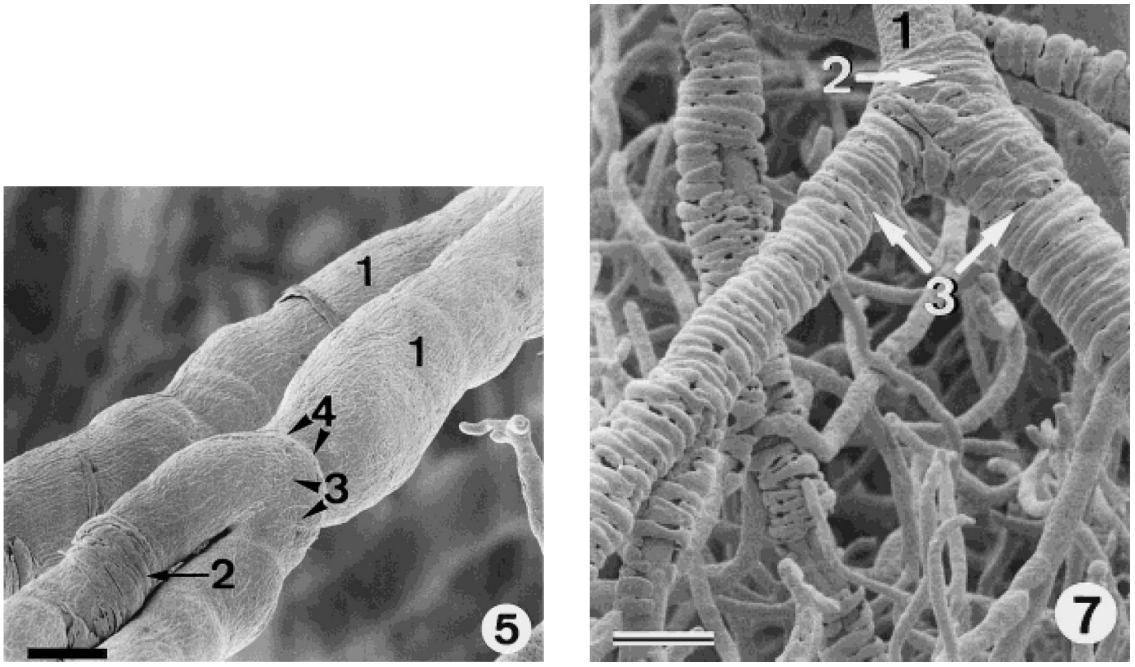

Fig. 2.15 – Visualisations par microscopie électronique des muscles lisses entourant les artérioles (extrait de Rodriguez-Bazea *et al.* (1998)) : (5) observations de constrictions, barre d'échelle 35 µm et (7) organisation des muscles lisses à une bifurcations, barre d'échelle 50 µm.

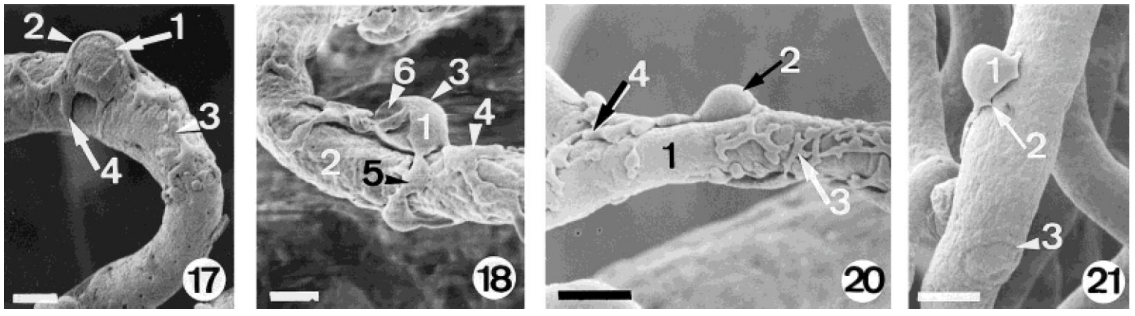

Fig. 2.16 – Visualisations par microscopie électronique de péricytes capillaires contrôlant l'écoulement sanguin (extrait de Rodriguez-Bazea *et al.* (1998)) : (17) barre d'échelle 7.5 µm, (18) barre d'échelle 6.8 µm, (20) barre d'échelle 11.5 µm et (21) barre d'échelle 10 µm.

est également soutenue par les travaux de Zonta *et al.* (2003) qui ont mis en avant la libération de substances vasodilatantes par le biais des pieds astrocytaires, entraînant une augmentation du CBF local. Gordon *et al.* (2008) ont depuis montré que les astrocytes (cellules gliales en forme d'étoile) pouvaient également provoquer des vaso-constrictions (voir également Mulligan & MacVicar (2004) et Peppiat *et al.* (2006)).

L'hypothèse neurogénique suggère que les micro-vaisseaux corticaux sont innervés par des neurones contenant des neurotransmetteurs vasodilatateurs, qui seraient libérés lorsque les neurones producteurs sont activés de façon concomitante avec leurs voisins, conduisant ainsi à une augmentation locale du CBF. Autrement dit, il s'agit ici d'un mécanisme où l'afflût sanguin provoqué par l'activation cérébrale est lié aux signaux synaptiques plutôt qu'aux besoins métaboliques du tissu (Estrada & DeFelipe, 1998; Hamel, 2006). Cette hypothèse a été mise en avant récemment dans les travaux de Sirotin & Das (2009) qui ont montré qu'un signal hémodynamique précède une activité neuronale locale en réponse à un stimuli attendu. Devor *et al.* (2008) ont également observé qu'une augmentation de l'absorption de glucose pouvait être associée à une diminution du CBF, ce qui est, là aussi, contraire à l'hypothèse métabolique.

Il semblerait en fait que l'activité métabolique et l'écoulement sanguin ne soient pas toujours totalement corrélés à l'inverse de ce que suppose pourtant les techniques d'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique, et l'utilisation du signal BOLD ("Blood-Oxygen-Level Dependent"). Dans une revue récente, Logothetis (2008) propose un consensus en mettant en avant le pour et contre de l'IRMf aujourd'hui très largement utilisée. Cependant, avec une précision moyenne de $55\,\mathrm{mm}^3$ par voxel, ces techniques ne peuvent pas évaluer précisément l'organisation structurelle et l'hémodynamique.

Sans prétendre répondre à ces questionnements, il est intéressant de simuler et d'évaluer à la plus petite échelle les variations hémodynamiques relatives à des phénomènes de constriction ou de dilatation dans des structures micro-vasculaires réelles reconstruites. C'est ce que nous discuterons au chapitre 6. L'approche de l'estimation à partir de calculs numériques de la pression sanguine permet également d'extraire des quantités macroscopiques réelles telle que la conductance hydraulique effective de cette vascularisation.

2.4.2 Les accidents vasculaires cérébraux

La réduction ou la suppression de l'approvisionnement sanguin, et par conséquent en oxygène, peut avoir d'importantes conséquences. L'ischémie, qui en résulte est rapidement toxique pour les cellules gliales et neuronales et peut conduire à des souffrances tissulaires irréversibles. Ce déficit d'approvisionnement peut être lié à une occlusion partielle du diamètre d'un segment vasculaire, consécutif à un dépôt

lipidique anormal sur les parois vasculaires. Selon la durée et l'endroit où cela se produit, une occlusion peut entraîner des paralysies ou des troubles cognitifs. La thrombose, correspondant à une occlusion totale, peut être mortelle dans certains cas. Nous ne détaillerons pas les aspects médicaux liés aux AVC qui resteront superficiels dans ce mémoire. Il est cependant important de mentionner que c'est une pathologie relativement répandue, dont la prévalence est difficile à estimer. Les chiffres classiques avancés dans la littérature sont de 4 à 8 pour 1000 habitants dans les pays occidentaux. Une bonne partie de ces accidents échappe cependant aux statistiques car ils peuvent être de petite amplitude (micro-AVC). Ces derniers peuvent passer inaperçus car ils sont associés à des zones ischémiques de petites tailles et/ou partiellement compensés par des suppléances latérales. C'est à ce type d'évènements ischémiques que nous consacrerons une partie de l'analyse décrite au chapitre 6.

Nishimura *et al.* (2006*b*) ont mis au point une technique permettant de créer *in vivo* différents types de lésions vasculaires. Parallèlement, ils disposent d'une technique de microscopie bi-photonique permettant l'analyse en profondeur des modifications induites sur l'écoulement par des mesures précises des vitesses d'écoulements. Cette méthodologie a permis de montrer que l'occlusion de l'artère cérébrale médiane entraîne une redistribution et une réorganisation de l'écoulement sanguin cérébral, minimisant ainsi les effets de la thrombose (Schaffer *et al.*, 2006). Autrement dit, la topologie du système artériel à la surface du cortex permet de suppléer des problèmes d'approvisionnement sanguin significatifs.

Cependant, ceci n'est plus le cas si la lésion se produit au niveau des artères perforantes qui représentent un goulot d'étranglement pour l'approvisionnement sanguin (Nishimura *et al.*, 2006*a*). En utilisant la même méthodologie, les auteurs ont aussi montré que les ischémies sont bien plus sévères si elles se produisent en dessous de la surface corticale, au niveau des artères perforantes qui plongent dans le tissu. Le débit de perfusion reste significativement inférieur à l'état physiologique normal. De plus, les perturbations de l'écoulement envahissent l'ensemble du territoire vasculaire associé à l'artère.

2.4.3 Perspectives

Il est important de mentionner que les outils et les méthodes que nous discuterons dans la suite ont une étendue d'application qui dépasse largement le contexte cérébral dans la mesure où la modélisation des écoulements possède un caractère générique. Les situations d'ischémie et/ou de dysfonctionnement vasculaires sont très nombreux, mais la compréhension du rôle relatif des effets locaux et de leur couplage avec l'écoulement sont aujourd'hui peu compris. Nous espérons que les éléments mis en avant dans ce travail pourront contribuer à progresser dans cette compréhension.

Bibliographie

Berger, S. A. & Jou, L.-D. 2000 Flows in stenotic vessels. *Annu. Rev. Fluid Mech.* **32**, 347–382.

Cassot, F., Lauwers, F., Lorthois, S., Puwanarajah, P. & Duvernoy, H. 2009 Scaling laws for branching vessels of human cerebral cortex. *Microcirculation* **16**, 331–344.

Cokelet, G. R. 1997 A commentary on the "in vivo viscosity law". *Biorheology* **34**, 363–367.

Cokelet, G. R. 1999 Viscometric, *in vitro* and *in vivo* blood viscosity relationships : how are they related ? *Biorheology* **36**, 343–358.

Cokelet, G. R. & Goldsmith, H. L. 1991 Decreased hydrodynamic resistance in the two-phase flow of blood through small vertical tubes at low flow rates. *Circ. Res.* **68**, 1–17.

Damiano, E. R., Long, D. S. & Smith, L. 2004 Estimation of viscosity profiles using velocimetry data from parallel flows of linearly viscous fluids : application to microvascular haemodynamics. *J. Fluid Mech.* **512**, 1–19.

Das, B., Johnson, P. C. & Popel, A. S. 1998 Effect of nonaxisymmetric hematocrit distribution on non-newtonian blood flow in small tubes. *Biorheology* **35** (1), 69–87.

Devor, A., Hillman, E. M. C., Tian, P., Waeber, C., Teng, I. C., Ruvinskaya, L., Shalinsky, M. H., Zhu, H., Haslinger, R. H., Narayanan, S. N., Ulbert, I., Dunn, A. K., Lo, E. H., Rosen, B. R., Dale, A. M., Kleinfeld, D. & Boas, D. A. 2008 Stimulus-induced changes in blood flow and 2-deoxyglucose uptake dissociate in ipsilateral somatosensory cortex. *J. Neurosci.* **28** (53), 14347–14357.

Duvernoy, H. M. 1999 *The human brain. Surface, blood supply and three-dimensional sectional anatomty*. Springer.

Duvernoy, H. M., Delon, S. & Vannson, J. L. 1981 Cortical blood vessels of the human brain. *Brain Res. Bull.* **7**, 519–579.

Estrada, C. & DeFelipe, J. 1998 Nitric oxide-producing neurons in the neocortex : morphological and functional relationship with intraparenchymal microvasculature. *Cereb. Cortex* **8**, 193–203.

Fåhræus, R. 1929 The suspension stability of the blood. *Physiol. Rev.* **9**, 241–274.

Fåhræus, R. & Lindqvist, T. 1931 The viscosity of blood in narrow capillary tubes. *Am. J. Physiol.* **96**, 562–568.

Goldsmith, H. L. & Skalak, R. 1975 Hemodynamics. *Annu. Rev. Fluid Mech.* **7**, 213–247.

Gordon, G. R. J., Choi, H. B., Rungta, R. L., Ellis-Davies, C. R. & MacVicar, B. A. 2008 Brain metabolism dictates the polarity of astrocyte control over arterioles. *Nature* **456** (11), 745–750.

Hamel, E. 2006 Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J. Appl. Physiol.* **100**, 1059–1064.

Johnson, P. C. 1986 Autoregulation of blood flow. *Circ. Res.* **59**, 483–495.

Kamm, R. D. 2002 Cellular fluid mechanics. *Annu. Rev. Fluid Mech.* **34**, 211–232.

Kiani, M. F. & Hudetz, A. G. 1991 A semi-empirical model of apparent blood viscosity as a function of vessel diameter and discharge hematocrit. *Biorheology* **28**, 65–73.

Kleinfeld, D., Mitra, P. P., Helmchen, F. & Denk, W. 1998 Fluctuations and stimulus-induced changes in blood flow observed in individual capillaries in layers 2 through 4 of rat neocortex. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 15741–15746.

Ku, D. N. 1997 Blood flow in arteries. *Annu. Rev. Fluid Mech.* **29**, 399–434.

Lauwers, F. 2007 Etude quantitative tridimensionnelle du réseau micro-vasculaire du cortex cérébral humain. PhD thesis, Université Paul Sabatier, Toulouse, France.

Lee, J. & Smith, N. P. 2008 Theoretical modeling in hemodynamics of microcirculation. *Microcirculation* **15**, 699–714.

Lipowsky, H. H. 2005 Microvascular rheology and hemodynamics. *Microcirculation* **12**, 5–15.

Logothetis, N. K. 2008 What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* **453** (12), 869–878.

Long, D. S., Smith, M. L., Pries, A. R., Ley, K. & Damiano, E. R. 2004 Microviscometry reveals reduced blood viscosity and altered shear rate and shear stress profiles in microvessels after hemodilution. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **101** (27), 10060–10065.

Magistretti, P. J. 2006 Neuron-glia metabolic coupling and plasticity. *J. Exp. Biol.* **209**, 2304–2311.

Mulligan, S. J. & MacVicar, B. A. 2004 Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions. *Nature* **431**, 195–199.

Nishimura, N., Schaffer, C. B., Friedman, B., Lyden, P. D. & Kleinfeld, D. 2006*a* Penetrating arterioles are a bottleneck in the perfusion of neocortex. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **104** (1), 365–370.

Nishimura, N., Schaffer, C. B., Friedman, B., Tsai, P. S., Lyden, P. D. & Kleinfeld, D. 2006*b* Targeted insult to subsurface cortical blood vessels using ultrashort laser pulses : three models of stroke. *Nat. Methods* **3** (2), 99–108.

Peppiat, C. M., Howarth, C., Mobbs, P. & Attwell, D. 2006 Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature* **443**, 700–704.

Popel, A. S. & Johnson, P. C. 2005 Microcirculation and hemorheology. *Annu. Rev. Fluid Mech.* **37**, 43–69.

Pries, A. R., Ley, K. & Gaehtgens, P. 1986 Generalization of the Fåhræus principle for microvessel networks. *Am. J. Physiol.-Heart C.* **251**, 1324–1332.

Pries, A. R., Neuhaus, D. & Gaehtgens, P. 1992 Blood viscosity in tube flow : dependence on diameter and hematocrit. *Am. J. Physiol.-Heart C.* **263**, 1770–1778.

Pries, A. R. & Secomb, T. W. 1997 Response to commentary. resistance to blood flow in vivo : from poiseuille to the '*in vivo* viscosity law'. *Biorheology* **34**, 369–373.

Pries, A. R. & Secomb, T. W. 2005 Microvascular blood viscosity in vivo and the endothelial surface layer. *Am. J. Physiol.-Heart C.* **289**, 2657–2664.

Pries, A. R., Secomb, T. W. & Gaehtgens, P. 1996 Biophysical aspects of blood flow in the microvasculature. *Cardiovasc. Res.* **32**, 654–667.

Pries, A. R., Secomb, T. W. & Gaehtgens, P. 2000 The endothelial surface layer. *Pflüg. Arch. Eur. J. Phy.* **440**, 653–666.

Pries, A. R., Secomb, T. W., Gaehtgens, P. & Gross, J. F. 1990 Blood flow in microvascular networks - experiments and simulation. *Circ. Res.* **67**, 826–834.

Pries, A. R., Secomb, T. W., Gessner, T., Sperandio, M. B., Gross, J. F. & Gaehtgens, P. 1994 Resistance to blood flow in microvessels *in vivo*. *Circ. Res.* **75**, 904–915.

Pries, A. R., Secomb, T. W., Jacobs, H., Sperandio, M., Osterloh, K. & Gaehtgens, P. 1997 Microvascular blood flow resistance : role of endothelial surface layer. *Am. J. Physiol.-Heart C.* **273**, 2272–2279.

Quemada, D. 1978*a* Rheology of concentrated dispersed system ii. a model for non-newtonian shear viscosity in steady flows. *Rheol. Acta* **17**, 632–642.

Quemada, D. 1978*b* Rheology of concentrated dispersed system iii. general features of the proposed non-newtonian model. comparison with experimental data. *Rheol. Acta* **17**, 643–653.

Raichle, M. E. & Mintun, M. A. 2006 Brain work and brain imaging. *Annu. Rev. Neurosci.* **29**, 449–476.

Reina-De La Torre, F., Rodriguez-Bazea, A. & Sahuquillo-Barris, J. 1998 Morphological characteristics and distribution pattern of the arterial vessels in human cerebral cortex : A scanning electron microscope study. *Anat. Rec.* **251**, 87–96.

Reitsma, S., Slaff, D. W., Vink, H., van Zandvoort, M. A. M. J. & oude Egbrink, M. G. A. 2007 The endothelial glycocalyx : composition, fonctions and visualisation. *Pflüg. Arch. Eur. J. Phy.* **454** (3), 345–359.

Risser, L., Plouraboué, F., Cloetens, P. & Fonta, C. 2009 A 3D investigation shows that angiogenesis in primate cerebral cortex mainly occurs at capillary level. *Int. J. Dev. Neurosci.* **27**, 185–196.

Rodriguez-Bazea, A., Reina-De La Torre, F., Ortega-Sanchez, M. & Sahuquillo-Barris, J. 1998 Perivascular structures in corrosion casts of the human central nervous system : a confocal laser and scanning electron microscope study. *Anat. Rec.* **252**, 176–184.

Rossier, J. 2009 Wiring and plumbing in the brain. *Front. Hum. Neurosci.* **3**.

Roy, C. & Sherrington, C. 1890 On the regulation of the blood supply of the brain. *J. Physiol.-London* **11**, 85–100.

Schaffer, C. B., Friedman, B., Nishimura, N., Schroeder, L. F., Tsai, P. S., Ebner, F. F., Lyden, P. D. & Kleinfeld, D. 2006 Two-photon imaging of cortical surface microvessels reveals a robust redistribution in blood flow after vascular occlusion. *PLoS Biol.* **4** (2), 258–270.

Sirotin, Y. B. & Das, A. 2009 Anticipatory haemodynamic signals in sensory cortex not predicted bu local neuronal activity. *Nature* **457** (22), 475–480.

Smith, M. L., David, S. L., Damiano, E. R. & Ley, K. 2003 Near-wall μ-PIV reveals a hydrodynamically relevant endothelial surface layer in venules in vivo. *Biophys. J.* **85**, 637–645.

Sugihara-Seki, M. & Fu, B. M. 2005 Blood flow and permeability in microvessels. *Fluid Dyn. Res.* **37**, 82–132.

Sutera, S. P. & Skalak, R. 1993 The history of Poiseuille's law. *Annu. Rev. Fluid Mech.* **25**, 1–19.

Tuma, R. F., Duran, W. N. & Ley, K. 2002 *Handbook of physiology – Microcirculation*, 2nd edn. Academic Press.

Weber, B., Keller, A. L., Reichold, J. & Logothetis, N. K. 2008 The microvascular system of the striate and extrastriate visual cortex of the macaque. *Cereb. Cortex* **18** (10), 2318–2330.

Weinbaum, S., Zhang, X., Han, B., Vink, H. & Cowin, S. C. 2003 Mechanotransduction and flow acroos the endothelial glycocalyx. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **100**, 7988–7995.

Zonta, M., Angulo, M. C., Gobbo, S., Rosengarten, B., Hossmann, K.-A., Pozzan, T. & Carmignoto, G. 2003 Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat. Neurosci.* **6** (1), 43–50.

Chapitre 3

Méthodologie & Aspects techniques

Ce chapitre présente des points méthodologiques ou techniques, utilisés dans le cadre de la thèse. Après un rapide survol des différentes techniques d'imagerie, nous présentons la préparation des échantillons ainsi que la micro-tomographie synchrotron utilisée pour les imager. Ensuite, nous présentons les différents étapes du post-traitement des images, qui permettent d'obtenir une description vectorielle du réseau micro-vasculaire. Enfin, nous présentons les méthodes de résolution de systèmes linéaires creux qui seront utilisées ultérieurement pour évaluer les écoulements dans des vaisseaux vasculaires intracorticaux.

3.1 Techniques d'imagerie

3.1.1 Différentes techniques usuelles

Les techniques d'imagerie médicale tridimensionnelle les plus couramment utilisées sont la tomodensitométrie, ou scanner, et la résonance magnétique nucléaire, également dénommée imagerie par résonance magnétique qui en est une application. Elles permettent de visualiser des objets tridimensionnels inertes, avec une résolution de l'ordre du millimètre, et peuvent être couplées avec des produits de contrastes. La résonance magnétique nucléaire, technique non-irradiante, est la plus performante offrant aussi la possibilité d'analyses fonctionnelles (Logothetis, 2008). Ces techniques ne sont pas dédiées à l'étude de la vascularisation, comme le sont les techniques d'angiographie (Nowinski *et al.*, 2009; Yoshino *et al.*, 2008). Cependant, ces méthodes ne sont pas suffisantes pour étudier le système micro-vasculaire, notamment cérébral. Il est alors possible d'utiliser des techniques d'imagerie bidimensionnelles, de type microscopies optique ou électronique dont il existe de nombreuses variantes. Elles utilisent respectivement un faisceau lumineux et un flux d'électron, et peuvent être associées à divers marqueurs. Reina-De La Torre *et al.*

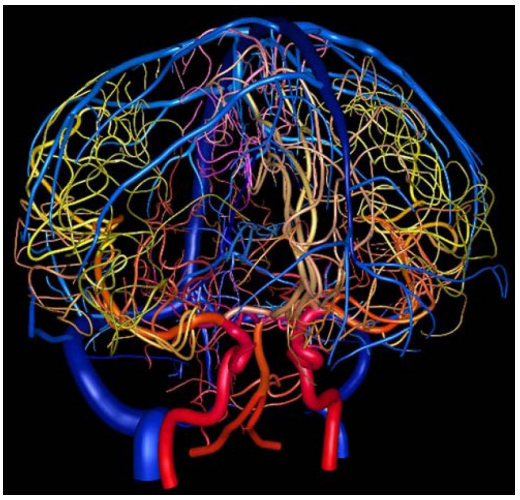

FIG. 3.1 – Reconstruction du système vasculaire cérébral chez l'humain obtenu par angiographie à résonance magnétique nucléaire (Nowinski *et al.*, 2009).

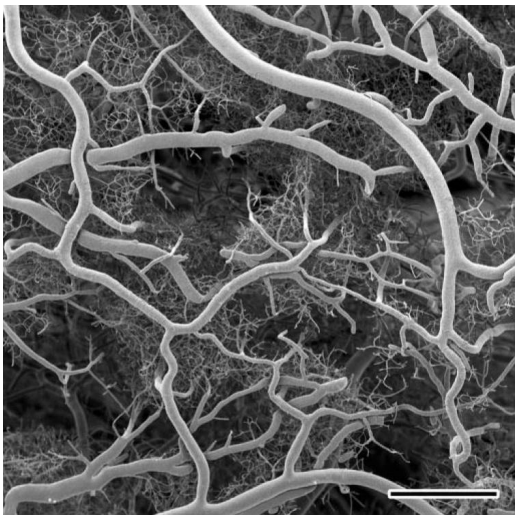

FIG. 3.2 – Vascularisation cérébrale observée par microscopie électronique à balayage (Harrison *et al.*, 2002). La barre d'échelle représente 500 µm.

(1998) et Harrison *et al.* (2002) utilisent notamment la microscopie électronique à balayage pour l'étude de la micro-vascularisation cérébrale. Cette technique permet d'obtenir une très bonne résolution spatiale de l'ordre du nanomètre. On peut également mentionner ici la microscopie intravitale qui a été largement utilisée pour l'étude des écoulements micro-vasculaires, et ainsi permit l'établissement de modèles rhéologiques (Pries *et al.*, 1986, 1989, 1994, entre autres).

La microscopie confocale, généralement couplée à la fluorescence, est une autre technique d'imagerie très répandue. La source lumineuse, ainsi que le détecteur, sont réduits aux dimensions d'un point par des diaphragmes et permettent de n'observer que la lumière du plan focal. L'objet visualisé est alors reconstruit en trois dimensions avec une résolution de l'ordre du micron. Une équipe toulousaine (Cassot *et al.*, 2006; Lauwers *et al.*, 2008) utilise notamment cette technique pour étudier la micro-vascularisation cérébrale, et ainsi obtenir des images relativement proches de celles obtenues par micro-tomographie. Cependant, cette technique est limitée par une profondeur accessible de l'ordre de 300 µm pour laquelle le signal lumineux est déjà difficilement exploitable.

La microscopie bi-photonique est une technique récente, et prometteuse, qui permet d'imager des objets biologiques *in vivo* en trois dimensions avec une résolution là aussi micronique. Le point fluorescent, sur lequel la lumière est focalisée, va absorber des photons infrarouges qui vont l'exciter durant quelques femtosecondes, puis va émettre un photon visible récupéré et interprété par le microscope. Cette technique non-destructive est très utilisée.

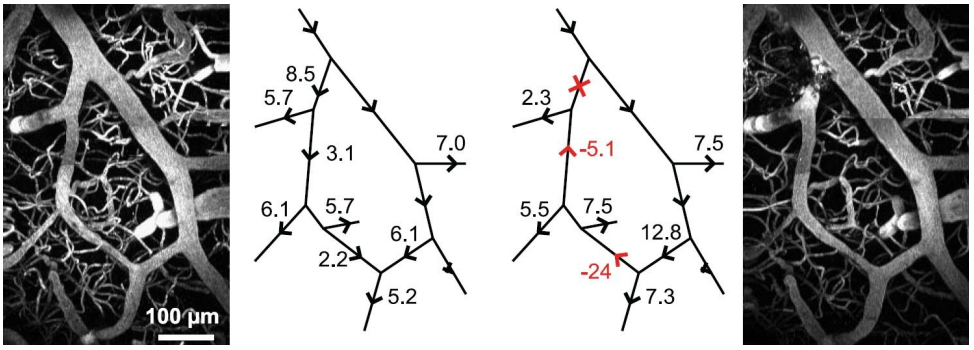

Fig. 3.3 – Observation du réseau micro-vasculaire cortical et mesures des vitesses des globules rouges (exprimées en mm/s) par microscopie bi-photonique, avant et après la création d'une thrombose au niveau d'une artère à la surface corticale (Schaffer *et al.*, 2006).

Elle permet une étude en profondeur des tissus vivants, environ 600 µm (Oheim *et al.*, 2001), des mesures locales précises de vitesses au niveau des capillaires (Kleinfeld *et al.*, 1998; Chaigneau *et al.*, 2003; Nishimura *et al.*, 2006) ainsi que des mesures macroscopiques (Vérant *et al.*, 2007). Cette technique reste limitée à un nombre res-

treint de marqueurs et son coût est élevé.

Enfin, Heinzer *et al.* (2006) et Krucker *et al.* (2006) ont également proposé des approches (par une méthode de "cast") permettant le couplage de ces techniques de microscopie à de la micro-tomographie pour ainsi disposer à la fois d'une vision globale de la vascularisation cérébrale ainsi que d'une reconstructions haute résolution sur des zones d'intérêts définies au vu de l'ensemble. Cependant, les échantillons sont très fragiles et la méthodologie coûteuse.

3.1.2 La micro-tomographie synchrotron

Les différentes techniques de microscopie, précédemment présentées, sont limitées par la profondeur accessible relative au fait que la lumière, utilisée pour imager le réseau vasculaire, possède une pénétration finie. L'analyse des tissus biologiques est alors restreinte à une profondeur de quelques centaines de microns. Pour contourner cette limitation il est possible, soit de découper la zone d'intérêt en tranches suffisamment fines, soit d'utiliser différents axes d'observations. Le raccordement des images peut alors s'avérer difficile, d'autant plus si l'échantillon a été endommagé par une découpe.

Plouraboué *et al.* (2004) ont proposé une méthodologie, basée sur une technique haute résolution de micro-tomographie à rayons X, permettant l'analyse des réseaux micro-vasculaires dans toute la profondeur du cortex cérébral. Nous détaillons ici certains des aspects de cette méthode, utilisée dans le cadre de cette thèse.

Préparation des échantillons

La préparation des échantillons de tissus intracorticaux, couplée à la méthode d'acquisition, doivent répondre à certaines contraintes :

i. le volume imagé doit être de quelques dizaines de millimètres cube ;

ii. le contraste doit être suffisamment élevé pour distinguer facilement les vaisseaux du tissu ;

iii. enfin, la résolution doit être inférieure à la taille caractéristique des plus petites structures micro-vasculaires (quelques microns).

Sans entrer dans les détails, la préparation des échantillons consiste en l'injection d'un agent de contraste dans l'ensemble du système vasculaire cérébral (figure 3.4). Le choix de l'agent de contraste résulte d'un compromis entre performance optique et viscosité, d'autant plus élevée que la solution est concentrée. Cependant, le comportement rhéologique de la solution doit être, autant que possible, proche de celui non-newtonien du sang dans la micro-vascularisation. Les tests menés ont conduit à l'utilisation d'une solution à base de sulfate de baryum ayant des propriétés viscosimétriques proches de celles du sang pour un hématocrite physiologique de 45 %. La solution, formée d'une suspension de particules solides, contient également une

solution polymérique de gélatine faiblement concentrée. Le rôle de cette gélatine est de figer la solution dans les compartiments vasculaires lors des étapes ultérieures.

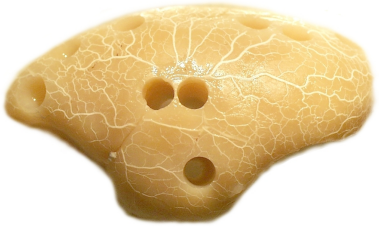

Fig. 3.4 – Cerveau de marmouset, injecté avec une solution de sulfate de baryum, visualisé après extraction des échantillons de 3 mm de diamètre.

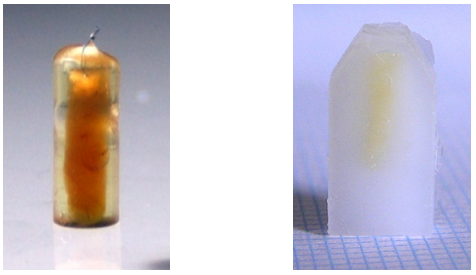

Fig. 3.5 – Échantillons inclus : (gauche) dans une résine époxy, (droite) dans du polyéthylène glycol (PEG).

Ensuite, les échantillons sont déshydrates, avant d'être fixés et inclus dans une résine époxy, très dure, ou dans de la PEG (figure 3.5). La déshydratation est une étape importante qui permet de limiter l'atténuation des rayons X, ainsi que les possibles interactions de l'eau avec la source lumineuse. Elle a pour effet de réduire la taille de échantillon. Cette réduction, supposée isotrope, est mesurée et prise en compte dans l'analyse du réseau et des écoulements. L'utilisation récente d'une résine plus souple, a pour objectif de permettre des coupes et marquages histologiques après acquisition synchrotron. Mais il semble que les échantillons soient alors beaucoup plus sensibles à la chaleur générée par les rayons.

Micro-tomographie à rayons X

Récemment, des micro-tomographes de laboratoire ont été commercialisés mais les images obtenues par radiation synchrotron restent bien meilleures en terme de résolution spatiale et de rapport signal/bruit. Les performances des sources de rayons X synchrotron de troisième génération notamment disponibles à l'European Synchrotron Radiation Facility (ESRF), résultent du fait que le faisceau fourni est de haute intensité, quasi-parallèle et monochromatique. Ce faisceau est particulièrement

intéressant pour imager des objets peu contrastés avec une résolution spatiale élevée. Nous présentons succinctement dans ce paragraphe les principes de base de la micro-tomographie ainsi que certaines spécificités de nos mesures.

La transmission d'une onde à travers un échantillon est décrite par une fonction de transmission complexe $T(x, y)$ qui correspond au rapport entre l'amplitude complexe de l'onde en sortie et celle de l'onde incidente

$$T(x, y) = A(x, y) \exp\left(i\varphi(x, y)\right) . \tag{3.1}$$

L'amplitude $A(x, y)$ et la phase $\varphi(x, y)$ sont liées à l'indice optique $n(x, y, z)$ de l'échantillon, qui dépend de la composition de l'échantillon et de la longueur d'onde incidente λ. Une longueur d'onde adaptée au produit de contraste est sélectionnée, dans le large spectre de rayons X disponible, par un monochromateur. Les mesures menées utilisent une gamme d'énergie de photon entre 15 et 30 keV. Il existe différents mode de fonctionnement, et nous utilisons principalement l'absorption qui est liée à l'amplitude de l'onde transmisse. La décomposition de l'indice de réfraction n,

$$n = 1 - \delta + i\frac{\lambda}{4\pi}\mu \tag{3.2}$$

permet d'introduire le décrément δ responsable de la modulation de phase de l'onde ainsi que le coefficient d'atténuation linéaire μ qui affecte l'amplitude de l'onde. L'intensité transmise $I_0(x, y)$ est enregistrée à la sortie de l'échantillon. Elle est reliée à l'intégrale du coefficient d'atténuation linéaire μ le long du chemin du rayon au travers de l'échantillon. Cette intégrale est alors évaluée pour chacune des positions angulaires de l'échantillon (de l'ordre du millier) entre 0 et 180°. Le système

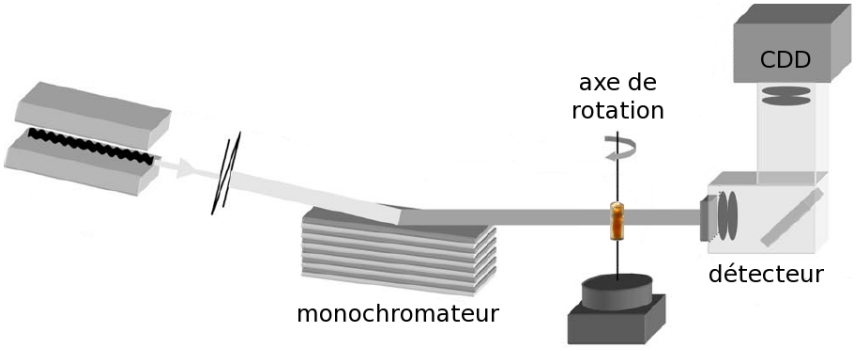

Fig. 3.6 – Croquis du dispositif expérimental de la micro-tomographie par absorption.

de détection des rayons X transmis utilise un capteur CCD de haute qualité à 14 bits de niveaux de gris et formé de 2048 × 2048 pixels. Le signal des rayons X est converti en lumière visible par un écran convertisseur (YAG). Les optiques sont choisies de sorte que la résolution spatiale effective d'un pixel soit de 1.4 µm et que le champ de vue soit de l'ordre de 2.5 mm, ce qui permet à l'échantillon de tissu d'être

entièrement contenu dans le champ de vue. Un algorithme usuel de rétro-projection filtrée, disponible à l'ESRF, est utilisé pour la reconstruction tomographique.

L'autre mode de fonctionnement possible, plus élaboré mais plus coûteux, est l'imagerie par contraste de phase (ou holotomographie). Cette approche est plus appropriée à l'étude d'objets présentant un faible contraste, mais nécessite d'imager quatre fois l'échantillon. Elle a été envisagée par Plouraboué *et al.* (2004) mais l'excellent contraste obtenu en absorption justifie l'utilisation de cette dernière technique. Cependant, le contraste de phase pourrait s'avérer fort intéressant pour imager des tissus qui ne peuvent pas être injectés. Le lecteur intéressé par cette approche, pourra notamment se référer à l'étude menée par Cloetens *et al.* (2006). Les progrès récents de la ligne ID19 de l'ESRF permettent également d'envisager d'utiliser une résolution spatiale de 0.7 µm, ce qui en contre partie restreint de moitié le champ de vue. L'axe de rotation de l'échantillon est alors décalé, et le nombre de vues nécessaires doit être considérablement augmenté.

Les images brutes obtenues

La configuration retenue est donc une micro-tomographie en absorption avec une résolution spatiale de 1.4 µm par pixel. Le temps d'acquisition est rapide (de l'ordre du quart d'heure pour un volume), et dépend du temps d'exposition (et donc de l'intensité utilisée) et du nombre de vue utilisées ($\sim$ 1 200). La reconstruction est faite sur site, et la quantité de données générée est très grande. La figure 3.7 représente les rendus volumiques (visualisation volumique sur un niveau de gris) de deux échantillons de cortex visuel prélevés symétriquement dans les deux hémisphères chez le marmouset, obtenus à partir des images rééchantillonnées sur 8 bits (256 niveaux de gris). Ces échantillons traversent le cortex de part en part et montrent les surfaces corticales aux deux extrémités. La zone, qui est faiblement vascularisée, est en fait la matière blanche. Cette partie du tissu est traversée par de grosses structures vasculaires qui connectent les deux parties. Ces deux échantillons, qui représentent approximativement un volume total de 80 mm^3, ont nécessité quatre scans pour 20 Go de données finales.

Cette méthodologie, utilisant la micro-tomographie synchrotron, a déjà contribuée à l'analyse de l'architecture micro-vasculaire de tissus sains et pathologiques (Risser *et al.*, 2007) ainsi qu'à l'étude de son développement (Heinzer *et al.*, 2008; Risser *et al.*, 2009). Elle permet, entre autres, d'envisager aujourd'hui l'étude des écoulements cérébraux sur de très larges réseaux obtenus avec une très haute résolution.

3.2 Traitements d'images

Les traitements utilisés sur ces réseaux micro-vasculaires obtenus par imagerie synchrotron répondent à deux aspects distincts. D'une part, les réseaux, sous leur

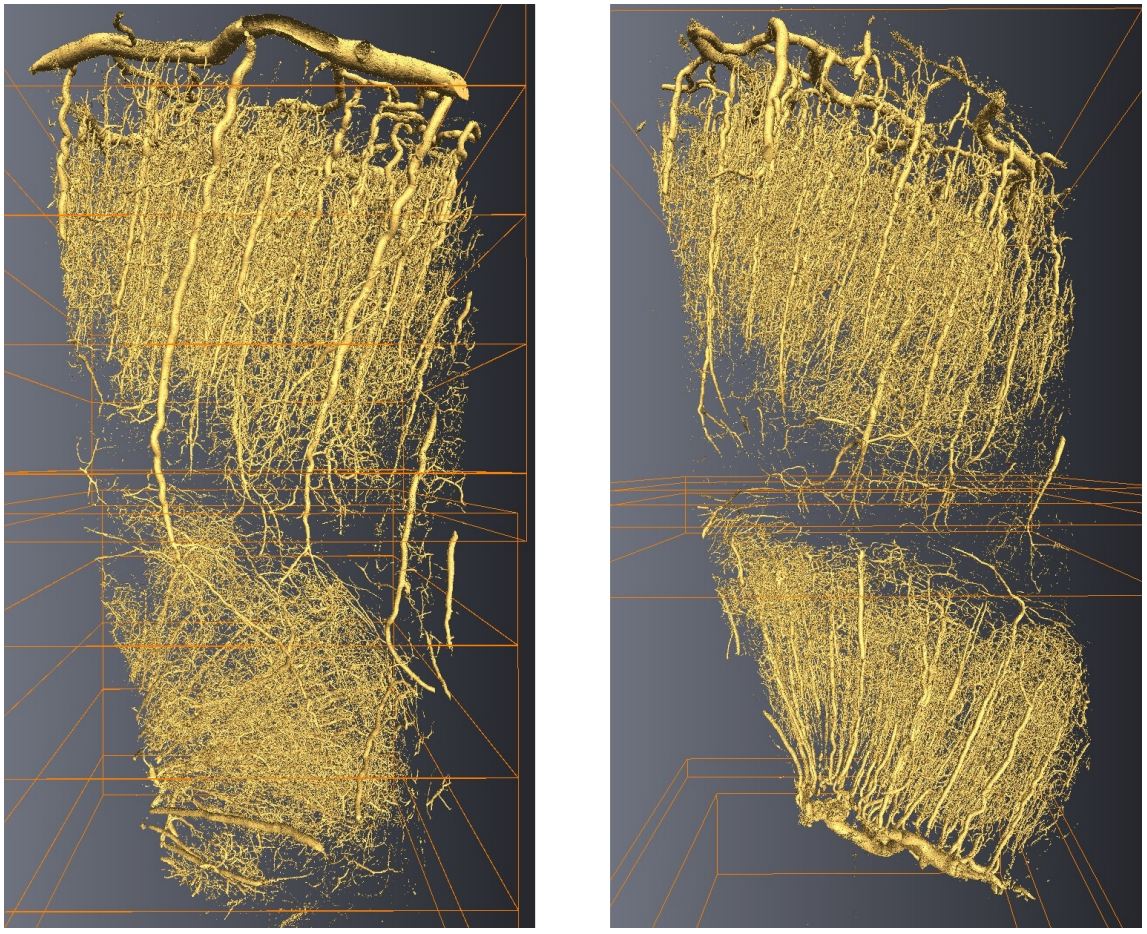

Fig. 3.7 – Rendus volumiques de deux échantillons de cortex visuel, prélevés symétriquement dans les deux hémisphères du même cerveau chez le marmouset.

forme initiale d'images en niveaux de gris, sont difficiles à manipuler. Leurs descriptions vectorisées permettent alors une grande souplesse dans leur manipulation, ainsi que leur étude du point de vue de la structure réseau. D'autre part, bien que les images soient de très grande qualité, les traitements peuvent permettre de pallier certains défauts, principalement liés à l'étape d'injection. Nous présentons ici les principaux outils permettant ces différents traitements en suivant leur utilisation chronologique. Ces outils et méthodes, spécifiquement développés pour le traitement des réseaux micro-vasculaires, ont été mis en place dans le cadre de la thèse de L. Risser (2007).

3.2.1 Binarisation

Comme nous l'avons déjà mentionné, le contraste entre le réseau vasculaire et le tissu est très élevé. Les images sont directement binarisées sans être filtrées pour de pas perdre d'information. La binarisation classique, à un seul seuil, est une technique très sensible au bruit contenu dans l'image. Nous lui préférons une binarisation à seuillage itératif (binarisation par hystérésis), qui utilise deux seuils et permet d'atténuer le bruit. Les voxels dont le niveau de gris est inférieur au seuil bas, sont classés comme appartenant au fond, et ceux dont le niveau de gris est supérieur au seuil haut, comme appartenant à un vaisseau. Les voxels ayant un niveau de gris entre les deux seuils, sont classés comme appartenant à un vaisseau s'il existe un chemin de voxels de cette même classe les joignant à un voxel appartenant lui aussi à la classe vaisseau. Cette technique est appropriée à de grands volumes et permet de diminuer grandement le bruit.

3.2.2 Morphologie mathématique

Il existe des méthodes de binarisation plus évoluées que celle présentée et utilisée, mais la taille des images considérées est un facteur limitant. Nous utilisons alors des outils classiques de morphologie mathématique pour limiter les points isolés et combler les "trous" dans le réseau, en complément de l'étape de segmentation précédente. La morphologie mathématique offre de larges possibilités et de nombreux outils simples, pour traiter les images binarisées (ou non). La littérature concernant les algorithmes et leurs utilisations est également très complète. Les outils utilisés sur nos images sont : la dilatation, l'érosion, ainsi que l'ouverture et la fermeture qui sont des combinaisons des deux précédents. Nous ne présentons pas ici les définitions mathématiques de ces opérateurs mais nous évoquons leurs utilisations.

Les opérateurs tridimensionnels d'ouverture et de fermeture sont utiles pour diminuer le bruit contenu dans chacune des images. Ils utilisent comme élément structurant un cube dont les arêtes mesurent trois voxels et dont l'origine est au centre du cube. L'ouverture est utilisée pour supprimer le bruit contenu dans le fond de l'image. Elle consiste en l'application successive de plusieurs érosions suivies du

même nombre de dilatations. La fermeture, l'inverse de l'ouverture, est quant à elle utilisée pour fermer les lacunes restantes à l'intérieur des vaisseaux. Il est important de n'utiliser qu'un nombre raisonnable d'érosions et de dilatations pour ne pas modifier la structure. En effet, la dilatation aurait tendance à joindre des vaisseaux distincts, et l'érosion pourrait en supprimer certains. Ces outils permettent de sensiblement diminuer le bruit, et également de combler une partie des vides à l'intérieur des vaisseaux qui sont liés à l'hétérogénéité de l'injection de l'agent de contraste. Cette hétérogénéité locale est relative à la présence de bulles.

A ce stade des traitements, une vérification manuelle de l'ensemble des images est effectuée, permettant de vérifier le bon comportement des outils de morphologie mathématique, et également de détecter et corriger la présence d'artefacts de ring. Ces artefacts sont liés aux pixels défaillants du capteur CCD. Ils forment des demi-cercles centrés sur le centre de l'image. Ils sont peu nombreux, faciles à détecter et à corriger. La structure vasculaire peut alors être vectorisée.

3.2.3 Squelettisation & Post-traitements

Cette étape consiste à extraire, des images binarisées, le squelette du réseau qui est l'ensemble des points passant par le centre des vaisseaux. Cette description du réseau est alors beaucoup plus compacte que la version initiale sans perte significative d'informations. De plus, en associant à chaque point du squelette la distance de la forme la plus proche, on obtient une bonne approximation du rayon local du vaisseau vasculaire. Pour définir le squelette, les notations classiques sont utilisées :

a. un élément est un point dans l'espace auquel on associe des coordonnées et un rayon ;

b. un segment est un ensemble d'éléments compris entre deux bifurcations ;

c. une bifurcation (ou nœud) est la rencontre en un point de trois segments.

L'algorithme utilisé fournit un squelette linéique qui préserve l'ensemble de la topologie du réseau, y compris les petits segments isolés utilisés ultérieurement pour fermer les discontinuités. Il consiste, comme représenté par la figure 3.8, en une étape itérative d'amincissement suivie d'une étape de regroupement qui ordonne les points obtenus. Les rayons sont évalués à partir de la carte des distances (cityblock) construite sur l'image binarisée. Cette première évaluation des rayons n'est pas très précise mais permet d'accélérer l'étape de squelettisation.

Les post-traitements suivant permettent d'affiner la correspondance entre images initiales et squelette. Tout d'abord, les rayons sont réévalués finement en comparaison directe avec l'image binarisée. Les barbules, de petites irrégularités à la surface de la forme squelettissée facilement identifiables, sont supprimés car ils ne représentent qu'une information artéfactuelle.

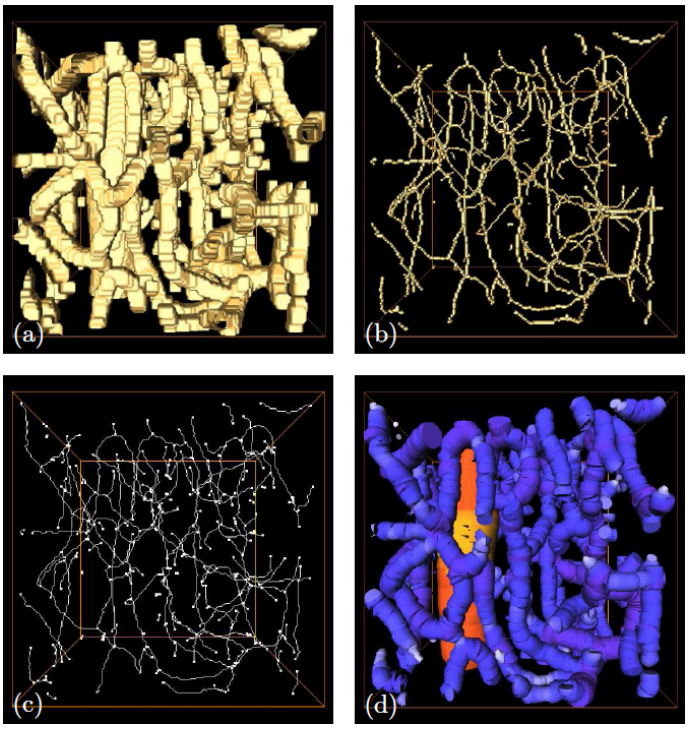

FIG. 3.8 – Les différentes étapes de la squelettisation (Risser *et al.*, 2009) (Risser *et al.*, 2008) : (a) isosurface du réseau segmenté, (b) isosurface de l'amincissement, (c) squelette du réseau où les carrés blancs représentent les éléments aux extrémités des segments et (d) squelette avec évaluation des rayons codés en couleurs.

3.2.4 Raccordement des discontinuités

Ce point précis des traitements des réseaux a représenté un point majeur des travaux de thèse de L. Risser. Les traitements, précédemment présentés, ne permettant pas de combler efficacement les discontinuités existantes, Risser *et al.* (2008) ont alors proposé une méthode spécifique et originale pour effectuer ces raccordements.

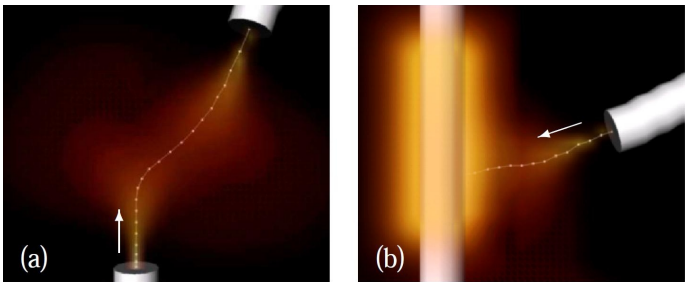

Fig. 3.9 – Deux configurations de raccordement par tensor voting (Risser *et al.*, 2008) : (a) entre deux extrémités libres, (b) entre une extrémité libre et un segment.

Cette approche, qui utilise le formalisme des "tensors votings", consiste à joindre des structures en utilisant leurs paramètres internes tels que leurs coordonnées, leurs orientations et leurs courbures. Elle utilise un champ de tenseurs d'ordre deux pour trouver les interactions entre structures isolées. Les intérêts de l'approche sont nombreux : elle est utilisée de manière non itérative et sans rétroaction, elle évite de comparer les structures à raccorder deux à deux et permet de traiter indifféremment les différents types de discontinuités observés sur la figure 3.9.

L'ensemble des traitements, succinctement présentés ici, sont plus amplement détaillés dans les travaux de L. Risser (Risser, 2007; Risser *et al.*, 2008, 2009). Ils permettent d'obtenir une description vectorielle précise des réseaux micro-vasculaires à partir des données issues de l'imagerie synchrotron, tout en corrigeant de petites lacunes du protocole. Ils sont utilisés de manière automatisée et représentent tout de même des temps de traitements relativement longs (plusieurs heures). La description vectorielle, ainsi obtenue, est légère, facile à manipuler, et permet d'envisager les réseaux considérés sous différents points de vue.

3.3 Méthodes numériques

Le dernier point technique, abordé dans ce chapitre, concerne principalement les méthodes de résolution numérique utilisées dans le cadre de l'étude des écoulements micro-vasculaires. Dans la continuité des travaux relatifs aux images, nous avons développé nos outils en ANSI C (Press *et al.*, 1992), bien que celui-ci n'est pas été initialement conçu pour le calcul scientifique.

3.3.1 Éléments numériques

L'ensemble des outils développés est adapté à la description spatiale des réseaux qui utilise un format de fichier spécifique. Les réseaux vectorisés sont décrits par des listes de segments (subdivisés en éléments) qui ne sont pas ordonnées. Selon les traitements, nous utilisons soit la structure liste, soit une structure de graphe qui décrit les liens entre les nœuds du réseau. Le formalisme utilisé est dans ce cas assez proche de celui utilisé en théorie des graphes. Cependant, la création de cette structure est relativement coûteuse en temps de calcul. Cette structure est principalement utilisée pour l'écriture des systèmes linéaires. La liste, facile à utiliser, permet différents traitements successifs directs. Elle est utilisée dans différentes situations de tri, entre autre en fonction des diamètres des segments, des profondeurs ou des pressions. Un algorithme de propagation, utilisé à plusieurs reprises, est basé sur la structure liste et non sur le graphe (pour lequel il existe de nombreux algorithmes), afin d'éviter la construction du graphe.

3.3.2 Systèmes linéaires creux

Le principal problème numérique à résoudre est un système linéaire simple du type

$$\mathbf{A}\mathbf{x} = \mathbf{b}\,. \tag{3.3}$$

où la matrice $\mathbf{A}$ est de taille $m \times m$. L'obtention des différents systèmes à résoudre sera présentée aux chapitres 4 et 5, et nous ne discutons ici que des méthodes de résolution. Les matrices $\mathbf{A}$ considérées sont construites à partir de la matrice de connectivité du réseau. Cette dernière décrit les liens entre chacun des nœuds. Du fait que l'on ne considère que des bifurcations, chaque nœud n'est lié qu'à trois autres nœuds. Les matrices $\mathbf{A}$ sont donc très creuses, d'autant plus que le réseau est grand, car peu de ces éléments sont non nuls.

Stockage compact

Afin de tirer profit de ce grand nombre de valeurs nulles constituant les matrices, des schémas de stockage spécifique sont utilisés. Nous utilisons indifféremment un des deux schémas présentés ici selon la méthode de résolution utilisée.

Le schéma le plus simple, "coordinate format", consiste à définir trois vecteurs de même taille : l'un contenant les valeurs réelles non nulles de la matrice, les deux autres contenant les indices des lignes et colonnes de ces valeurs non nulles. L'autre schéma utilisé, "compressed sparse column" (ou "compressed sparse row" sa transposée), est le schéma le plus populaire. Il définit également trois vecteurs : le premier contient les valeurs réelles non nulles de la matrice, le second contient l'indice ligne des valeurs non nulles, parcourues par colonne, et le dernier contient la position dans le premier vecteur du premier élément de chaque colonne.

L'utilisation de ces schémas est imposée par les méthodes de résolution utilisées au travers de diverses librairies. Il en existe d'autres. De plus, le passage d'un schéma à l'autre ainsi que les opérations matricielles sont aisés.

Méthodes de résolution

Il existe un très grand nombre de méthodes, directes ou itératives, pour résoudre le problème linéaire (3.3) lorsque la matrice $\mathbf{A}$ est creuse (Saad, 2000). Le choix peut être orienté en fonction des propriétés de la matrice. Dans notre situation, la matrice est carrée et non symétrique à cause des conditions aux limites. Pour ce type de matrice, deux grandes classes de méthodes peuvent être envisagées. Les méthodes directes, réputées pour leur robustesse et leur bons comportements, ont pendant un temps été les plus utilisées. Puis, les évolutions des algorithmes itératifs ont permis d'obtenir de meilleures performances.

Une méthode directe

Notre premier choix a été la librairie UMFPACK[1] proposée par Davis & Duff (1997, 1999). et reprise par Davis (2004*a*, 2004*b*). Elle permet une factorisation $\mathbf{LU}$ directe (où $\mathbf{L}$ et $\mathbf{U}$ sont respectivement des matrices triangulaire inférieure et triangulaire supérieure) à partir la matrice transformée $\mathbf{PAQ}$. Un point fort de la méthode utilisée, est le fait qu'elle analyse la matrice $\mathbf{A}$, et choisie automatiquement la façon optimale d'évaluer les matrices de permutations $\mathbf{P}$ et $\mathbf{Q}$. Ensuite, une méthode multi-frontale est utilisée pour construire les matrices $\mathbf{L}$ et $\mathbf{U}$ en effectuant des assemblages et des éliminations sur des matrices élémentaires.

Une méthode itérative

Nous utilisons également la librairie ITSOL[2] qui fournit un algorithme GMRES (Saad & Schultz, 1986) ainsi qu'une large gamme de préconditionneurs. Elle présente également l'avantage d'être développée en C. Le principe de cet algorithme est d'approximer la solution $\mathbf{x}$ par le vecteur $\mathbf{x}_{\mathrm{n}}$ qui appartient au sous-espace de Krylov $K_n = \{\mathbf{b}, \mathbf{Ab}, \mathbf{A}^2\mathbf{b}, ..., \mathbf{A}^{n-1}\mathbf{b}\}$ et qui minimise la norme du résidu $\mathbf{r} = \mathbf{Ax}_n - \mathbf{b}$. Il converge en m itérations, où m est relatif à la taille de la matrice, vers la solution exacte mais n itérations (avec $n \ll m$) sont suffisantes pour obtenir une bonne approximation. De plus, le système est préconditionné par une factorisation $\mathbf{LU}$ incomplète (ILUT) afin d'accélérer la convergence.

Nous avons principalement utilisé la méthode directe qui ne nécessite aucune paramétrisation. La méthode itérative est utilisée lorsque le système linéaire présente plusieurs solutions comme évoqué dans le chapitre suivant.

[1] `http://www.cise.ufl.edu/research/sparse/umfpack/`
[2] `http://www-users.cs.umn.edu/~saad/software/ITSOL/`

3.3.3 Méthode spectrale

Dans le cadre de l'étude des écoulements pulsés en géométries confinées, rapportée au chapitre 7, nous utilisons des méthodes numériques très différentes de celles utilisées pour traiter les écoulements micro-vasculaires. La discrétisation spatiale du problème bidimensionnel repose sur une méthode spectrale d'ordre élevé. L'usage de cette méthode en mécanique des fluides est largement documenté et l'on pourra notamment se référer à l'ouvrage de Canuto *et al.* (1988). Cette méthode présente les avantages d'avoir une précision supérieure aux autres méthodes classiques (éléments finis, différences finies ou volumes finis) pour un nombre de point fixé, et de ne pas souffrir de la diffusion numérique. L'approche est plus largement décrite dans l'article rapporté à la fin du chapitre 7, et le lecteur intéressé pour également se rapporter à la thèse de P. Assemat (2008) qui fait une description très complète de la méthode dans une situation proche de celle que nous avons étudiée.

Bibliographie

Assemat, P. 2008 Dynamique non-linéaire des écoulements confinés. PhD thesis, Université Paul Sabatier, Toulouse, France.

Canuto, C., Hussaini, M. Y., Quarteroni, A. & Zang, T. A. 1988 *Spectral methods in fluid dynamics*. Springer-Verlag.

Cassot, F., Lauwers, F., Fouard, C., Prohaska, S. & Lauwers-Cances, V. 2006 A novel three-dimensional computer-assisted method for a quantitative study of microvascular networks of the human cerebral cortex. *Microcirculation* **13**, 1–18.

Chaigneau, E., Oheim, M., Audinat, E. & Charpak, S. 2003 Two-photon imagning of capillary blood flow in olfactory bulb glorumeli. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **100** (22), 13081–13086.

Cloetens, P., Mache, R., Schlenker, M. & Lerbs-Mache, S. 2006 Quantitative phase tomography of arabidopsis seeds reveals intercellular void network. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **103** (39), 14626–14630.

Davis, T. A. 2004*a* Algorithm 832 : UMFPACK V4.3 - An unsymmetric-pattern multifrontal method. *ACM T. Math. Software* **30** (2), 196–199.

Davis, T. A. 2004*b* A column pre-ordering strategy for the unsymmetric-pattern multifrontal method. *ACM T. Math. Software* **30** (2), 165–195.

Davis, T. A. & Duff, I. S. 1997 A unsymmetric-pattern multifrontal method for sparse LU factorization. *SIAM J. Matrix Anal. A.* **18** (1), 140–158.

Davis, T. A. & Duff, I. S. 1999 A combined unifrontal/multifrontal method for unsymmetric sparce matrices. *ACM T. Math. Software* **25** (1), 1–20.

Harrison, R. V., Harel, N., Panesar, J. & Mount, R. J. 2002 Blood capillary distribution correlates with hemodynamic-based functional imaging in cerebral cortex. *Cereb. Cortex* **12**, 225–233.

Heinzer, S., Krucker, T., Stampanoni, M., Abela, R., Meyer, E. P., Schuler, A., Schneider, P. & Müller, R. 2006 Hierarchical microimaging for multiscale analysis of large vascular networks. *Neuroimage* **32**, 626–636.

Heinzer, S., Kuhn, G., Krucker, T., Meyer, E., Ulmann-Schuler, A., Stampanoni, M., Gassmann, M., Marti, H. H., Müller, R. & Vogel, J. 2008 Novel three-dimensional analysis tool for vascular trees indicates complete micro-networks, not single capillaries, as the angiogenic endpoint in mice overexpressing human $VEGF_{165}$ in the brain. *Neuroimage* **39**, 1549–1558.

Kleinfeld, D., Mitra, P. P., Helmchen, F. & Denk, W. 1998 Fluctuations and stimulus-induced changes in blood flow observed in individual capillaries in layers 2 through 4 of rat neocortex. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 15741–15746.

Krucker, T., Lang, A. & Meyer, E. P. 2006 New polyurethane-based material for vascular corrosion casting with improved physical and imaging characteristics. *Microsc. Res. Techniq.* **69**, 138–147.

Lauwers, F., Cassot, F., Lauwers-Cances, V., Puwanarajah, P. & Duvernoy, H. 2008 Morphometry of the human cerebral cortex microcirculation : general characteristics and space-related profiles. *Neuroimage* **39**, 936–948.

Logothetis, N. K. 2008 What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* **453** (12), 869–878.

Nishimura, N., Schaffer, C. B., Friedman, B., Lyden, P. D. & Kleinfeld, D. 2006 Penetrating arterioles are a bottleneck in the perfusion of neocortex. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **104** (1), 365–370.

Nowinski, W. L., Volkau, I., Marchenko, Y., Thirunavuukarasuu, A., Ng, T. T. & Runge, V. M. 2009 A 3D model of human cerebrovasculature derived from 3T magnetic resonance angiography. *Neuroimage* **7**, 23–36.

Oheim, M., Beaurepaire, E., Chaigneau, E., Mertz, J. & Charpak, S. 2001 Two-photon microscopy in brain tissue : parameters influencing the imaging depth. *J. Neurosci. Meth.* **111**, 29–37.

Plourabouée, F., Clotens, P., Fonta, C., Steyer, A., Lauwers, F. & Marc-Vergnes, J.-P. 2004 X-ray high-resolution vascular network imaging. *J. Microsc.-Oxford* **215**, 139–148.

Press, W. H., Teukolsky, S. A., Flannery, B. P. & Vetterling, W. T. 1992 *Numerical recipes in C : the art of scientific computing*, 2nd edn. Cambridge University Press.

Pries, A. R., Ley, K., Claassen, M. & Gaehtgens, P. 1989 Red cell distribution at microvascular bifurcations. *Microvasc. Res.* **38** (1), 81–101.

Pries, A. R., Ley, K. & Gaehtgens, P. 1986 Generalization of the Fåhræus principle for microvessel networks. *Am. J. Physiol.-Heart C.* **251**, 1324–1332.

Pries, A. R., Secomb, T. W., Gessner, T., Sperandio, M. B., Gross, J. F. & Gaehtgens, P. 1994 Resistance to blood flow in microvessels *in vivo*. *Circ. Res.* **75**, 904–915.

Reina-De La Torre, F., Rodriguez-Bazea, A. & Sahuquillo-Barris, J. 1998 Morphological characteristics and distribution pattern of the arterial vessels in human cerebral cortex : A scanning electron microscope study. *Anat. Rec.* **251**, 87–96.

Risser, L. 2007 Analyse quantitative du réseau micro-vasculaire intra-cortical. PhD thesis, Université Paul Sabatier, Toulouse, France.

Risser, L., Plourabouè, F., Cloetens, P. & Fonta, C. 2009 A 3D investigation shows that angiogenesis in primate cerebral cortex mainly occurs at capillary level. *Int. J. Dev. Neurosci.* **27**, 185–196.

Risser, L., Plourabouè, F. & Descombes, X. 2008 Gap filling of 3-d microvascular networks by tensor voting. *IEEE T. Med. Imaging* **27** (5), 674–687.

Risser, L., Plourabouè, F., Steyer, A., Clotens, P., Le Duc, G. & Fonta, C. 2007 From homogeneous to fractal normal and tumorous microvascular networks in the brain. *J. Cerebr. Blood F. Met.* **27**, 293–303.

Saad, Y. 2000 *Iterative methods for sparse linear systems*, 2nd edn. SIAM.

Saad, Y. & Schultz, M. H. 1986 GMRES : a generalized minimal residual algorithm for solving nonsymmetric linear systems. *SIAM J. Sci. Comput.* **7** (3), 856–869.

Schaffer, C. B., Friedman, B., Nishimura, N., Schroeder, L. F., Tsai, P. S., Ebner, F. F., Lyden, P. D. & Kleinfeld, D. 2006 Two-photon imaging of cortical surface microvessels reveals a robust redistribution in blood flow after vascular occlusion. *PLoS Biol.* **4** (2), 258–270.

Vérant, P., Serduc, R., Van Der Sanden, B., Rémy, C. & Vial, J.-C. 2007 A direct method for measuring mouse capillary cortical blood volume using multiphoton laser scanning microscopy. *J. Cerebr. Blood F. Met.* **27**, 1072–1081.

Yoshino, H., Sakurai, T., Oizumi, X.-S., Akisaki, T., X., Wang., Yokono, K., Kondoh., T, Kohmura, E. & Umentani, K. 2008 Dilation of perforating arteries in rat brain in response to systemic hypotension is more sensitive and pronounced than that of pial arteries. simultaneous visualization of perforating and cortical vessels by in-vivo microangiography. *Microvasc. Res.* **77** (2), 230–233.

Chapitre 4

Écoulements sanguins confinés, Séparation de phase & Approche réseau

Dans ce chapitre, nous présentons la modélisation des écoulements sanguins micro-vasculaires par méthode réseau. Ce type de modélisation est courant dans l'analyse des écoulements multi-phasiques en milieux poreux. Leur mise en œuvre dans le cadre des réseaux micro-vasculaires présente des spécificités importantes qui sont détaillées en section 4.1.

Nous envisageons, dans un premier temps, l'écriture de la relation locale entre débit et gradient de pression, qui dépend de la forme de chaque segment vasculaire. Cette relation fait intervenir la viscosité apparente du sang décrite au chapitre 2, qui dépend elle-même de l'hématocrite local du segment vasculaire considéré. Ainsi, outre la géométrie micro-vasculaire, l'élaboration d'une formulation réseau nécessite la détermination de la répartition spatiale de l'hématocrite dans le réseau. Nous exposons, dans ce chapitre, différentes approches qui seront utilisées pour établir cette répartition.

Nous présentons tout d'abord, en section 4.2, les approches locales proposées dans la littérature sous le nom de "modèle de séparation de phase". Ces approches sont fondées sur l'hypothèse de mécanismes hydrodynamiques locaux régissant la répartition d'hématocrite à chaque bifurcation. Elles consistent alors à écrire des modèles de séparation de phase qui donnent le rapport d'hématocrite des branches mère/fille à chaque bifurcation divergente. La seconde approche, proposée dans le cadre de cette thèse, et exposée en 4.3, consiste à envisager l'hypothèse complémentaire qui considère que ce sont principalement des mécanismes non locaux qui régissent la répartition hétérogène de l'hématocrite.

Finalement, la dernière section de ce chapitre expose la mise en œuvre de ces modèles dans le cadre d'un calcul complet de l'écoulement sanguin par méthode réseau. Elle

a été pour la première fois proposée dans le contexte de la micro-circulation du mésentère de rat par Pries *et al.* (1990). Le mésentère est une membrane quasi-bidimensionelle qui entoure l'intestin. Lorsqu'elle est dépliée, elle peut être étudiée par microscopie intravitale. On peut alors y mesurer directement l'hématocrite et la vitesse d'écoulement, et comparer les grandeurs mesurées avec les prédictions des simulations numériques. Ces comparaisons ont montré que localement les différences pouvaient être significatives, et que les grandeurs moyennes ou intégrées étaient beaucoup plus précises. Ces différences ont amené les auteurs à développer et adapter les composantes de la modélisation. Ces modèles, intégrés dans l'approche réseau présentée dans ce chapitre, seront comparés au chapitre 5.

4.1 Micro-hydrodynamique sanguine

Dans cette section, nous donnons un rapide aperçu des mécanismes prédominants qui gouvernent l'hydrodynamique sanguine micro-vasculaire. De ce contexte, nous déduirons comment établir un modèle de perte de charge associé à un segment micro-vasculaire.

4.1.1 Contexte hydrodynamique

Nous nous intéressons à un écoulement dans un tube présentant des variations de diamètre de grandes longueurs d'ondes vis-à-vis du diamètre moyen. Nous envisageons alors les ordres de grandeur des paramètres pertinents associés à l'approximation de lubrification (pour plus de détails, voir Batchelor (1967) ou Guyon *et al.* (2001)). Pour les écoulements confinés quasi-parallèles, les termes non-linéaires de l'équation de mouvement ne sont pas nuls mais suffisamment faibles pour ne pas influencer la dynamique de l'écoulement.

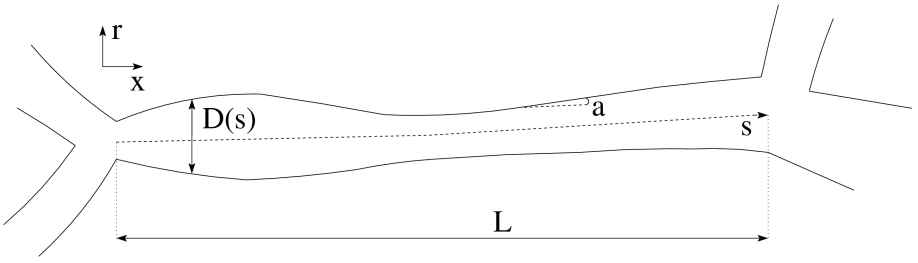

Fig. 4.1 – Vue schématique d'un segment vasculaire de longueur L présentant des variations de diamètre de grandes longueurs d'ondes devant le diamètre moyen, caractérisées par l'angle $a \ll 1$, oùu s représente l'abcisse curviligne.

L'écoulement dans le tube, schématisé par la figure 4.1, est engendré par la différence de pression imposée entre les deux bifurcations successives. Le gradient de pression est donc principalement dirigé dans la direction longitudinale x qui est construite

comme la direction reliant les centres des deux bifurcations successives. Plus précisément, la direction du gradient de pression local va épouser la tangente au squelette du vaisseau représenté en pointillé sur la figure 4.1. Les variations des parois du tube sont caractérisées par le petit angle a ($a \ll 1$).

Considérons tout d'abord un écoulement stationnaire. Dans le centre de l'écoulement, on peut considérer que l'angle du vecteur vitesse v_x avec l'axe x est de l'ordre de a, *i.e.*

$$v_r \approx a v_x \approx aU \,, \tag{4.1}$$

où U est la vitesse caractéristique de l'écoulement. Du fait de l'existence d'un profil de vitesse de type Poiseuille dans le tube, on peut considérer que la distance type sur laquelle s'effectuent les variations de vitesse dans la direction r est le diamètre local $D(s)$, dont la valeur moyenne est D_0. Ceci revient à dire que la variation relative du diamètre n'est pas trop grande sur la longueur L_c caractéristique de ces variations. En utilisant ces dimensions caractéristiques, on trouve que le terme non linéaire de la composante de l'équation de mouvement suivant l'écoulement moyen (dans la direction x) reste négligeable devant le terme de viscosité si

$$\frac{aU^2}{D_0} \ll \nu \frac{U}{D_0^2} \quad \text{soit} \quad Re = \frac{UD_0}{\nu} \ll \frac{1}{a} \,. \tag{4.2}$$

Cette condition est en fait moins restrictive que celle obtenue pour des écoulements en géométrie quelconque, $Re \ll 1$, permettant de négliger les termes non linéaires. Le domaine de validité de l'approximation s'étend alors à des nombres de Reynolds supérieur à l'unité.

De plus, le terme visqueux de l'équation de mouvement dans la direction r perpendiculaire à l'écoulement moyen, est d'un ordre de grandeur a inférieur à celui selon la direction x. On peut donc considérer que le gradient de pression transverse est nul pour un angle a faible et un nombre de Reynolds assez petit.

Supposons maintenant que l'écoulement varie avec une pulsation caractéristique ω. Le terme instationnaire sera de l'ordre de grandeur $U\omega$. Il sera alors négligeable devant le terme visqueux si

$$\alpha^2 = \frac{\omega D_0^2}{\nu} \ll 1 \,, \tag{4.3}$$

où α est le nombre de Womersley qui caractérise les effets inertiels dus à la pulsation vis-à-vis des effets visqueux. Si cette condition, qui implique que l'établissement du profil de vitesse stationnaire soit beaucoup plus rapide que le temps caractéristique d'évolution (en $1/\omega$), l'écoulement pourra être considéré comme quasi-stationnaire.

Enfin il est intéressant de discuter l'impact de la gravité vis-à-vis des pertes de charges visqueuses. Sur un segment vasculaire de longueur L, supposé rectiligne et orienté d'un angle θ par rapport à la verticale, la gravité aura un impact négligeable si la différence de pression hydrostatique est faible devant la perte de charge visqueuse.

Cette dernière peut-être approximée par un modèle de Poiseuille associé au diamètre moyen D_0 et conduit à l'inégalité

$$\frac{D_0^2\, g\, \cos\theta}{32\, \nu_a\, U} \ll 1 \tag{4.4}$$

où g est l'accélération de pesanteur et ν_a la viscosité cinématique apparente du sang.

4.1.2 Grandeurs physiologiques micro-vasculaires

Risser *et al.* (2009) ont mesuré, sur des échantillons de réseaux micro-vasculaires cérébraux de primates, que le diamètre moyen des segments vasculaires est de l'ordre de 10 µm et que la longueur moyenne est elle de 100 µm. En ce qui concerne la viscosité du sang, elle peut être égale jusqu'à 10 fois celle du plasma, dans le cas du modèle de viscosité *in vivo* proposé par Pries & Secomb (2005). La viscosité cinématique sanguine est comprise entre 10^{-6} et 10^{-5} m^2/s pour une gamme physiologique d'hématocrite. Les mesures de vitesse observée *in vivo*, notamment par Nishimura *et al.* (2006), sont comprises entre 10^{-4} et 10^{-3} m/s . La fréquence de pulsation peut être de 1 ou 2 Hz si elle est directement transmise par les battements cardiaques au réseau micro-vasculaire via les artères pie-mériennes, ou bien de l'ordre de 0.1 Hz comme l'ont observé Kleinfeld *et al.* (1998) sur des capillaires en profondeur.

Les vaisseaux micro-vasculaires considérés ont un rapport d'aspect $D/L \sim 1/10$. De plus, l'angle a peut être évalué à partir de la tortuosité moyenne des segments, et Risser (2007) a observé que cet angle moyen, estimé à partir de la tortuosité, est de l'ordre de 10°. Les écoulements vasculaires en micro-circulation sont alors caractérisés par

$$Re \leq 10^{-2} \quad \text{et} \quad \alpha^2 \leq 10^{-3}. \tag{4.5}$$

La théorie de la lubrification est donc un cadre approprié à leur étude.

Enfin, pour des vaisseaux capillaires, le rapport des forces gravitationnelles sur les forces visqueuses est de l'ordre de 1/32 dans le cas le plus défavorable d'une orientation verticale du segment. D'après l'analyse du chapitre précédent, nous en déduisons que la relation (4.4) est vérifiée de sorte qu'il est possible de négliger la contribution de la gravité. Il est cependant à noter que ce rapport n'est plus si contrasté dans le cas des artères perforantes, pour lesquelles il peut atteindre, dans le cas le plus défavorable, 1/4. Dans la suite nous négligerons cependant les effets liés à la gravité dans la mesure où leur impact global reste très faible pour la très grande majorité des vaisseaux. Il est cependant intéressant de mentionner que l'inclusion d'un terme de pression hydrostatique supplémentaire est tout à fait compatible avec l'approche réseau que nous développons. C'est également une perspective possible à notre travail.

4.1.3 Relation débit/pression

L'approche menée dans la sous-section 4.1.1, permet de déterminer la relation entre le débit et la différence de pression imposée aux extrémités du tube. En tenant compte de la condition d'adhérence du fluide à la paroi, on obtient le champ de vitesse en n'importe quelle abscisse curviligne s suivant le squelette du segment :

$$v(s,r) = -\frac{1}{4\mu}(R(s)^2 - r^2)\frac{\partial p}{\partial s}\,. \tag{4.6}$$

Cette relation permet alors de retrouver une relation de Darcy locale qui tient compte du fait que la viscosité peut varier le long du tube :

$$Q = -\frac{\pi}{128}\frac{D^4(s)}{\mu_a(s)}\frac{\partial p}{\partial s}\,. \tag{4.7}$$

Cette relation généralisant celle de Poiseuille, initialement écrite pour un fluide newtonien, peut être utilisée pour le sang par l'introduction d'une viscosité apparente μ_a, qui varie ici longitudinalement. Nous renvoyons le lecteur à la section 2.2 de l'article joint en fin de chapitre pour une discussion plus approfondie sur la justification d'une viscosité apparente du sang et pour des références bibliographiques associées aux différents modèles de viscosités apparentes proposés dans la littérature, également introduits au chapitre 2.

La relation débit/pression sur un segment vasculaire s'obtient en intégrant la relation (4.7) entre deux bifurcations successives aux position s_0 et s_L, soit

$$Q \;=\; -\,C\,\Delta p \tag{4.8}$$

où la différence de pression $\Delta p = p_L - p_0$ et C la conductance hydraulique est donnée par

$$C = \frac{\pi}{128}\left(\int_{s_0}^{s_L}\frac{\mu_a(s)}{D^4(s)}\,ds\right)^{-1}\,. \tag{4.9}$$

Il est important de remarquer que le diamètre intervient à la puissance quatrième dans cette relation. Ceci montre bien toute l'importance d'une connaissance fine de la géométrie du segment vasculaire, et plus généralement du réseau. Numériquement, l'intégrale qui apparaît dans l'expression (4.9) est approchée par une méthode de Simpson composite. Chaque intervalle entre éléments de segment, visualisés par la figure 4.2, est subdivisé en de plus petits intervalles sur lesquels la règle de Simpson classique est appliquée. Nous montrerons dans le chapitre suivant que la connaissance précise de la géométrie complexe des segments vasculaires est importante à prendre en compte pour l'évaluation de l'écoulement.
Afin de connaître la distribution de pression dans un réseau, il faut alors résoudre l'équation de conservation du débit appliquée en chaque nœud (ou bifurcation). Cette relation peut s'écrire sous la forme

$$\sum_{i\in J} Q_i = 0 \tag{4.10}$$

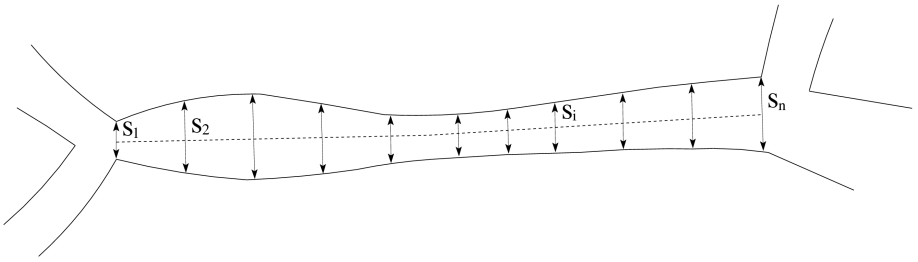

FIG. 4.2 – Discrétisation des éléments d'un segment vasculaire suivant son abcisse curviligne s.

où J est l'ensemble des segments se connectant au nœud considéré. La relation (4.10) est la brique élémentaire qui permet de réduire le problème du calcul de l'écoulement dans une structure micro-vasculaire extrêmement complexe à celui d'un ensemble discret de pressions (l'équivalent hydraulique de la loi de Kirschoff). La résolution numérique de cette relation a été discutée au chapitre 3. Dans le cas où l'on tient compte de la répartition hétérogène de l'hématocrite, il convient de coupler la conservation du débit avec des modèles décrivant cette dernière.

4.2 La séparation de phase

La connaissance de la distribution de l'hématocrite est par ailleurs importante car elle influe de manière significative sur la viscosité apparente locale du sang, sur le transport d'oxygène ainsi que celui des métabolites. La prédiction de la répartition d'hématocrite dans les réseaux complexes représente aussi un enjeu fort dans le contexte de la micro-fluidique. La mise au point de dispositifs simples permettant la séparation des différents éléments figurés, et du plasma qui les transporte, pourrait s'avérer utile pour l'hématologie clinique. De tels dispositifs ont d'ores et déjà étaient proposés dans plusieurs études (Faivre *et al.*, 2006; Zhang *et al.*, 2008).

Dans le cadre de l'approche usuelle pour modéliser la répartition d'hématocrite (figure 4.3), on considère que les mécanismes responsables de cette répartition hétérogène sont principalement locaux. On distingue alors, comme illustré sur la figure 4.4, les bifurcations divergentes pour lesquelles le sang arrive dans la bifurcation par la branche mère, et repart par les branches filles, et la situation opposée que nous appellerons bifurcation convergente. Dans les bifurcations divergentes, on modélise alors la répartition de l'hématocrite de la branche mère dans les branches filles, par des lois issues de l'expérience. Celles-ci sont construites de sorte à vérifier implicitement la conservation du flux massique d'hématocrite entre branche mère et branches filles, qui s'écrit

$$\sum_{i \in J} H_i Q_i = 0 \,, \tag{4.11}$$

où H_i est l'hématocrite dans chaque segment vasculaire. Dans le cas des bifurcations convergentes, aucune relation supplémentaire, autre que la conservation du flux massique, n'est imposée. On voit donc qu'une caractéristique des modèles de séparation de phase est de n'envisager l'importance d'effets hydrodynamiques locaux que pour les bifurcations divergentes, puisque pour les bifurcations convergentes, il n'est pas nécessaire d'utiliser de loi de répartition locale. Des justifications hydrodynamiques partielles ont été proposées pour les modèles de séparation de phase que nous allons maintenant détailler. Nous ferons ensuite une revue rapide des différents modèles proposés dans la littérature.

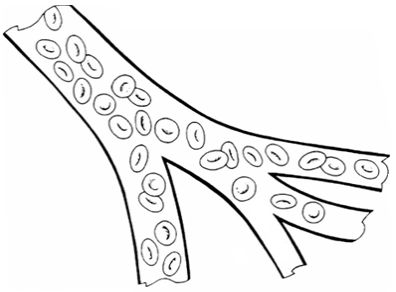

Fig. 4.3 – Illustration de la séparation de phase dans une série de bifurcations divergentes. Une couche dépourvue de cellules se forme près de la paroi, des écoulements plasmatiques ou encore de globules rouges "en file" peuvent apparaître pour les plus petits tubes.

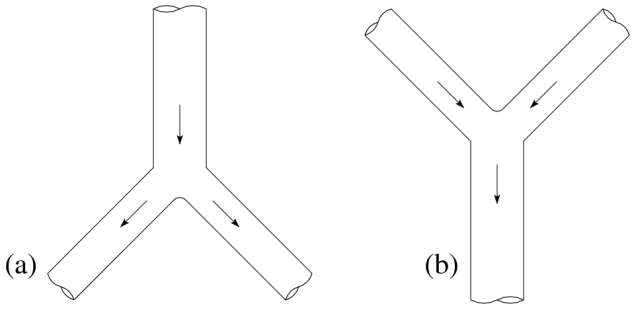

Fig. 4.4 – Distinction des bifurcations (a) divergente et (b) convergente. Ces classes de bifurcations sont définies par le sens de l'écoulement.

4.2.1 Explications hydrodynamiques

La distribution non uniforme d'hématocrite, à une bifurcation divergente, résulte principalement de deux facteurs : d'une part de la distribution non uniforme des globules rouges dans la branche mère, et d'autre part de la déviation des trajectoires des globules rouges par rapport aux lignes de courant de l'écoulement à proximité de la bifurcation.

"Plasma skimming"

Plusieurs analyses théoriques du phénomène (Enden & Popel, 1994; Fenton *et al.*, 1985*b*) se concentrent sur l'impact de la répartition de globules rouges dans la branche mère, en supposant qu'ils suivent les lignes de courant de l'écoulement obtenu sans cellule. L'hématocrite dans les branches filles est alors déterminé par celui de la région de la branche mère qui vient les alimenter. Cependant, l'écoulement prés des parois, où se forme une couche plasmatique, ne contient pas de cellules. Ces deux effets se conjuguent pour que la branche fille ayant le plus faible écoulement reçoive une plus grande quantité de plasma. L'hématocrite y est alors plus faible.

"Red cell screening"

L'hypothèse que les globules rouges suivent les lignes de courant de l'écoulement en l'absence de cellules est raisonnable pour des vaisseaux dont le diamètre est grand devant celui des globules rouges. Cette hypothèse est cependant difficilement justifiable pour les segments de petits diamètres, dans lesquelles la séparation de phase est forte. Si la cellule n'est pas petite devant le diamètre du segment vasculaire emprunté, son centre de masse peut facilement dévier des lignes de courant de l'écoulement de base. El-Kareh & Secomb (2000) ont montré que la déviation des particules par rapport à l'écoulement de base pouvait être importante pour les bifurcations de vaisseaux de petits diamètres, mais qu'elle dépend de manière complexe de l'orientation initiale des globules rouges.

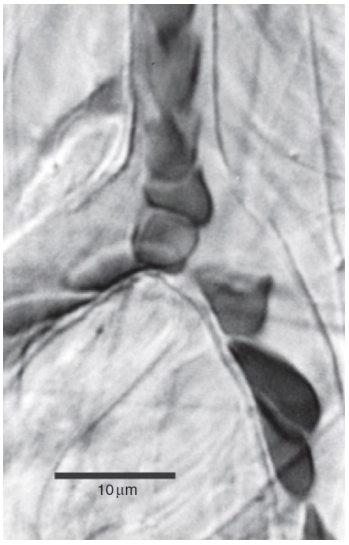

Fig. 4.5 – Observation *in vivo* de la séparation de phase dans une bifurcation divergente du mésentère chez le rat, l'écoulement se faisant de haut en bas (photographie tirée du Handbook of Physiology – Microcirculation (2002)).

Pour conclure, il est important de noter que les interactions complexes entre

champ de vitesse et déformation des globules rouges, observée sur la figure 4.5, n'ont jamais été étudiées en détail dans ce contexte. De plus, l'explication cinématique de la séparation de phase n'exclut pas complètement la possibilité de couplages non locaux dans la répartition des hématies, puisque l'on pourrait imaginer que les trajectoires à un endroit dépendent des trajectoires amont au-delà d'une seule bifurcation.

4.2.2 Modèles empiriques

De nombreuses études ont cherché à décrire et évaluer la répartition de l'hématocrite dans des bifurcations micro-vasculaires simples. Les différentes approches proposées, fondées sur la configuration locale de l'écoulement, permettent des descriptions simples du phénomène, pouvant ainsi être appliquées à des réseaux. Le principe de ces lois phénoménologiques est de permettre d'évaluer l'hématocrite dans chacune des branches filles d'une bifurcation divergente, pour lesquelles une seule équation constitutive est disponible. Une bifurcation est formée de trois branches, indicées m pour la branche mère et α et β pour les filles. En utilisant la relation de conservation des débits (4.10), la relation (4.11) devient

$$\gamma_\alpha \theta_\alpha + (1 - \gamma_\alpha)\theta_\beta = 1 \,, \tag{4.12}$$

où γ et θ sont respectivement les rapports de débits et d'hématocrites entre la branche indiquée en indice et la branche mère.

Les différents modèles proposent des hypothèses différentes sur la dépendance de θ_α avec les paramètres locaux. Les détails mathématiques de ces modèles sont exposés dans la section 2.2 de l'article disposé à la fin de ce chapitre. Nous évoquons ici les modèles plus usités ainsi que leurs principales caractéristiques.

Fondée sur une expérimentation *in vitro*, la proposition faite par Dellimore *et al.* (1983) est la plus simple. Elle ne tient compte que des débits locaux dans les différentes branches de la bifurcation et de l'hématocrite dans la branche mère, et ignore donc la géométrie de la bifurcation. Le modèle est piloté par un paramètre libre choisi pour minimiser les différences avec l'expérience. Du fait de sa simplicité, ce modèle est très robuste lorsqu'il est utilisé sur un réseau.

Fenton *et al.* (1985*b*, 1985*a*) ont été les premiers à montrer que la répartition des débits et de l'hématocrite mère n'étaient pas les seuls éléments déterminants, en utilisant le diamètre de la branche mère ainsi que le diamètre des globules rouges pour évaluer la répartition des débits.

Enfin, le modèle le plus complexe et le plus utilisé, est celui proposé par Pries *et al.* (1989). Cette étude *in vivo* indique notamment qu'il existe une valeur critique du rapport des débits pour laquelle seul du plasma entre dans une branche fille. Ce modèle prévoit aussi que le rapport des diamètres des branches filles influe fortement sur la répartition des hématocrites alors, qu'au contraire, les angles et les

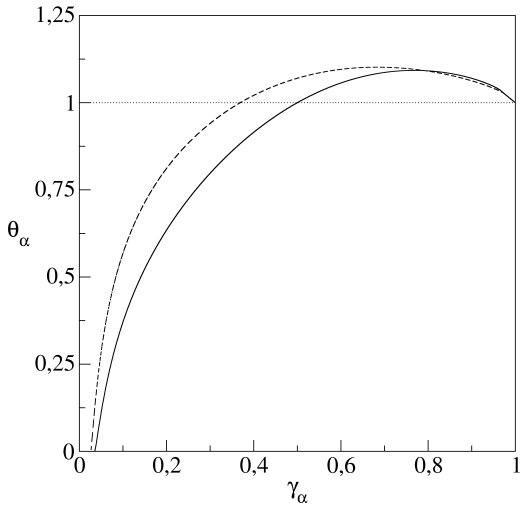

FIG. 4.6 – Rapport d'hématocrite θ_α en fonction du rapport des débits γ_α pour le modèle de séparation de phase proposé par Pries & Secomb (2005). Deux configuration sont représentées : $D_f = D_\alpha = D_\beta = 15$ µm en trait continu et $D_f = 20$ µm , $D_\alpha = 10$ µm et $D_\beta = 15$ µm en trait discontinu.

orientations des segments vasculaires formant la bifurcation n'ont aucun effet sur la séparation de phase.

Un peu plus tard, Pries & Secomb (2005) ont proposé une seconde version plus robuste vis-à-vis des configurations d'hématocrite mère et de diamètres plus extrêmes, venant ainsi corriger le fait que le premier modèle peut renvoyer des valeurs hématocrites supérieures à l'unité, ce qui n'est physiquement pas acceptable. Le comportement de la seconde version du modèle est reporté sur la figure 4.6 pour deux configurations de bifurcations micro-vasculaires. Il est intéressant de remarquer que le rapport d'hématocrite peut être nul (écoulement plasmatique) pour des rapports de débits suffisament faibles. De plus, pour une certaine gamme du rapport de débits, il est possible qu'une branche fille reçoive un hématocrite plus élevée que celle de la branche mère.

4.3 Approche non locale de la séparation de phase

La mise en place et l'utilisation des différents modèles de séparation de phase nous ont conduit à nous interroger sur la possibilité d'évaluer ce phénomène exclusivement à partir de la loi de conservation de la masse (4.11), par analogie avec le traitement de la pression. On trouvera en section 2.1 de l'article placé en fin de chapitre une dérivation de cette relation moyenne à partir de l'équation de convection locale de la densité d'hématocrite, reprenant la dérivation de Pop *et al.* (2007). Cette dérivation a la vertu de montrer que, dans le régime d'écoulement quasi-statique, l'hématocrite

est constante dans chaque segment vasculaire. La proposition qui n'utilise que la conservation du flux d'hématocrite s'appuie sur différentes motivations :

a. la grande diversité des modèles de séparation de phase conduisant à des répartitions d'hématocrites différentes même sur des réseaux simples ;

b. la paramétrisation complexe de ces modèles, et l'estimation indirecte de leurs paramètres constitutifs vis-à-vis des mesures expérimentales ;

c. la volonté de ne pas ajouter de mécanismes hydrodynamiques locaux supplémentaires et exclusifs pour expliquer l'hétérogénéité de l'hématocrite ;

d. la persprctive d'avoir une formulation équivalente entre bifurcations convergentes et divergentes qui ne présentent pas de spécificités hydrodynamiques différenciées ;

e. et enfin, le volonté de cohérence interne entre le traitement du calcul de la pression et celui de l'hématocrite dans une méthode réseaux où l'on ignore les effets hydrodynamiques locaux aux bifurcations.

Le prix à payer pour se passer de l'hypothèse d'un mécanisme local supplémentaire pour expliquer la séparation de phase, est la non localité de l'hétérogénéité de l'hématocrite. Il est cependant à noter que pratiquement tous les modèles de séparation de phase ont été établis sur le plan expérimental à partir de réseaux dans lesquels des couplages non locaux sont possibles, mais ont été éludés. Ainsi, notre approche est résolument complémentaire de celles précédemment proposées dans la mesure où nous tenons compte des effets non locaux dans la structuration de l'hématocrite, en néligeant les effets locaux. Nous montrons dans l'article Guibert *et al.* (2009), qu'il est possible d'observer le phénomène de séparation de phase en imposant seulement la conservation du flux d'hématocrite. Nous détaillons comment implémenter la méthode, de façon à obtenir autant d'équations que d'inconnues dans la section 3, ainsi que la façon d'obtenir le bon nombre de conditions limites. Le traitement complet du problème conduit à un système non-linéaire à frontière libre, dont nous détaillons la résolution dans la section 4.

Notre nouvelle approche est comparée à celles précédemment proposées dans la littérature, sur des réseaux modèles simples dans la section 4 de l'article. Nous montrons en particulier que cette approche conduit à une répartition d'hématocrite invariante au changement de sens de l'écoulement, ce qui n'est pas le cas pour les autres modèles (à cause de la différence de traitement entre bifurcations divergentes et convergentes dans ces modèles). Ces comparaisons montrent des différences notables qui pourraient être testées expérimentalement. De plus, notre approche n'est pas limitée aux bifurcations, mais s'applique aussi à des réseaux plus généraux (ce qui peut être utile pour le développement de réseaux micro-fluidiques artificiels).

4.4 Modélisation réseau des écoulements sanguins

Dans une situation quasi-statique, les distributions de pression et d'hématocrite sont couplées au travers de la loi de viscosité apparente. La résolution de l'écoulement se fait alors de manière découplée et itérative, comme l'ont initialement proposé Pries *et al.* (1990).

Analyse linéaire

La première étape consiste à résoudre le système linéaire (4.10) écrit sur les pressions. Le système est écrit à partir de la matrice de connectivité du réseau, qui est d'autant plus creuse que le réseau est grand. L'inversion du système linéaire s'effectue par une méthode directe décrite au chapitre 3.

Analyse rhéologique

Connaissant la distribution de pression, et par conséquent celle des débits, on calcule la distribution de l'hématocrite. Les deux approches décrites dans les sections précédentes sont alors possibles. Dans le cas où l'on choisit un modèle de séparation de phase local pour la structuration de l'hématocrite, on suit la progression de l'écoulement, en appliquant la loi de séparation de phase à chaque bifurcation divergence, ou bien la loi de conservation du flux d'hématocrite (4.11) aux bifurcations convergentes. Dans le second cas, considérant une approche non locale pour la répartition de l'hématocrite, celle-ci s'obtient par l'inversion (par méthode itérative) du système linéaire issu de la relation (4.11) appliquée à toutes les bifurcations. De plus amples détails sur l'implémentation numérique du couplage peuvent être trouvés dans la section 3 et en annexe de l'article Guibert *et al.* (2009).

La nouvelle distribution d'hématocrite permet alors d'évaluer de nouvelles conductances pour chacun des segments. On peut alors recalculer une nouvelle distribution de pression. La procédure est utilisée jusqu'à convergence vers la solution, et peut être facilitée par de l'utilisation de la sous-relaxation.

4.5 Travaux en cours de publication

Transp Porous Med
DOI 10.1007/s11242-009-9492-0

A New Approach to Model Confined Suspensions Flows in Complex Networks: Application to Blood Flow

R. Guibert · C. Fonta · F. Plouraboué

Received: 16 May 2009 / Accepted: 16 October 2009
© Springer Science+Business Media B.V. 2009

Abstract The modeling of blood flows confined in micro-channels or micro-capillary beds depends on the interactions between the cell-phase, plasma and the complex geometry of the network. In the case of capillaries or channels having a high aspect ratio (their longitudinal size is much larger than their transverse one), this modeling is much simplified from the use of a continuous description of fluid viscosity as previously proposed in the literature. Phase separation or plasma skimming effect is a supplementary mechanism responsible for the relative distribution of the red blood cell's volume density in each branch of a given bifurcation. Different models have already been proposed to connect this effect to the various hydrodynamics and geometrical parameters at each bifurcation. We discuss the advantages and drawbacks of these models and compare them to an alternative approach for modeling phase distribution in complex channels networks. The main novelty of this new formulation is to show that albeit all the previous approaches seek for a *local* origin of the phase segregation phenomenon, it can arise from a *global* non-local and nonlinear structuration of the flow inside the network. This new approach describes how elementary conservation laws are sufficient principles (rather than the complex parametric models previously proposed) to provide *non local* phase separation. Spatial variations of the hematocrit field thus result from the topological complexity of the network as well as nonlinearities arising from solving a new *free boundary problem* associated with the flux and mass conservation. This network model approach could apply to model blood flow distribution either on artificial micro-models, micro-fluidic networks, or realistic reconstruction of biological micro-vascular networks.

R. Guibert · F. Plouraboué (✉)
Université de Toulouse, INPT, UPS, IMFT (Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse),
Allée Camille Soula, 31400 Toulouse, France
e-mail: Franck.Plouraboue@imft.fr; plourab@imft.fr

R. Guibert · F. Plouraboué
CNRS, IMFT, 31400 Toulouse, France

R. Guibert · C. Fonta
Université de Toulouse, UPS, Centre de Recherche Cerveau et Cognition, Toulouse, France

R. Guibert · C. Fonta
CNRS, CerCo, Toulouse, France

Published online: 05 December 2009

Keywords Confined suspensions · Blood rheology · Apparent viscosity · Fåhræus–Lindquist effect · Phase separation · Network models

List of Symbols

μ_0	Plasma dynamic viscosity
u	Velocity field
p	Lubrication pressure field
ρ_0	Plasma density
ν_0	Plasma kinematic viscosity
Δ_c	Radial contribution of the Laplacian in cylindrical coordinates
W	Womersley dimensionless number
T	Time-scale
R	Tube radius
θ	Local relative volume of red blood cell
Q	Longitudinal flow rate
H	Discharge hematocrit
D	Tube diameter
μ_a	Apparent viscosity of blood
μ	Relative apparent viscosity of blood
H_t	Tube hematocrit
L	Tube length
J	Junction of three links i
i	Link index
C	Hydraulic conductance
μ_c	Core apparent viscosity for a large tube in microns (Kiani and Hudetz 1991)
δ	Width of marginal layer in microns (Kiani and Hudetz 1991)
d_m	Effective diameter of one red blood cell in a small tube (Kiani and Hudetz 1991)
$\mu_{0.45}$	Relative apparent viscosity for $H = 0.45$ (Pries et al. 1990)
c	Parameter of Pries et al.'s (1990) model
n_i	Number of input nodes
n_o	Number of output nodes
n_{int}^{I}	Number of internal inflow nodes
n_{int}^{O}	Number of internal outflow nodes
n_{int}^{U}	Number of internal undetermined nodes
f	Subscript for the incoming branch of an inflow junction
α	Subscript for an outgoing branch of an inflow junction
β	Subscript for an outgoing branch of an inflow junction
κ	Generic subscript for α or β
γ_κ	Fractional blood flow entering κ-branch at the inflow junction
θ_κ	Fractional discharge hematocrit entering κ-branch at the inflow junction
m	Empiric parameter for Dellimore et al.'s (1983) phase separation model
a	Plasma skimming parameter (Fenton et al. 1985a,b)
d_c	Size of red blood cell Fenton et al.'s model (1985a; 1985b)
I	Internal inflow node
O	Internal outflow node
U	Internal undetermined node
H_N	Node hematocrit

L_i Set of internal nodes linked to input nodes n_i
h_0 Input hematocrit

1 Introduction

Two-phase flows in porous media generally refer to the flow of two immiscible fluids inside a porous solid matrix (Barenblatt et al. 1990). There is nevertheless another class of problems which is more rarely considered within the same vocabulary : the flow of a suspension of dispersed solid/particle phase flowing within a liquid inside a porous medium. Albeit different from polymer flows in porous media, such two-phase flows share some important common properties. Both of them display nonlinear relationship between the concentration of the disperse phase (polymer or particles) and the rheological parameters of the flow (Entov and Rozhkov 1985). These non linearities are very sensitive to the structuration of the dispersed phase at the "microscopic" level. Moreover, if at the "microscopic" level the polymer chain's length or the particle size is comparable with the pore size, it is then questionable to seek for a continuum mechanics description of such a dispersed flow.

This question has been challenging since a long time when considering the modeling of blood flow in small capillary vessels. From the fluid mechanical point of view, blood is merely a suspension of red blood cells since they represent 99% of blood cell content. The non-cellular part of the blood is the plasma whose rheological properties are close to water. Red blood cells are biconcave disks the diameter of which is 7–8 microns in their larger dimensions and 2 microns in their thinner ones. Since the thinnest capillaries diameters in most mammalian bodies are close to 5 microns, one can see that particle size and pore size are of the same order for this class of flows. Hence, there is an intrinsic difficulty in the application of macroscopic continuum non-Newtonian rheological models of the blood to describe its flow within micro-circulation. This long-standing question has motivated intense research efforts over the last four decades to settle reliable models for confined blood flow (Fung 1973; Popel and Johnson 2005; Lee and Smith 2008).

Moreover, the dispersed flow of plasma and red blood cells within a long tube-like vessel is only confined within the transverse direction. Hence, it is generally worth considering that the tube length is larger than the particle size along the longitudinal direction. The same considerations also apply in micro-fluidic network channels, for which the channel length is generally much longer than their width. In this case, a continuum mechanic approach can still hold to describe the longitudinal pressure variations. Furthermore, even if the solid phase (polymer or particles) can be confined in the transverse direction, the fluid phase into which it is dispersed can always be considered as continuous. Indeed, many experimental researches have analyzed the blood flux induced by a given pressure drop inside a small capillary tube. As a result of using the analogous Poiseuille law, these measurements have permitted the evaluation of the blood apparent viscosity which is generally defined relatively to the plasma viscosity (Chien et al. 1985; Cokelet 1999). The early experiments of Fåhræus and Lindquist (1931) have already led to the conclusion that this apparent viscosity decreases as the tube diameter decreases (as observed on the right part of Fig. 1a—a fairly unexpected result at the time). The mechanism responsible for the so-called Fåhræus–Lindquist effect, i.e., the reduction of the apparent viscosity when increasing the blood transverse confinement is the lubrication of red blood cells by plasma. The structuration of the flow associated with hydrodynamic forces centers the red blood cells so that the viscous dissipation effects are minimized when the plasma acts as a lubricant to the red

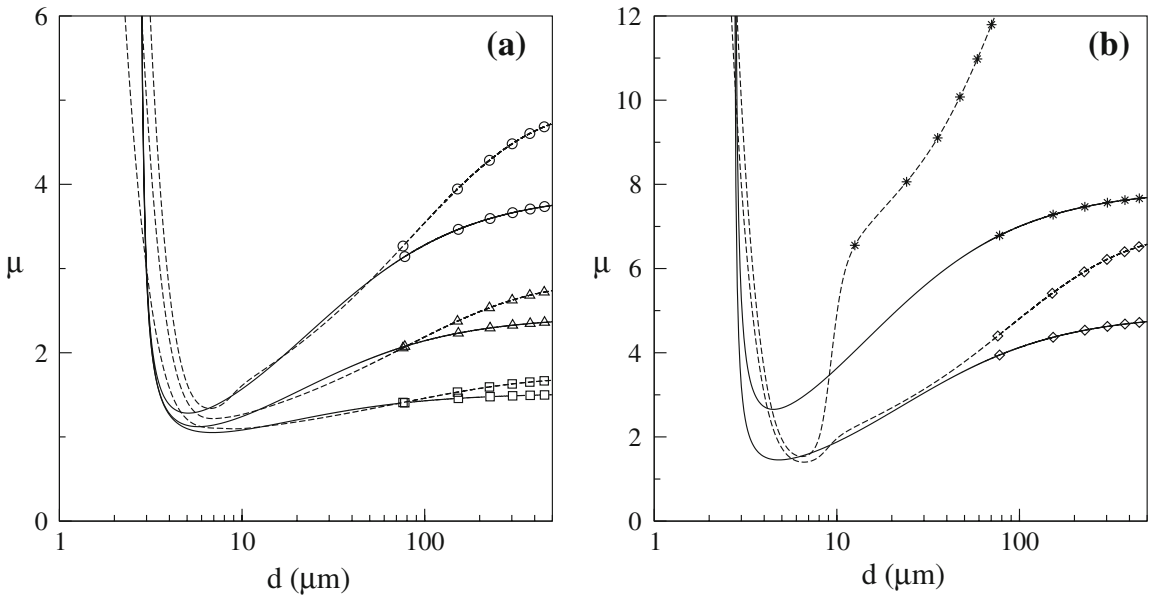

Fig. 1 Blood relative apparent viscosity function of tube diameter using Kiani and Hudetz (1991) (*continuous lines*) and Pries et al. (1990) (*dashed lines*) viscosity laws for different inlet hematocrits: **a** $H = 0.2$ (*square*), $H = 0.4$ (*triangle*) and $H = 0.6$ (*circle*), **b** $H = 0.7$ (*diamond*) and $H = 0.9$ (*star*)

blood cells' flow. However, when the tube diameter reaches a size close to the smallest dimension of red blood cells, a marked increase of the apparent viscosity is observed. This dramatic increase of the apparent viscosity is associated with the viscous dissipation in the thin lubrication films which are formed between the deformed particles and the wall (Lighthill 1968).

It has been more recently realized that it was also associated in vivo with the compression of the glycocalyx which lies at the surface of endothelial cells (Damiano et al. 1996; Feng and Weinbaum 2000). Even though the mechanisms are known, the elaboration of a complete model for the apparent viscosity of blood over the whole range of diameters and hematocrits (the red blood cells' relative volume inside vessels) parameters heavily relies on phenomenological models which describe experimental data (Pries et al. 1986, 1989; Kiani and Hudetz 1991; Kiani et al. 1994; Popel et al. 1988). We will detail these models in Sect. 2.

Another important effect associated with the hydrodynamic interactions between the dispersed red blood cells' phase, the plasma and the capillaries is the so-called plasma skimming effect or phase separation. When studying the in vivo distribution of the hematocrit into the daughter branch of a given bifurcation, it has been observed that its relative distribution was generally non-symmetrical (even if the diameters of the daughter branches were merely identical), suggesting some complex hydrodynamical coupling to hold at the local scale. This effect is generally described as the structuration of the flow arising at each bifurcation of the capillary network. It leads to an asymmetric distribution of red blood cell concentration along each daughter branch of a given bifurcation. This phenomenon has received considerable attention since it is an important ingredient for the modeling of the red blood cells (and thus oxygen) distribution inside capillary networks (Dellimore et al. 1983; Fenton et al. 1985a,b; Pries et al. 1990).

Physiologists have then proposed a number of phenomenological models to describe this "phase separation" to provide a reliable and quantitative prediction to it.

A complete, detailed physical understanding of the mechanism at hand in those models is still missing in the existing literature. Nevertheless, some recent in vitro experiments (Faivre et al. 2006) and their theoretical analyses have provided evidences showing that plasma

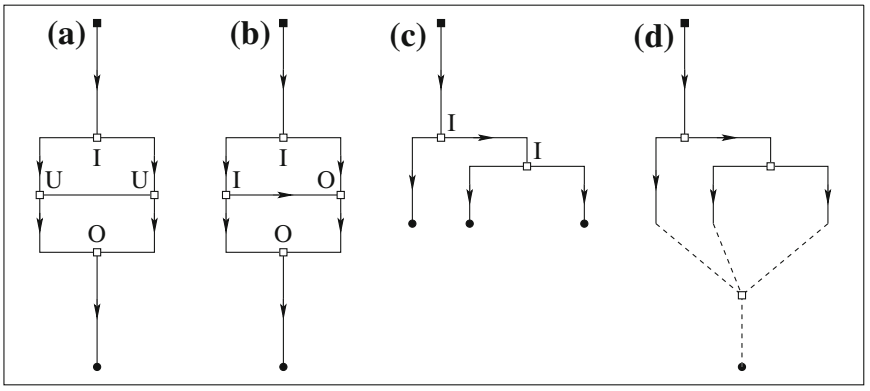

Fig. 2 Definition of the different categories of nodes which have to be considered. *Black squares* represent input nodes n_{i} whilst *black circles* represent output nodes n_{o}. *White squares* represent internal nodes n_{int}, the quality of which is indicated with a *capital letter*. I stands for "inflow" node (1 influx branch, 2 outflux ones), O for outflow node (2 influx branches, 1 outflux one) and U for undetermined. The *arrows* indicate the direction of the flow in each link or branch. **a** $n_{\mathrm{i}} = n_{\mathrm{o}} = 1$, $n_{\mathrm{int}} = 4$, $n_{\mathrm{int}}^{\mathrm{I}} = n_{\mathrm{int}}^{\mathrm{O}} = 1$, $n_{\mathrm{int}}^{U} = 2$; **b** $n_{\mathrm{i}} = n_{\mathrm{o}} = 1$, $n_{\mathrm{int}} = 4$, $n_{\mathrm{int}}^{\mathrm{I}} = n_{\mathrm{int}}^{\mathrm{O}} = 2$, $n_{\mathrm{int}}^{U} = 0$; **c** $n_{\mathrm{i}} = 1$, $n_{\mathrm{o}} = 3$, $n_{\mathrm{int}} = n_{\mathrm{int}}^{\mathrm{I}} = 2$, $n_{\mathrm{int}}^{\mathrm{O}} = n_{\mathrm{int}}^{U} = 0$; **d** $n_{\mathrm{i}} = 1$, $n_{\mathrm{o}} = 1$, $n_{\mathrm{int}} = n_{\mathrm{int}}^{\mathrm{I}} = 2$, $n_{\mathrm{int}}^{\mathrm{O}} = n_{\mathrm{int}}^{U} = 0$. The *dotted lines* indicate some virtual link which have to be considered for imposing the output boundary condition (42) when transforming the output nodes number $n_{\mathrm{o}} > 1$ of (**c**)

skimming arises from the hydrodynamic drift of non-spherical cells in shear flow. Moreover, recent numerical simulations also demonstrate that hydrodynamical interactions are responsible for the cell structuration inside microcapillaries (McWhirter et al. 2009).

Before giving the details of the proposed models in Sect. 2.2, it is important to mention that they all apply to "inflow" bifurcations but not to "outflow" ones (as described in Fig. 2). Such discrimination between "inflow" and "outflow" bifurcations justifies the vocable "separation" effect since it does suggest that a mother hematocrit has to be distributed into daughter branches, so that it separates the red blood cell inflow into both of them.

Different models have been proposed in the literature the detail of which is reviewed in Sect. 2. A common point of view shared by these models is that the phase separation mechanism comes from the complex interplay of geometrical and hemodynamics interaction *at the local level* of each bifurcation. It is very important to stress that the in vivo experimental data associated with the elaboration of these models have been obtained from selecting single bifurcations among a complex network (Pries et al. 1989, 1990, 1992). Some efforts have been made to better quantify the origin of the phase separation phenomenon either from the analysis of numerical simulations (Enden and Popel 1994) or detailed fluid-mechanical interactions (El-Kareh and Secomb 2000) arising at the level of a single bifurcation. More recent investigations have addressed the influence of separation effect on the dynamical behavior of very simple networks (Carr and Lacoin 2000; Carr et al. 2005; Pop et al. 2007). Nevertheless, all the above mentioned contributions always consider that phase separation results from *local* mechanisms, and as such, should be modeled by *local* laws.

In this article, we show that local mechanisms are not a necessary condition to obtain phase segregation in complex networks. We adopt the complementary point of view that such phase segregation results from non-local interactions associated with the topological complexity of networks and conservation laws when using proper boundary conditions. This new formulation is proposed in Sect. 3 where a detailed description of its numerical implementation is given. Finally, we compare our new approach with local models in Sect. 4. This section shows that the previously proposed phenomenological models display a number of drawbacks that our formulation avoid when considering a network with heterogeneous conductances.

2 Constitutive Equations for Confined Blood Flow

Let us assume that the flow of suspension is steady and governed by the Poiseuille law. Then, the presence of the particles in suspension leads to an apparent viscosity μ_a which differs from the plasma one μ_0 and depends on the dynamic red cell fraction H (which is called the hematocrit) as well as the channel diameter. For the steady-state flow, the total flow rate is constant. The concentration of particles H_t and the dynamic concentration H are also constant in time and space as one has no positive or negative sources of red cells. The detailed derivation of these considerations is presented in Sect. 2.1 which might be skipped in a first reading of this article. One then needs to know :

- The dependence of the apparent viscosity upon the hematocrit and the tube diameter which is given in the first paragraph section 2.2.
- The hematocrit distribution along each bifurcation which is given in the second paragraph of Sect. 2.2.

2.1 Lubrication Approximation

This section elaborates the constitutive relations associated with confined particles dispersed within a fluid of dynamic viscosity μ_0.

These constitutive equations are based upon the hypothesis that the flow occurs within high-aspect ratio tube-like channels. Furthermore, it will be assumed (following Pop et al. 2007) that the particle suspension can be described by a continuous void fraction θ, so that the fluid has continuous properties everywhere. Let us consider the longitudinal velocity component $u(r, z, t)$ and the associated lubricated pressure $p(z, t)$, at radial and longitudinal positions r and z, in the cylindrical coordinate systems (r, ϕ, z).

It is worth noting that, as usual (Leal 1992), the lubricated pressure $p(z, t)$ does not depend on the radial coordinate r. We first consider within this analysis each vascular segment as a single unit into which the lubrication equations are written in the plasma region:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\frac{1}{\rho_0}\frac{\partial p}{\partial z} + \nu_0\,\Delta_c u, \tag{1}$$

where ρ_0 is the fluid density, ν_0 the plasma kinematic viscosity, and $\Delta_c \equiv (1/r)\,\partial_r(r\partial_r)$ stands for the radial contribution of the Laplacian in cylindrical coordinates and the incompressibility condition

$$\operatorname{div}\mathbf{u} = 0. \tag{2}$$

The dimensionless form of Eq. 1 can be written as

$$W^2\frac{\partial u^*}{\partial t^*} = -\frac{\partial p^*}{\partial z^*} + \Delta_c^* u^*. \tag{3}$$

This dimensionless equation, where the symbol $*$ is associated with dimensionless variables, provides the Womersley number $W = R/\sqrt{T\nu_0}$ based on a typical time-scale T, the uniform tube radius R, and the plasma kinematic viscosity. From the realization that the shortest time-scale associated with the heart pressure pulses is $T = 0.1\,\mathrm{s}$ (Kleinfeld et al. 1998), or with the vascular tube regulation is $T = 1\,\mathrm{s}$ (Devor et al. 2008), one then realizes that vessels having a 10 micron radius $R = 10^{-5}\,\mathrm{m}$ experiences very weak viscous dynamical effects since $W \simeq 10^{-2}$.

Hence, at the capillary scale, the Womersley number is so small that the fluid flow instantaneously responds to the hydrodynamical variations. These variations are in particular related

to the presence of the solid phase within the tube which locally squeezes-out the plasma along the tube walls. This dimensionless formulation of the momentum balance was useful to show that the stationary limit of the lubrication equations is a reasonable approach for micro-channel flows. In the following. we keep with a dimensional formulation of the problem to provide dimensional quantities that could be more easily related to real experimental network configurations.

According to Pop et al. (2007) and their associated notations, we consider the local relative volume of red blood cell $\theta(r, z, t)$ at location r and z, for which the dynamical behavior is related to the mass conservation laws given by the equation:

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} + u \frac{\partial \theta}{\partial z} = 0. \tag{4}$$

Relations (3) and (4) are the dynamical equations governing the local fluid velocity, the local hematocrit, and the pressure. From now, taking into consideration the $W \to 0$ limit of relation (3) integrated along the radial direction, it is possible to deduce a simple relation between the longitudinal flux:

$$Q = 2\pi \int_0^R u(r)\, r \, \mathrm{d}r, \tag{5}$$

and the discharge hematocrit H defined by

$$H(z, t) = \frac{2\pi}{Q} \int_0^R \theta(r, z, t)\, u(r)\, r \, \mathrm{d}r, \tag{6}$$

associated with the stationary pressure/flux relationship

$$Q = -\frac{\pi}{128} \frac{D^4}{\mu_\mathrm{a}(H, D)} \frac{\partial p}{\partial z}, \tag{7}$$

where

$$\mu_\mathrm{a}(H, D) = \mu_0\, \mu(H, D). \tag{8}$$

The averaged relation (7) describes a modified linear relationship between the pressure drop and the flux which obviously results from the local linear lubrication flows. It introduces an effective viscosity coefficient which takes into account the presence of the particles in the flow. However, the detailed derivation of this relation needs the evaluation of cumulative pressure drop in the plasma films squeezed by the presence of the particles. It cannot simply be obtained by an average of (1), but needs the resolution of the pressure field in different regions to match one with another to get the total pressure drag which can be evaluated for simple particle shapes (Lighthill 1968). It is important to mention that this relation heavily relies on the lubrication hypothesis. It ignores the complex three-dimensional Stokes effect which locally arises in the vicinity of each bifurcation over a length-scale which is of the order of a few tube diameters. Furthermore, extensive experimental phenomenological laws have also been proposed to describe the dependence of the relative apparent viscosity $\mu(H, D)$ on the discharge hematocrit H and the tube diameter $D = 2R$ that will be detailed in the next section.

The discharge hematocrit H which results from a velocity-weighted averaged mass flux is the red blood cells' volume fraction which would result from extracting the blood flow in a

cup and measuring its cell volume fraction (the equivalent of the "mixing cup" average found in convective thermal problems, and also from the fractional flow in the Buckley–Leverett theory of two-phases immiscible flow through porous media).

The fluid incompressibility then leads to

$$\frac{\partial Q}{\partial z} = 0. \tag{9}$$

Again, based on Pop et al. (2007) and from surface-averaging relation (4), it is possible to get the flux–hematocrit relationship using (9)

$$\frac{\partial H_\mathrm{t}}{\partial t} + \frac{\partial H}{\partial z} Q = \frac{\mathrm{d}H_\mathrm{t}}{\partial t} + \frac{\partial (HQ)}{\partial z} = 0, \tag{10}$$

where $H_\mathrm{t}(z, t)$ is the surface average of θ also called the tube hematocrit

$$H_\mathrm{t}(z, t) = \frac{2}{R^2} \int_0^R \theta(r, z, t)\, r\, \mathrm{d}r. \tag{11}$$

That this tube hematocrit differs from the flux–hematocrit is a long-standing observation called the Fåhræus effect in the literature (Popel and Johnson 2005). The relationship between $H_\mathrm{t}(z, t)$ and H depends on the micro-scale particles/flow configuration θ. There is a general agreement in the literature for a nonlinear relationship $H_\mathrm{t}(z, t) = H_\mathrm{t}(H(z, t))$, and some models have been proposed (Pries et al. 1996; Pop et al. 2007). From Fåhræus effect and incompressibility (9), it is interesting to write (10) as

$$\frac{\partial H}{\partial t} + Q \frac{\mathrm{d}H}{\mathrm{d}H_\mathrm{t}} \frac{\partial H}{\partial z} = 0, \tag{12}$$

to realize that it describes a one-dimensional convective transport of the discharge hematocrit H along the tube axis, at velocity $Q \frac{\mathrm{d}H}{\mathrm{d}H_\mathrm{t}}$. One can then realize that the red blood cells are not transported at the plasma mean flux Q, but at a relative flux $\frac{\mathrm{d}H}{\mathrm{d}H_\mathrm{t}} Q$. This observation could contradict relation (4) which describes a local convection of the local hematocrit at the plasma velocity. This is because the particles are not homogeneously placed inside the flow, but preferentially in the center of the tube where they experience higher flows, so that their average flow transport differs from those of the fluid.

If we now consider the stationary limit of the integrated constitutive equation (10), one then realizes that the hematocrit has to be constant along each vascular segment, so that H is not a function of z and t anymore, in the same way as the flux Q. This property of the stationary solution does not depend on the Fåhræus effect.

When integrating relation (7) in this stationary limit along each vessel segment, one can then deduce the relationship between the pressure drop between two successive bifurcations Δp, the apparent viscosity μ_a, the segment length L, and the flux Q

$$Q = -\frac{\pi}{128} \frac{D^4}{\mu_\mathrm{a}(H, D)} \frac{\Delta p}{L}. \tag{13}$$

This relationship is the cornerstone of a discrete network method to compute the pressure distribution inside very complex networks since the continuous mechanical equations have been integrated analytically within an asymptotic formulation to obtain this discrete version as in Plourabouré et al. (2006). It is important to realize that this relationship also ignores Stokes pressure drop contributions coming from the complex flow in the vicinity of each bifurcation. Since these Stokes corrections to the lubrication approximation are localized

within a distance R from the bifurcation, the contribution of these effects on the pressure drop Δp is of order $O(R/L)$. Since the ratio R/L in almost all vascular networks is of the order of $1/20$ (Risser et al. 2009), the expected correction associated with the three-dimensional complex flow at bifurcation is expected to be as small as 10% and should then safely be discarded.

From the conservation law written in another form (9) and (13) for the sets of vascular segments i associated with a given junction J, we arrive at the following discrete sets of equations for the pressure and hematocrit of a complex network

$$\sum_{i\in J} Q_i = -\sum_{i\in J} C_i(D_i, H_i)\,\Delta_i p = -\sum_{i\in J} \frac{\pi}{128}\frac{D_i^4}{\mu_{\mathrm{a}}(H_i, D_i)}\frac{\Delta_i p}{L_i} = 0, \tag{14}$$

where the flux Q_i in each branch (each link related to the junction J) is taken to be positive for influx and negative for out-flux (this is the Kirchhoff's law for electrical circuits). $\Delta_i p$ stands for the pressure difference between the central node minus each adjacent ones, and C_i is the hydraulic conductance of each branch. From the integration of the stationary limit of relation (10) we also arrive at

$$\sum_{i\in J} H_i\, Q_i = 0. \tag{15}$$

This mass conservation for the hematocrit is again established when neglecting complex three-dimensional hydrodynamic effects arising in the vicinity of each bifurcation.

As for the previous incompressibility condition, (14), such correction should be of order $O(R/L)$ so that it will lead to a negligible correction for micro-vascular networks.

It is worth noting that, from now on, no additional hypothesis rather than momentum balance, mass conservation, fluid incompressibility, and lubrication approximation would be used to establish the discrete network formulation equations (14) and (15). Furthermore, it is also interesting to note at this stage, that, if some homogeneous input hematocrit h_0 is injected in the network, then the homogeneous trivial solution, $H_i = h_0$, is always a possible solution. This comes from the fact that factorizing an homogeneous hematocrit value in (15) leads to flux conservation which is automatically verified from (14). This is nevertheless not an interesting one since it is generally not the one which is observed in experiments. This is why we consider other possible solutions, either from using additional local "segregation models," or by developing a new formulation.

2.2 Phenomenological Models for Blood Flow

2.2.1 Apparent Viscosity

The first important supplementary ingredient which is needed to describe the flow of confined suspensions in channels is the knowledge of the apparent viscosity. Previous theoretical attempts toward this direction are longstanding since Lighthill's (1968) study where it is realized that the viscous drag on elastically deformable spherical objects is mainly concentrated in thin regions, the precise contribution of which could be computed from matching techniques. Nevertheless, the resulting drag coefficient depends on the detail of the deformation of the particle suspension. For non-deformable spherical object, it can be safely computed, but for object as complicated as red blood cells, it is much more difficult to evaluate. Since then, many other efforts have been dedicated to the accurate computation of the coupled Stokes flow around axisymmetrical red blood cells using complex membrane rheological models (see Quéguiner and Barthès-Biesel 1997, for example).

More recently, it has been pointed out that when the red blood cell is very much confined in vivo into small capillary vessels, it can experience a supplementary drag coming from the compression of the glycocalyx layer (Damiano et al. 1996; Feng and Weinbaum 2000). Hence, depending on the specific particles and the precise channel into which they are confined, the precise apparent viscosity law can change. From now on, we will restrict our interest to models that have been proposed to describe the experimental results associated with blood flow into in vitro cylindrical tubes. Nevertheless, the approach which is proposed in Sect. 3 is rather generic and can also be adapted to other contexts using the proper apparent viscosity law.

Kiani and Hudetz (1991) have proposed a semi-empirical model based on hydrodynamical considerations associated with the lubrication of red blood cells by plasma. The apparent viscosity of this model which depends on the discharge hematocrit H and on the tube diameter D is given by

$$\mu(H, D) = \left(1 - \left(1 - \frac{\mu_0}{\mu_c}\right)\left(1 - \frac{2\,\delta}{D}\right)^4\right)^{-1}\left(1 - \left(\frac{d_m}{D}\right)^4\right)^{-1}, \tag{16}$$

where μ_c represents the blood viscosity in large vessels and is given by the following empirical law:

$$\mu_c = \exp^{(0.48+2.35\,H)}. \tag{17}$$

Parameter δ represents the thickness of the marginal plasma layer which lubricates red blood cells and is given in microns by

$$\delta = 2.03 - 2\,H. \tag{18}$$

Finally, parameter d_m represents the maximal size of deformation of a red blood cell and is deduced from experimental observation to be equal in micron units to

$$d_m = 2.7. \tag{19}$$

The advantage of the Kiani–Hudetz model over others is that it could be parameterized for suspensions other than blood because each given parameter has a physical interpretation.

Another popular model for confined blood rheology is the one proposed by Pries et al. (1990, 1996) to describe the in vitro relative apparent viscosity. On the contrary to the previous one, this model is based on a number of phenomenological parameters the interpretation of which is not easy (see Pries et al. (1996) for more details on the interpretation of parameters $\mu_{0.45}$ and c). The relative apparent viscosity is given by

$$\mu(H, D) = 1 + (\mu_{0.45} - 1)\,\frac{(1-H)^c - 1}{(1-0.45)^c - 1}, \tag{20}$$

$$\mu_{0.45} = 200\,\exp^{(-1.3\,D)} + 3.2 - 2.44\,\exp^{(-0.06\,D^{0.645})}, \tag{21}$$

$$c = \left(0.8 + \exp^{(-0.075\,D)}\right)\left(-1 + \frac{1}{1 + 10^{-11}\,D^{12}}\right) + \frac{1}{1 + 10^{-11}\,D^{12}}. \tag{22}$$

Surprisingly enough, when considering the difference between both formulations, they provide consistent viscosities in the range of the most meaningfully physiological parameters as illustrated in Fig. 1a. However, when the hematocrit reaches values as high as 0.7, both models display distinct differences in the apparent viscosity, especially for large vessel diameters as shown in Fig. 1b. For hematocrit values as large as 0.9, the validity of the values given by the models is questionable, as also illustrated on Fig. 1b.

2.2.2 Plasma Skimming Laws or Phase Separation Effect

All the above considerations are restricted to networks having only three-branched junctions called bifurcations, and "inflow" configurations. We will see below that some supplementary relationships are needed to describe the "outflow" bifurcations to close the set of equations associated with the determination of pressure and hematocrit in a complex network. It is also important to mention that all the above sets of equations have been elaborated in the context of stationary flows, so that a direct application to dynamical formulations as done in Carr and Lacoin (2000); Carr et al. (2005) and Pop et al. (2007) should be taken with caution.

From now on, we denote the mother incoming branch with a m subscript and the daughter outgoing branches with subscripts, α and β.

Based on the clear notations of Pop et al. (2007), the models can be synthetically described using the fractional outgoing flow

$$\gamma_\kappa = Q_\kappa / Q_\mathrm{m}. \tag{23}$$

The subscript κ is equal to either α or β. Mass conservation (14) implies

$$Q_\alpha + Q_\beta = Q_\mathrm{m}, \tag{24}$$

so that one of the fractional flux is a trivial function of the other one

$$\gamma_\beta = 1 - \gamma_\alpha. \tag{25}$$

The other quantity to consider is the fractional discharge hematocrit

$$\theta_\kappa = H_\kappa / H_\mathrm{m} \tag{26}$$

Plasma skimming models then provide the dependence of the fractional discharge hematocrit θ_κ with the fractional flux and, for some of them, other parameters such as the diameters of the branches. We hereby detail three different skimming models proposed by Dellimore et al. (1983), Fenton et al. (1985a; 1985b), and Pries et al. (1989; 1990).
The hypotheses of those models differs depending on which parameters are considered to influence the fractional discharge hematocrit θ_κ.

Dellimore et al. (1983) propose that the fractional hematocrit fulfils the following power law versus the fractional flux:

$$\theta_\kappa(\gamma_\kappa) = \frac{{\gamma_\kappa}^{m-1}}{{\gamma_\kappa}^m + (1-\gamma_\kappa)^m}, \tag{27}$$

where the phenomenological parameter m is chosen to be equal to $m = 1.2$. From this relation, it is easy to verify that the mass conservation (15) when using (25) can be expressed as

$$\theta_\alpha \gamma_\alpha + \theta_\beta (1 - \gamma_\alpha) = 1. \tag{28}$$

Fenton et al. (1985a,b) propose the following model:

$$\theta_\kappa(\gamma_\kappa, D_\mathrm{m}) = a + \frac{1-a}{2\gamma_\kappa}, \tag{29}$$

$$a = \frac{1}{1.4 - \sqrt{d_\mathrm{c}/D_\mathrm{m}}}, \tag{30}$$

where d_c is related to the red blood cell size, and a is greater than or equal to 1. The parameter d_c is not specified in each publication, and its value ranges from 5 to 8 µm. In the subsequent

computations, we will choose the value $d_c = 5\,\mu\text{m}$. Again, this model verifies the conservation equation (28).

Pries et al. (1989, 1990) have proposed the following more elaborated model:

$$\theta_\kappa(\gamma_\kappa, D_\alpha, D_\beta, D_\text{m}) = \frac{1}{\gamma_\kappa}\begin{cases} F_\kappa(\gamma_\kappa, D_\alpha, D_\beta, D_\text{m}) & x_0 < \gamma_\kappa < 1 - x_0 \\ 0 & \gamma_\kappa \leq x_0 \\ 1 & \gamma_\kappa \geq 1 - x_0 \end{cases} \tag{31}$$

where

$$F_\kappa(\gamma_\kappa, D_\alpha, D_\beta, D_\text{m}) = \frac{1}{1 + \exp\left(A_\kappa - B \ln G_\kappa\right)}, \tag{32}$$

for which

$$G_\kappa(\gamma_\kappa) = \frac{\gamma_\kappa - x_0}{1 - \gamma_\kappa - x_0}, \tag{33}$$

and

$$B = 1 + 6.98\left(\frac{1 - H_\text{m}}{D_\text{m}}\right), \quad x_0 = \frac{0.4}{D_\text{m}}, \quad A_\alpha = -A_\beta = \frac{6.96}{D_\text{m}} \ln\left(\frac{D_\alpha}{D_\beta}\right). \tag{34}$$

It is also possible to verify that this model fulfills the mass conservation equations (28). It is important to note that all these models provide two relations for the fractional hematocrit of each daughter branch of inflow bifurcations. For "outflow" bifurcations, only a single relation associated with the mass conservation (28) is imposed. Hence, there is a distinct difference between "inflow" and "outflow" bifurcations in these models, and a supplementary information is given in the first case which relies on the hypothesis that the phase separation occurs from a local mechanism.

The fractional hematocrit of the three models is presented in Fig. 3a and b. They all present similar variations with a first increase of the hematocrit ratio versus the corresponding flux ratio. Nevertheless, some details of the curve differ when varying certain parameters such as a zero plateau for the hematocrit ratio for the smallest γ_α values or the presence of a maximum for large γ_α values. One important common feature of these models is the possibility for the daughter branch to reach an hematocrit value larger than the mother one (when the hematocrit ratio is larger than one). Such feature has been observed experimentally (see, for example, Fig. 4 of Pries et al. (1989)), and it is found in highly asymmetrical bifurcations for which the flux distribution is predominantly going into one of the daughter branch when it is, therefore, needed. From relation (28), if $\theta_\alpha < 1$, then $\theta_\beta > 1$ and vice-versa. It can also be observed on Fig. 3b that the model proposed in Fenton et al. (1985b) displays undesirable negative hematocrits at low relative flux values. This is a problem of this early model, and much later, another one such as Pries et al. (1989) cures this drawback by prescribing a zero value at low γ_α as observed in the continuous lines set of Fig. 3a.

This common property of the models can lead to undesirable effects in some networks where some of the hematocrits at a given link can reach values that are larger than one as will be seen in Sect. 4.

In the next section, we present an alternative formulation which treats equally inflow and outflow bifurcations and provides phase separation from a global coupling effect.

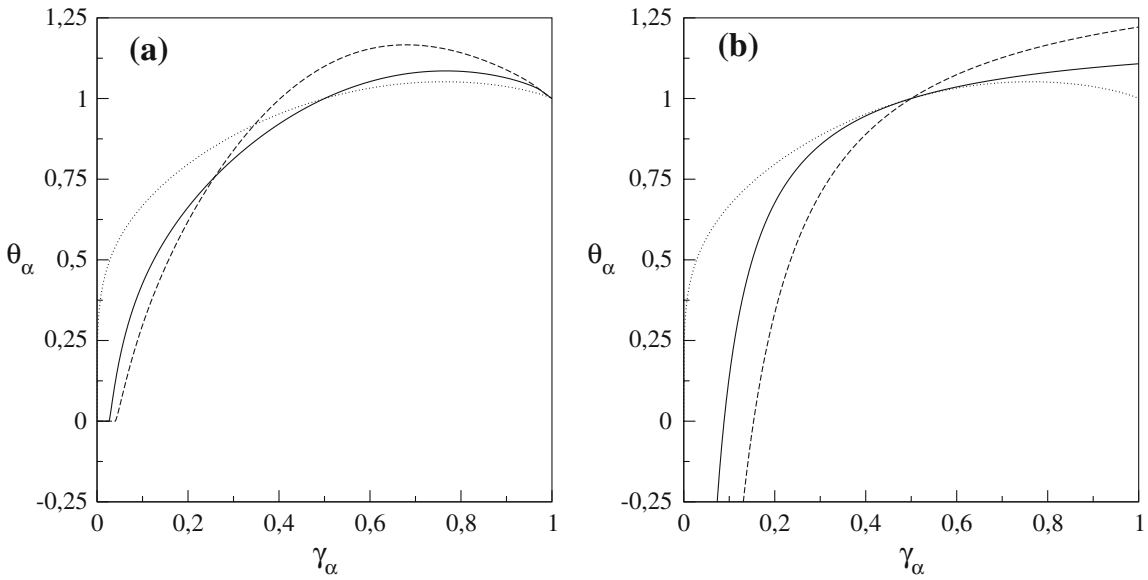

Fig. 3 Fractional discharge hematocrit θ_α versus the Fractional blood flow γ_α for the various phase separation models used. Two configurations are tested: $d_\mathrm{m} = d_\alpha = d_\beta = 15\,\mu\mathrm{m}$ (*continuous lines*) and $d_\mathrm{m} = 20\,\mu\mathrm{m}$, $d_\alpha = 10\,\mu\mathrm{m}$, $d_\beta = 15\,\mu\mathrm{m}$ (*dashed lines*). Dellimore et al.'s (1983) model (*dotted line*) is represented on the two *graphs* as reference, **a** Pries et al.'s (1990) model with *continuous lines* and **b** Fenton et al.'s (1985a; 1985b) model with *continuous lines*

3 New Formulation for the Computation of Confined Suspensions in Complex Networks

3.1 Theoretical Formulation

3.1.1 Previous Formulations

Let us now describe in more detail a theoretical description of confined suspension models associated with the previous formulations. We did not find in the literature a detailed description of the close set of equations to be solved in complex networks. This is why we describe it in this first paragraph.

Let us introduce a general complex network having n nodes associated with either bifurcations or input/output nodes. Among the total n nodes let us distinguish n_i input nodes, n_int internal nodes and n_o output nodes, as illustrated in Fig. 2, and by definition

$$n = n_\mathrm{i} + n_\mathrm{int} + n_\mathrm{o}. \tag{35}$$

Furthermore, in an oriented graph, one should also consider, among the internal nodes the inflow ones $n^\mathrm{I}_\mathrm{int}$ and the outflow contribution $n^\mathrm{O}_\mathrm{int}$. Furthermore, when, for some reason, the flux associated with one of the link related to an internal node is zero, this link has an undetermined orientation. Hence, all the related nodes are also neither inflow or outflow ones. We will call the number of these undetermined nodes n^U_int, so that

$$n_\mathrm{int} = n^\mathrm{I}_\mathrm{int} + n^\mathrm{O}_\mathrm{int} + n^U_\mathrm{int}. \tag{36}$$

Let us also introduce the total number of links n_l associated with the vascular segment between two nodes (or channel between two successive cross-links). These various elements are illustrated in Fig. 2a–c.

In the special case of a network having only bifurcations associated with three links connected to one single internal node, there is a simple relationship between the link and node numbers:

$$2n_{\text{int}}^{\text{I}} + n_{\text{int}}^{\text{O}} + \frac{3}{2}n_{\text{int}}^{U} + n_{\text{i}} = n_l. \tag{37}$$

This relation is easily obtained from spanning along the graph each successive internal node and counting only the outgoing links from each node. A given link is only outgoing for a single node, so that the total number of outgoing links is the total number of links. There are two output links for "inflow" node, I but only one for an "outflow" node O, so that the first two terms on the left-hand side of relation (37) contribute. Furthermore, for two undetermined nodes U, there is a single undetermined link, but there are also two other outgoing links leaving each undetermined node. Hence, for two undetermined nodes U, there are, in fact, three associated links to count among which two are outgoing ones and one is a zero flux undetermined one. Hence, there is a pre-factor $3/2$ before the third left-hand side of (37). Finally, the input nodes have systematically output links associated with them, so that they contribute to the link number. There is no need to count the output nodes n_{o} since they are not associated with any outgoing link.

Let us now discuss how this relation can be used to show that the previous formulations provide a close number of equations for the problem. The pressure problem associated with relation (14) provides n_{int} relations associated with the internal nodes. Furthermore, the boundary conditions associated with the imposed pressure on input and output nodes give $n_{\text{i}} + n_{\text{o}}$ supplementary relations. From (35), it is clear that the problem is closed for the pressure, so that the number of unknowns is equal to the number of equations. Let us now turn to the hematocrit problem. When using the phase separation models, the daughter hematocrit fraction given by the different models (27), (29) or (31) leads to $2n_{\text{int}}^{\text{I}}$ relations for each inflow internal node I for which they are written. On the other outflow internal node O, one has to write the mass conservation (15) which provides $n_{\text{int}}^{\text{O}}$ supplementary relations. Finally, there is a special treatment to be applied to the undetermined node U, which has generally not been given in the previous literature. Since the link relating two undetermined nodes U has zero flux, it can be ignored, and the mass conservation (15) can be trivially applied to each undetermined node U with only two associated outgoing links. Furthermore, one supplementary condition has to be chosen to set the hematocrit value for the undetermined link. There is an arbitrary choice opting for which has no consequence on the final result, and we chose to fix the hematocrit value of undetermined link to zero in the following. This procedure leads to three relations for each pair of undetermined nodes U, which leads to a total of $3/2\ n_{\text{int}}^{U}$ relations. Finally, the input hematocrit conditions associated with the input links are equal to the input nodes n_{i} so that there is a total of $2n_{\text{int}}^{\text{I}} + n_{\text{int}}^{\text{O}} + 3/2\, n_{\text{int}}^{U} + n_{\text{i}}$ relations which from (37) provides the exact number of relations needed to find the hematocrit at each link of the network.

We shall mention as a final remark that the above formulation has not considered the possibility of having undetermined nodes with three null fluxes (which is, in principle, possible). This very special case can easily be handled from isolating this special kind of undetermined node from the network to which it is, in fact, decoupled.

3.1.2 New Formulation

We now propose a new formulation for the problem to be solved for determining the pressure/hematocrit distribution in a complex network. Our main purpose is to show how the mass conservation (15) can be the only relation to consider for determining the hematocrit distribution.

At first, such proposition seems difficult to realize since it has to be written on the internal nodes so that it only provides n_{int} relations which is not enough for determining the n_l hematocrit values at each link. Our main proposition to circumvent this difficulty is to consider a new quantity that we call the *node hematocrit* H_{N_j} defined at each node j of the network. We then define the relationship between this field and the hematocrit which is

$$\Delta_i H_{\text{N}} = H_i, \tag{38}$$

where index i refers to a given oriented link of the network relating two successive nodes, and the Δ_i symbol is the difference between the upstream to downstream node hematocrit field, as used in relation (14). This new *node hematocrit* field can be viewed as a potential for the hematocrit field. It permits to transpose the hematocrit conservation relation from links to nodes, so that the number of equations which are needed to close the problem will then be available, as for the pressure formulation of the flux conservation. (15) can then be rewritten

$$\sum_{i \in J} \Delta_i H_{\text{N}} \frac{\pi}{128} \frac{D_i^4}{\mu_{\text{a}}(\Delta_i H_{\text{N}}, D_i)} \frac{\Delta_i p}{L_i} = 0. \tag{39}$$

This new formulation for mass conservation provides $n_{\text{int}}^{\text{I}} + n_{\text{int}}^{\text{O}}$ relations to the node hematocrit field at each internal node. It is worth mentioning that even if the i index of (39) refers to links, for dimensional quantities D_i, L_i to be evaluated at each link, all the unknowns of H_{N} and p fields are evaluated at the adjacent nodes of the link i based on the evaluations of their adjacent differences using Δ_i operator.

One now has to find the proper boundary conditions to complement this constitutive mass conservation for the node hematocrit field. The input boundary conditions of fixed hematocrit h_0 on each input link related to input nodes can be translated into the following equality:

$$H_{N_j} - H_{N_{\text{i}}} = h_0, \tag{40}$$

where the index j refers to each internal node which is related to an input node i where the node hematocrit is $H_{N_{\text{i}}}$. There is obviously n_{i} relations (40).

A supplementary condition for the output nodes has then to be found. Let us first consider the special case for which there is only one output node $n_{\text{o}} = 1$, as exemplified in Fig. 2a and b. In this special case, the flux in the output link relating the single output node has a known associated flux Q_{tot} which is the total input flux which is injected in the network:

$$Q_{\text{tot}} = \sum_{j \in L_i} Q_j, \tag{41}$$

where L_i is the set of all the links which are related to the n_{i} input nodes. Since this flux is a priori unknown and because it enters in the boundary condition to be applied to the node hematocrit field, this field thus fulfills a *free boundary problem*. We will discuss in the next section the way it could be computed when needed. We will assume here that this total flux is known from solving the pressure problem. Furthermore, the hematocrit of the single output link is also the input hematocrit h_0 which is injected at the input nodes. Thus, the mass conservation associated with the output node where a node hematocrit field $H_{N_{\text{o}}}$ and a pressure value p_{o} can be written

$$-\sum_{j \in N_{\text{o}}} (H_{N_{\text{o}}} - H_{N_j}) \frac{\pi}{128} \frac{D_i^4}{\mu_{\text{a}}(\Delta_i H_{\text{N}}, D_i)} \frac{p_{\text{o}} - p_j}{L_i} = h_0 Q_{\text{tot}}, \tag{42}$$

where N_{o} is the set of all the nodes connected to the single output node o, and index i is related to the links j between output and internal nodes. This supplementary relation permits

to close the problem when there is a single output node $n_o = 1$ since there is a total of $n_{int}^{I} + n_{int}^{O} + n_i + 1$ relations to produce the total number of unknown n which from relation (35) are just enough.
After having found the potential for the hematocrit field at each node H_N which fulfills mass conservation (39), input condition (40), and output condition (42), it is then a direct procedure to deduce the hematocrit field H from relation (38). The hematocrit field H will then automatically fulfill the input condition $H = h_0$ on input nodes, the mass conservation (15), and the mass conservation constraint associated with output links.

Let us now discuss the more complicated case where $n_o > 1$, as illustrated on the example of Fig. 2c. In this case, there is a difficulty since there is no apparent relation between the output nodes to fix a node hematocrit value. Nevertheless, mass conservation still holds for the hematocrit outflux, so that one can define a virtual single output node to impose this outflux mass conservation as illustrated on Fig. 2d. The real output nodes are thus suppressed from the network and replaced by a virtual single output node. The analysis of the previous paragraph can thus apply and relation (42) will provide the unique necessary supplementary relation to close the problem.

3.2 Numerical Implementation

We now describe the numerical implementation of the two theoretical formulations described in the previous sections. They both have the common feature that pressure and hematocrit/node hematocrit are computed independently with a successive iteration procedure. Nevertheless, the hematocrit computation differ from the node hematocrit computation.

3.2.1 Previous Formulations

A successive iteration procedure first used in Pries et al. (1990) is associated with the pressure/hematocrit fields which, at each time step k, is denoted (p^k, H^k). The pressure field is defined on the n network nodes and the hematocrit on the n_l links. The initial value for the hematocrit field is chosen to be uniformly distributed among all the links with the entrance value h_0. Then, the pressure problem p^0 is solved by inverting the linear problem (14) while using the known uniform initial hematocrit field and the applied Dirichlet boundary conditions on nodes n_i and n_o.

Then, the first hematocrit field H^0 is found among the output links of the inflow internal nodes n_{int}^{I} from using one phase separation fractional hematocrit relation among (27), (29) or (31) which propagates the entrance hematocrit values h_0 known on the n_i input nodes using the initial flux Q^0. Furthermore, after exploring all the inflow internal nodes, one then applies to each outflow internal node the mass conservation relation (15). Finally, the n_i input links conditions associated with the input hematocrit h_0 provide the necessary information to find the n_l hematocrit values on the network links.

This procedure is applied iteratively at each order $k > 0$, by replacing the initial uniform hematocrit field by the hematocrit field H^{k-1} obtained in the previous step. The convergence is generally obtained, but it is possible to find some networks for which the convergence does not occur as illustrated in the next section.

3.2.2 New Formulation

We equally proceed with an iterative procedure for (p^k, H_N^k). The difference with the iterative scheme described in the previous section (last paragraph) concerns the second step of

the procedure. Instead of solving the hematocrit problem, we now wish to solve the node hematocrit problem defined in H_{N}^{k}.

For the first step $k = 0$, this node hematocrit is found by inverting the linear system (39) defined on the internal nodes of the network with the pressure field p^0 associated with the first step. This inversion necessitates boundary conditions (40) associated with the input nodes and (42) associated with the output node. The free boundary condition (42) can be found from the knowledge of Q_{tot}^{0} computed at the first step from the known pressure field p^0 and apparent viscosity relations (16) or (20) applied with the initial uniform hematocrit field. It is worth mentioning that the linear system defined by relation (39) and its associated boundary conditions has a non-empty kernel. It is shown in the Appendix that this kernel is indeed associated with the trivial uniform hematocrit solution. The interesting solution associated with a non-uniform hematocrit, complementary to the kernel space, is the one we are interested in. Depending on the method used for the inversion of the linear system (direct or iterative procedure), one should take into account the existence of a trivial kernel (*e.g.* making use of a singular value decomposition method for direct inversion) in the inversion procedure. Finally, the inversion of the linear system for the node hematocrit field H_{N}^{0}, provides the hematocrit field H^0 from relation (38). Each subsequent iterative step can then be performed solving the new pressure problem with the previous hematocrit solution until convergence.

4 Comparison of Phase Separation Models

4.1 Elementary Networks

In this section, we wish to illustrate some interesting specificities of our new formulation as well as pointing out some limitations of the previous models on the most simple possible networks proposed by Carr and Lacoin (2000). For this purpose, we examine two basic configurations which are sketched on the various Figs. 4, 5, 6, 7 and 8. We analyze the most

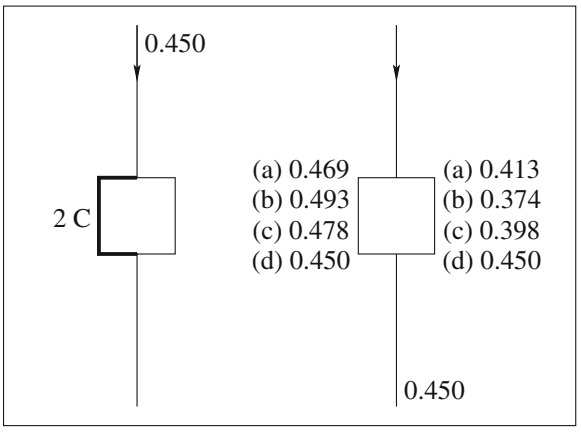

Fig. 4 Plasma skimming results for a simple loop network using the apparent viscosity law of Pries et al. (20) and different models (**a**) Dellimore et al. (27), **b** Fenton et al. (29), **c** Pries et al. (31) and **d** our new approach. The *left figure* indicates the branch where a conductance, which is twice the other one, is chosen. The conductance C is computed using the apparent viscosity model and a uniform hematocrit distribution, so that it is associated with diameter or length differences associated with the branches. The hematocrit values obtained for the different models are indicated on each branch on the *right figure*. The *top* and *bottom values* indicates the hematocrit $H = 0.45$ in the input and output branches

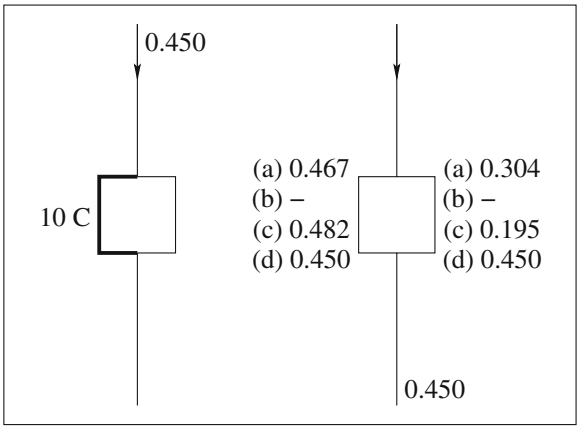

Fig. 5 Same convention as Fig. 4 but using conductance in the *left branch* which is 10 times the value of *right branch*

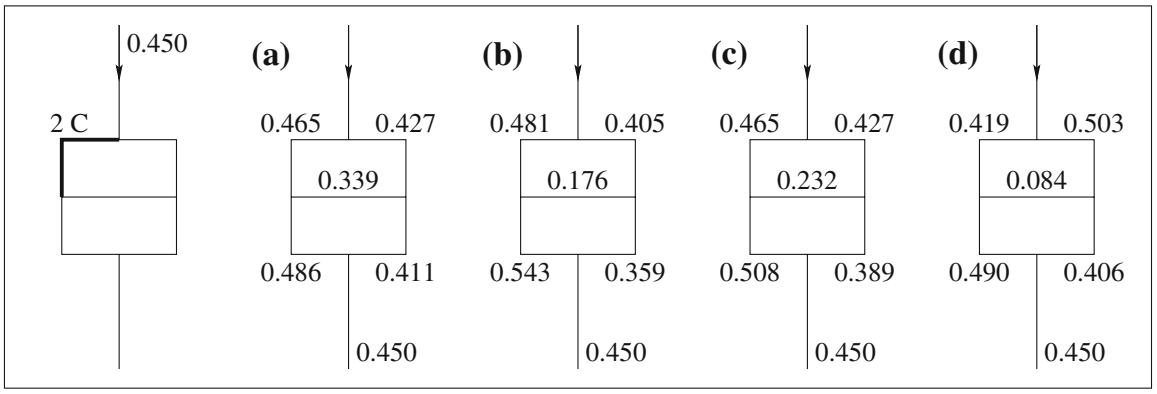

Fig. 6 Same convention as Fig. 4 but with a supplementary inner loop inside the previous one. Each hematocrit values are indicated along each branches. The input hematocrit is still $h_0 = 0.45$

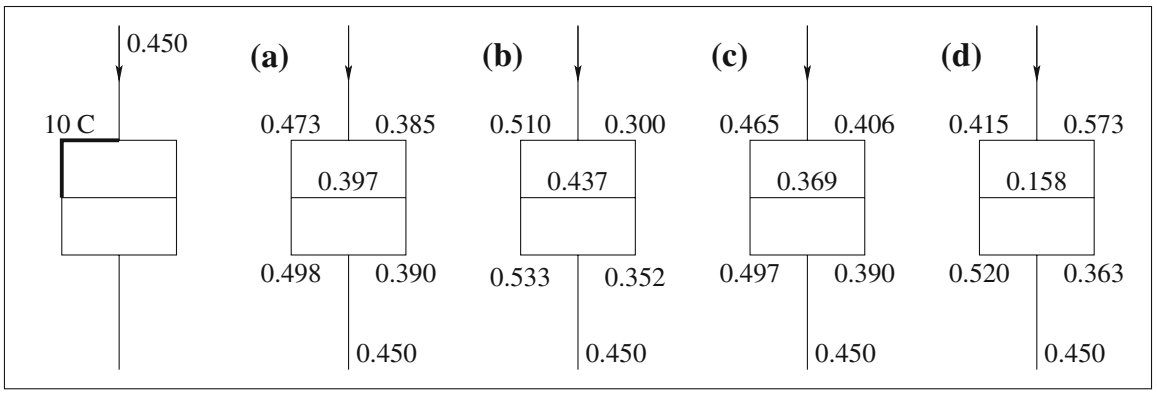

Fig. 7 Same convention as Fig. 6 with a conductance in the left branch which is ten times the value of right branch

simple possible networks which are either a single loop also studied in Pop et al. (2007), or two adjacent ones (similar to a Wheatstone bridge).

Our motivation is to illustrate some non-trivial features of the phase separation models which are more easy to point out on simple networks. Each elementary segment has a $L = 100\,\mu\text{m}$ length, and a $D = 10\,\mu\text{m}$ diameter. We also define the initial conductance C using the above values for D, L and the inlet hematocrit $h_0 = 0.45$. Then, we change tube diameter to break the network symmetry in Figs. 4, 5, 6, 7, 8 and 9 using C, $2\,C$ and $10\,C$. The impact of the different viscosity laws is very weak for these simple networks. Hence, the results of Figs. 4, 5, 6, 7, and 8 are merely identical for the two viscosity laws previously mentioned. We first analyze a non-symmetrical loop on Fig. 4 for which phase separation

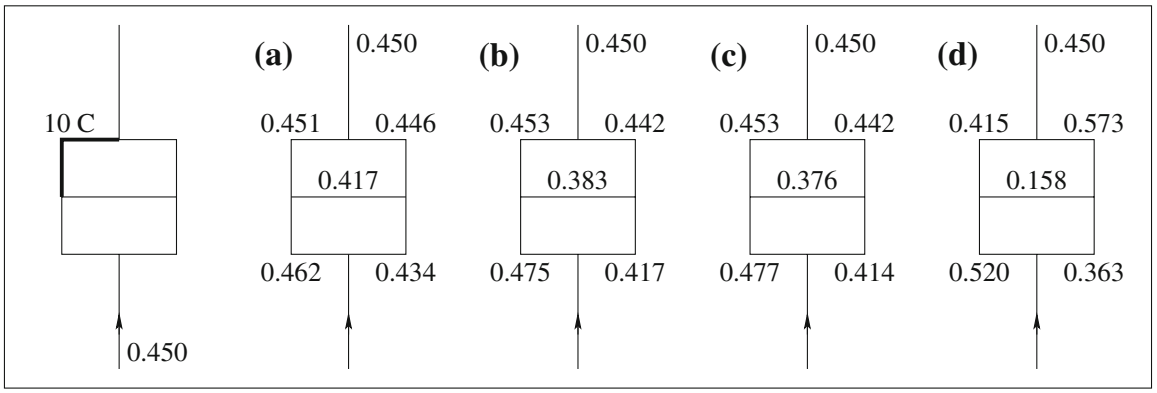

Fig. 8 Same convention as Fig. 7 but with inversion of the flow direction

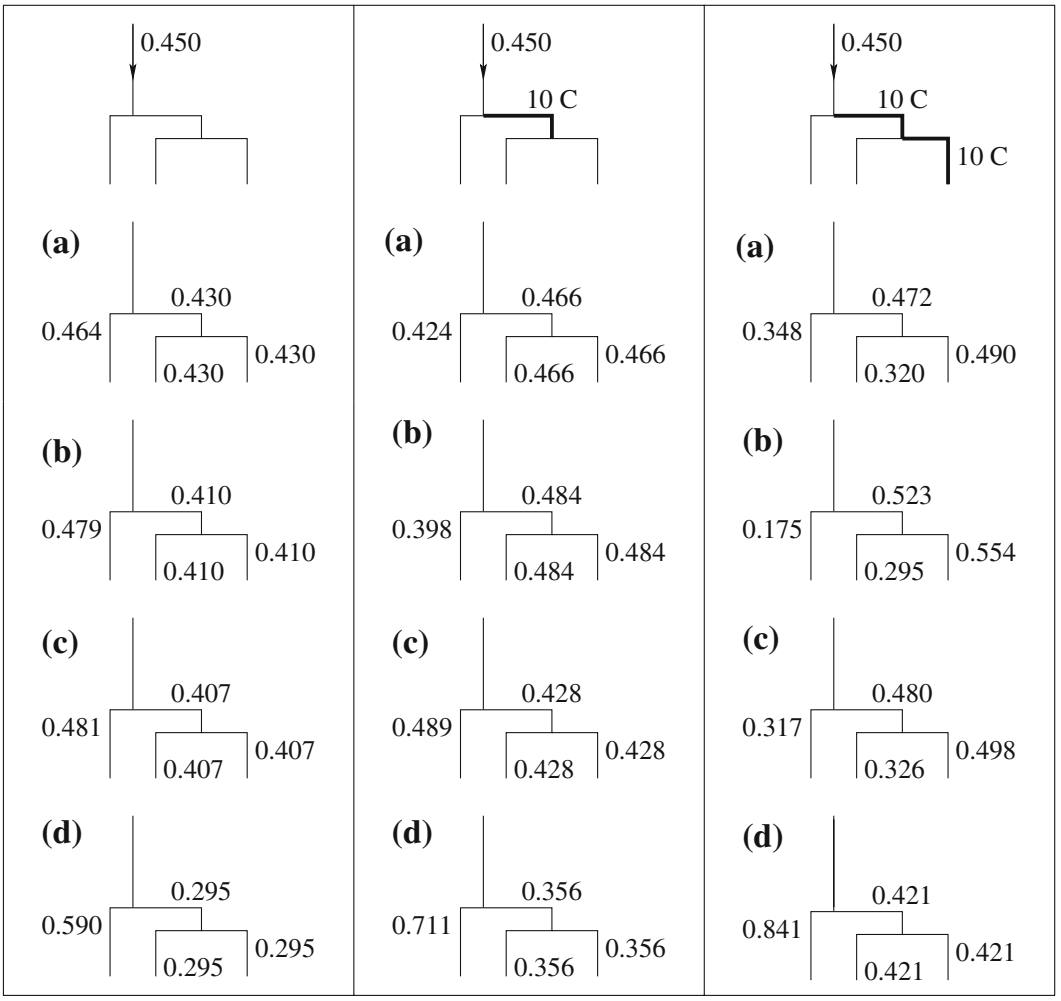

Fig. 9 Plasma skimming in a simple tree-like network. Same conventions as in Fig. 4

models provide a non-symmetrical distribution of the left and right hematocrits. This behavior slightly differs from one model to another, but the observed trend of an increased left-hematocrit and decreased right-hematocrit is similar. On the contrary, our formulation preserves the hematocrit symmetry when considering this very simple network.

When increasing the asymmetry of the network in Fig. 5 by increasing the conductance ratio between the left and right side, the qualitative behavior of the phase separation models is still the same albeit they differ more markedly especially for the value of the right-hand side branch low hematocrit. It turns out that not all phase separation models provide a solution.

Fenton et al.'s model cannot accept this contrasted configuration and does not provide any converged value for the hematocrit field. Again, our formulation does not produce any spatial variation for the hematocrit field. Hence, even for non-symmetrical single loops, the mass conservation prescribed on the output node does not give enough degree of freedom for the hematocrit to change on the right or left branch of a single loop. This homogeneous field result is found even if the fluxes at each internal node bifurcation are non symmetrical. This illustrates the fact that our formulation does not provide a plasma skimming effect from a local balance principle which governs each node. It will rather appear from a more subtle *non local* effect that we now consider.

In the case of the Wheatstone bridge configuration sketched on Fig. 2a, the internal link will experience a zero flux, and thus a zero hematocrit when the bridge is equilibrating, i.e., when the network is symmetrical. Breaking the symmetry of the network will result in a non-zero central flux which brings a non-zero hematocrit. Two symmetry-broken configurations are displayed in Figs. 6, 7, and 8. The first configuration displayed in Fig. 6 is associated with a given link having twice the conductance of the other one as for the single loop configuration illustrated in Fig. 4. The results of the phase separation models exposed in Sect. 2.2.2 are given in Figs. 6a–c. They display the same qualitative trend albeit the results differ quantitatively by a mere factor two for the center's hematocrit value which is found between 0.17 and 0.34. In this case, our model also predicts a non-zero value for the hematocrit which also follows the same trend with nevertheless a much lower amplitude. Increasing the conductance contrast to a factor of 10 does not change much the results obtained with the Dellimore et al.'s model as illustrated in Fig. 7a. It is not the case for the two other phase separation models displayed in Fig. 7b and c for which there is an important increase of the center hematocrit as compared to the one of Fig. 6b and c. A similar increase is also observed with our new formulation in Fig. 7d albeit the hematocrit values differ by a significant amount. Hence, this configuration could be an interesting benchmark for testing the experimental relevance of plasma skimming models, since the value obtained at the center significantly differs from one model to another.

Another interesting comparison between our new formulation and the previous ones is the response to a change in the flow direction. Since our model does not make any difference between inflow and outflow internal nodes, this flow direction should not affect the results given by our model. A more physical interpretation of this property relies on the fact that neither the mass conservation nor the incompressibility are changed by inverting the flow direction. This is not the case for the other models which are highly sensitive to changes in the flow orientation since the inflow internal nodes are changed into outflow nodes and *vice versa*. Such phenomena can be observed in Fig. 8, which is the same configuration as Fig. 7 except for the flow which is directed in the opposite direction. One can observe in those figures that none of the hematocrit computed by our model changes as opposed to all the other models. This is again an interesting property to look at for testing the experimental validity of the proposed model.

4.2 Simple Tree-Like Networks

We now turn to tree-like networks which are interesting structures to consider from different perspectives. They are first more clearly related to physiological networks, albeit very idealized ones. Furthermore, they are also interesting in the context of artificial micro-fluidic networks for which there is generally one single input and output.

Similar to the previous section, we analyze the behavior of the different models when breaking the symmetry of the successive bifurcations of the tree. The left column of Fig. 9

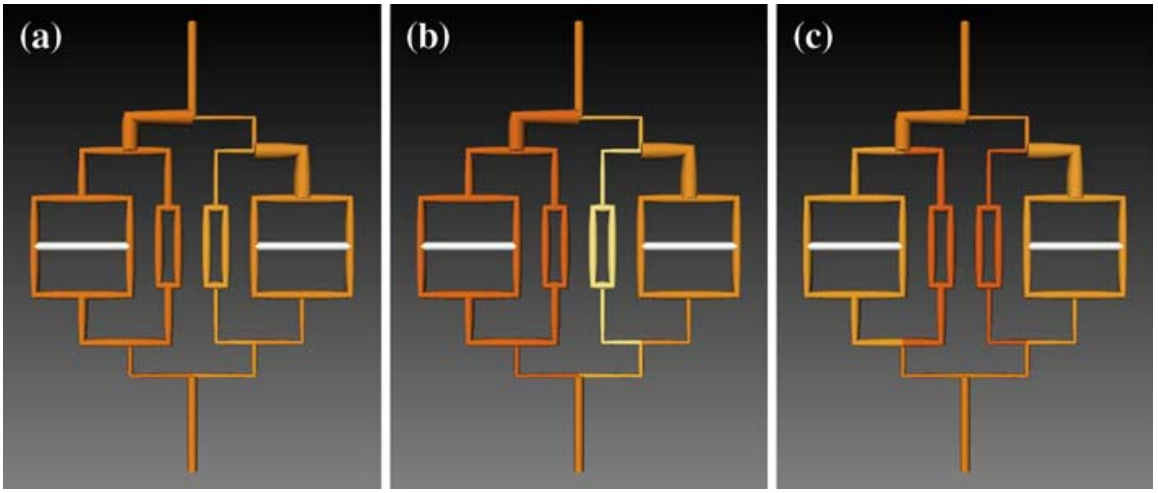

Fig. 10 Plasma skimming in a small network using **a** Dellimore et al. and **b** Fenton et al. phase separation laws. For the same network the fields obtained using our approach is reported in (**c**). Here, Pries et al. viscosity law is used and $h_0 = 0.45$. *Line thickness* symbolizes the vessel diameter. Decreasing colourisation in each branch represents the corresponding hematocrit field from *dark* to *light*

shows the distinct behaviors of the models in a uniform tree having identical conductances in each of its branches. The qualitative trend is that the left branches of this non-symmetrical tree is the same for all models leading to an increase of the hematocrit as compared to the injected value $h_0 = 0.45$. Furthermore, similar behaviors are observed for the different models on the right branches.

When stressing this asymmetry from increasing the conductance of the right side of the tree as done in the second column of Fig. 9, distinct behaviors of the phase separation models occur, some of which decrease the left hematocrit, whilst on the contrary, some others increase it from the initial input value. However, the second branch of the right-hand side of the tree keeps symmetrical values for the hematocrit for all models since it is symmetrical. The third column of Fig. 9 shows that when the asymmetry reaches some extreme value, even the qualitative behavior of our model is distinct from the other ones since the predicted value for the left hematocrit is increased, whereas it is always decreased for all the other models. Furthermore, in our formulation, the right side of the tree keeps a symmetrical response of the hematocrit whereas all the other models display non-symmetrical behavior of their right branches. The behavior of our model (d) in the last third right branch of Fig. 9 is consistent with the result obtained in Fig. 4 where it is found that a simple loop does not provide any hematocrit asymmetry. Since the boundary condition applied at the output nodes illustrated in Fig. 2d leads to a simple loop for the two uppermost right output nodes, it is consistent to find the same value 0.421 for the hematocrit as in the mother branch. This illustrates the influence of the chosen output boundary condition associated with mass conservation at the output nodes.

The variety of different behaviors is finally illustrated in a very idealized convergent–divergent tree similar to that of a "vascular bed," where the changes in branches' diameters are illustrated in Fig. 10. It is interesting to note that the diameters which have been chosen are physiologically relevant, within the range of 5–20 μm. In such a simple network, the phase separation model proposed by Pries et al. does not provide a convergent result. This lack of convergence results from the output given by the separation model (31) for special configurations for which it leads to non-physical hematocrits larger than the one inducing numerical blow-up. Such effect can also occur in very special configurations for all the other models including ours. Nevertheless, it is possible to cure this numerical difficulty by imposing an upper threshold for the hematocrit solution at each link at each successive step. The other

models display rather different behaviors for the hematocrit field as shown in Fig. 10 in colors. The results obtained with the model of Dellimore et al. (27) illustrated in Fig. 10a provide a relative uniform hematocrit field compared with the two others where the diameter's variations have opposing influence, in particular, on the simple loop in the right part of the network.

5 Conclusion

We propose a new approach to model confined suspension flows in complex network. It is based on the formulation of a network approach and conservation principles which can be derived from lubrication approximation for high aspect ratio channels.

The corresponding problem for the pressure/hematocrit is translated into a *non linear free boundary problem* for a new node hematocrit field. This field is defined at each node, and its difference at both end of a given link is the hematocrit. Solution of this new formulation on simple but non-trivial networks have permitted to exhibit a *non-local* origin of phase segregation. More precisely, we have shown that both uniform trivial solution and another non-uniform non-trivial hematocrit field solution fulfil the stationary flux and mass conservation equations when applying uniform input hematocrit boundary conditions. The non-uniform solution is the more interesting one since it is robust to small variations around uniform input concentrations, and since experiments never provide strictly uniform inputs. On the contrary, the trivial solution can only occur for exactly uniform inputs.

The salient properties of our model such as the invariance over directional changes of the flow, sensitivity to broken symmetry, and boundary conditions have been illustrated. We also compare our formulation with previously proposed phenomenological local models for phase separation, and we suggest benchmark configurations for future comparisons with experimental observations.

It is interesting to note that our approach provides a consistent treatment of both the pressure and hematocrit field resolutions. In both cases, local hydrodynamical effects arising in the vicinity of each bifurcation are consistently neglected, since their contribution is small in high aspect ratio channels. This is not the case with previous formulations where the first pressure step neglects local effects whilst the second separation model considers that local effects are an essential explanation for the hematocrit local separation at a bifurcation.

This new approach could be applied to model confined particles suspensions or blood flow distribution in natural or artificial networks, and it might help the design of interesting micro-fluidic networks.

Acknowledgements This study has been supported by GDR No. 2760 "Biomécanique des fluides et des transferts—Interaction fluide/structure biologique," the ASUPS A05 of Paul Sabatier University of Toulouse, France, and the ANR project ANR-06-BLAN-0238-01. FP acknowledges Pr. V. M. Entov for his very nice discussions in DAMTP (Cambridge) on Non-newtonian fluids and Russian scientists.

Appendix

In this appendix, we give an explicit form for the discrete numerical implementation of our new formulation. We then show that the kernel associated with the linear operator is related to the trivial homogeneous hematocrit solution.

Let us consider the node hematocrit field $\mathbf{H_N}$ as a vector which is structured from first considering the input nodes components $\mathbf{H_N^I}$, and then the internal nodes components $\mathbf{H_N^{int}}$ ordered so that those adjacent to an input node are listed first, and then (possibly virtual) single output node H_N^O. Then $\mathbf{H_N}$ reads

$$\mathbf{H_N} = \left(\begin{array}{c} \mathbf{H_N^I} \\ \hline \mathbf{H_N^{int}} \\ \hline H_N^O \end{array} \right). \tag{43}$$

The linear system applied to this hematocrit field associated with relation (39), input condition (40), and output condition (42) can be implemented in the following way:

$$\mathbf{A} \cdot \mathbf{H_N} = \mathbf{b}, \tag{44}$$

with,

$$A = \left(\begin{array}{c} \mathbf{I} \mid -\mathbf{I} \mid 0 \\ \hline \mathbf{Q} \end{array} \right). \tag{45}$$

where **I** designs the identity matrix, and **Q** the flux matrix. **Q** is a rectangular matrix associating the flux at each link with their adjacent nodes. It is known at each step of the iterative procedure described in the second paragraph of Sect. 3.2. Q_{ij} is thus the assigned flux arising between node i and node j regardless of whether these nodes are inputs, internal or outputs. By construction $Q_{ij} = -Q_{ji}$. The second member vector **b** is

$$\mathbf{b} = h_0 \left(\begin{array}{c} \mathbf{1} \\ \hline \mathbf{0} \\ \hline -Q_{\text{tot}} \end{array} \right). \tag{46}$$

where **1** and **0** are the vectors whose components are all equal to 1 and 0 and associated with input and internal nodes, respectively.

Let us now show that the kernel of the linear system (44) is associated with the trivial solution $H_i = h_0$.

For this, let us consider an auxiliary hematocrit field which is just a translation of the original one $H_i' = H_i - h_0$. Similarly, one can define the auxiliary node hematocrit $\mathbf{H_N'}$ associated with this auxiliary field $\mathbf{H}'$. Since the translation does not affect the node difference, $\mathbf{H_N'} = \mathbf{H_N}$. Hence, the constitutive relations associated with $\mathbf{H_N'}$ are the same as those for $\mathbf{H_N}$, i.e., (39). However, the input condition (40) and output condition (42) for $\mathbf{H_N'}$ should be considered with $h_0 = 0$. Hence, for the linear system (44) associated to the auxiliary field $\mathbf{H_N'}$, $\mathbf{b} = \mathbf{0}$ since h_0 factorizes the right-hand side of relation (46). The kernel of matrix **A** associated with the mass conservation relation (14) provides a node hematocrit field $\mathbf{H_N'}$ which equals a constant everywhere. This single degree of freedom kernel is one-dimensional and leads to $\mathbf{H}' = \mathbf{0}$, or $H_i = h_0$, i.e., the trivial uniform solution.

References

Barenblatt, G.I., Entov, V.M., Ryzhik, V.M.: Theory of Fluid Flows Through Natural Rocks. Kluwer, Dordrecht (1990)

Carr, R.T., Lacoin, M.: Nonlinear dynamics of microvascular blood flow. Ann. Biomed. Eng. **28**, 641–652 (2000)

Carr, R.T., Geddes, J.B., Wu, F.: Oscillations in a simple microvascular network. Ann. Biomed. Eng. **33**(6), 764–771 (2005)

Chien, S., Tvetenctrand, C.D., Farrel Epstein, M.A., Schmid-Schönbein, G.W.: Model studies on distributions of blood cells at microvascular bifurcations. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. **248**, 568–576 (1985)

Cokelet, G.R.: Viscometric, in vitro and in vivo blood viscosity relationships: how are they related?. Biorheology **36**, 343–358 (1999)

Damiano, E.R., Duling, B.R., Ley, K., Skalak, T.C.: Axisymmetric pressure-driven flow of rigid pellets through a cylindrical tube lined with a deformable porous wall layer. J. Fluid Mech. **314**, 163–189 (1996)

Dellimore, J.W., Dunlop, M.J., Canham, P.B.: Ratio of cells and plasma in blood flowing past branches in small plastic channels. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. **244**, 635–643 (1983)

Devor, A., Hillman, E.M.C., Tian, P., Waeber, C., Teng, I.C., Ruvinskaya, L., Shalinsky, M.H., Zhu, H., Haslinger, R.H., Narayanan, S.N., Ulbert, I., Dunn, A.K., Lo, E.H., Rosen, B.R., Dale, A.M., Kleinfeld, D., Boas, D.A.: Stimulus-induced changes in blood flow and 2-deoxyglucose uptake dissociate in ipsilateral somatosensory cortex. J. Neurosci. **28**(53), 14347–14357 (2008)

El-Kareh, A.W., Secomb, T.W.: A model for red blood cell motion in bifurcating microvessels. Int. J. Multiph. Flow **26**, 1545–1564 (2000)

Enden, G., Popel, A.S.: A numerical study of plasma skimming in small vascular bifurcations. J. Biomech. Eng. **116**, 79–88 (1994)

Entov, V.M., Rozhkov, A. N.: Elastic effects in the flow of polymer solutions in channels of variable cross section and a porous medium. J. Eng. Phys. Thermophys. **49**(3), 1032–1038 (1985)

Fåhræus, R., Lindquist, T.: The viscosity of blood in narrow capillary tubes. Am. J. Physiol. **96**, 562–568 (1931)

Faivre, M., Abkarian, M., Bickra, K., Stone, H.A.: Geometrical focusing of cells in a microfluidic device: an approach to separate blood plasma. Biorheology **43**(2), 147–155 (2006)

Feng, J., Weinbaum, S.: Lubrication theory in highly compressible porous media: the mechanics of skiing, from red cells to humans. J. Fluid Mech. **422**, 281–317 (2000)

Fenton, B.M., Carr, R.T., Cokelet, G.R.: Nonuniform red cell distribution in 20 to 100 μm bifurcations. Microvasc. Res. **29**, 103–126 (1985a)

Fenton, B.M., Wilson, D.W., Cokelet, G.R.: Analysis of the effects of mearsured white blood cell entrance times on hemodynamics in a computer model of microvascular bed. Pflüg. Arch. Eur. J. Physiol **403**, 396–401 (1985b)

Fung, Y-.C.: Stochastic flow in capillary blood vessels. Microvasc. Res. **5**, 34–48 (1973)

Kiani, M.F., Hudetz, A.G.: A semi-empirical model of apparent blood viscosity as a function of vessel diameter and discharge hematocrit. Biorheology **28**, 65–73 (1991)

Kiani, M.F., Pries, A.R., Hsu, L.L., Sarelius, I.H., Cokelet, G.R.: Fluctuations in microvascular blood flow parameters caused by hemodynamic mechanisms. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. **266**, 1822–1828 (1994)

Kleinfeld, D., Mitra, P.P., Helmchen, F., Denk, W.: Fluctuations and stimulus-induced changes in blood flow observed in individual capillaries in layers 2 through 4 of rat neocortex. Proc. Natl Acad. Sci. USA **95**, 15741–15746 (1998)

Leal, L.G.: Laminar flow and convective transport processes. Butterworth-Heinemann Ltd, Boston (1992)

Lee, J., Smith, N.P.: Theoretical modeling in hemodynamics of microcirculation. Microcirculation **15**, 699–714 (2008)

Lighthill, M.J.: Pressure-forcing of tightly fitting pellets along fluid-filled elestic tubes. J. Fluid Mech. **34**(1), 113–143 (1968)

McWhirter, J.L., Noguchia, H., Gomppera, G.: Flow-induced clustering and alignment of vesicles and red blood cells in microcapillaries. Proc. Natl Acad. Sci. **106**(15), 6039–6043 (2009).

Plouraboué, F., Flukiger, F., Prat, M., Crispel, P.: Geodesic network method for flows between two rough surfaces in contact. Phys. Rev. E **73**, 036305 (2006)

Pop, S.R., Richardson, G., Waters, S.L., Jensen, O.E.: Shock formation and non-linear dispersion in a microvascular capillary network. Math. Med. Biol. **24**, 379–400 (2007)

Popel, A.S., Johnson, P.C.: Microcirculation and hemorheology. Annu. Rev. Fluid Mech. **37**, 43–69 (2005)

Popel, A.S., Liu, A., Dawant, B., Koller, A., Johnson, P.C.: Distribution of vascular resistance in terminal arteriolar networks of cat sartorius muscle. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. **254**, 1149–1156 (1988)

Pries, A.R., Ley, K., Gaehtgens, P.: Generalization of the Fåhræus principle for microvessel networks. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. **251**, 1324–1332 (1986)

Pries, A.R., Ley, K., Claassen, M., Gaehtgens, P.: Red cell distribution at microvascular bifurcations. Microvasc. Res. **38**(1), 81–101 (1989)

Pries, A.R., Secomb, T.W., Gaehtgens, P., Gross, J.F.: Blood flow in microvascular networks—experiments and simulation. Circ. Res. **67**, 826–834 (1990)

Pries, A. R., Neuhaus, D., Gaehtgens, P.: Blood viscosity in tube flow: dependence on diameter and hematocrit. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. **263**, 1770–1778 (1992)

Pries, A.R., Secomb, T.W., Gaehtgens, P.: Biophysical aspects of blood flow in the microvasculature. Cardiovasc. Res. **32**, 654–667 (1996)

Quéguiner, C., Barthès-Biesel, D.: Axisymmetric motion of capsules through cylindrical channels. J. Fluid Mech. **348**, 349–376 (1997)

Risser, L., Plouraboué, F., Cloetens, P., Fonta, C.: A 3D investigation shows that angiogenesis in primate cerebral cortex mainly occurs at capillary level. Int. J. Dev. Neurosci. **27**(2), 185–196 (2009)

Bibliographie

Batchelor, G. K. 1967 *An introduction to fluid dynamics*. Cambridge University Press.

Dellimore, J. W., Dunlop, M. J. & Canham, P. B. 1983 Ratio of cells and plasma in blood flowing past branches in small plastic channels. *Am. J. Physiol.-Heart C.* **244**, 635–643.

El-Kareh, A. W. & Secomb, T. W. 2000 A model for red blood cell motion in bifurcating microvessels. *Int. J. Multiphas. Flow* **26**, 1545–1564.

Enden, G. & Popel, A. S. 1994 A numerical study of plasma skimming in small vascular bifurcations. *J. Biomech. Eng.-T. ASME* **116**, 79–88.

Faivre, M., Abkarian, M., Bickraj, K. & Stone, H. A. 2006 Geometrical focusing of cells in a microfluidic device : an approach to separate blood plasma. *Biorheology* **43**, 147–159.

Fenton, B. M., Carr, R. T. & Cokelet, G. R. 1985*a* Nonuniform red cell distribution in 20 to 100 μm bifurcations. *Microvasc. Res.* **29**, 103–126.

Fenton, B. M., Wilson, D. W. & Cokelet, G. R. 1985*b* Analysis of the effects of mearsured white blood cell entrance times on hemodynamics in a computer model of microvascular bed. *Pflüg. Arch. Eur. J. Phy.* **403**, 396–401.

Guibert, R., Fonta, C. & Plourabouée, F. 2009 A new approach to model confined suspensions flows in complex networks : application to blood flow. *Transport Porous Med.* In press.

Guyon, E., Hulin, J.-P. & Petit, L. 2001 *Hydrodynamique physique*, 2nd edn. CNRS Editions.

Kleinfeld, D., Mitra, P. P., Helmchen, F. & Denk, W. 1998 Fluctuations and stimulus-induced changes in blood flow observed in individual capillaries in layers 2 through 4 of rat neocortex. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 15741–15746.

Nishimura, N., Schaffer, C. B., Friedman, B., Lyden, P. D. & Kleinfeld, D. 2006 Penetrating arterioles are a bottleneck in the perfusion of neocortex. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **104** (1), 365–370.

Pop, S. R., Richardson, G., Waters, S. L. & Jensen, O. E. 2007 Shock formation and non-linear dispersion in a microvascular capillary network. *Math. Med. Biol.* **24**, 379–400.

Pries, A. R., Ley, K., Claassen, M. & Gaehtgens, P. 1989 Red cell distribution at microvascular bifurcations. *Microvasc. Res.* **38** (1), 81–101.

Pries, A. R. & Secomb, T. W. 2005 Microvascular blood viscosity in vivo and the endothelial surface layer. *Am. J. Physiol.-Heart C.* **289**, 2657–2664.

Pries, A. R., Secomb, T. W., Gaehtgens, P. & Gross, J. F. 1990 Blood flow in microvascular networks - experiments and simulation. *Circ. Res.* **67**, 826–834.

Risser, L. 2007 Analyse quantitative du réseau micro-vasculaire intra-cortical. PhD thesis, Université Paul Sabatier, Toulouse, France.

Risser, L., Plouraboué, F., Cloetens, P. & Fonta, C. 2009 A 3D investigation shows that angiogenesis in primate cerebral cortex mainly occurs at capillary level. *Int. J. Dev. Neurosci.* **27**, 185–196.

Tuma, R. F., Duran, W. N. & Ley, K. 2002 *Handbook of physiology – Microcirculation*, 2nd edn. Academic Press.

Zhang, J., Guo, Q. & Yang, J. 2008 A lab-on-CD prototype for high-speed blood separation. *J. Micromech. Microeng.* **18**, 125025.

Chapitre 5

Écoulements micro-vasculaires cérébraux

Nous abordons maintenant la simulation numérique des écoulements micro-vasculaires. Le calcul de ces écoulements nécessite des traitements particuliers des réseaux, que nous allons maintenant présenter.

5.1 Description des pré-traitements

Le développement et la validation des outils mis en place ont été menés sur un échantillon modèle, M23, sélectionné pour sa bonne qualité d'injection. La mise au point de la méthode ainsi que les résultats, présentés ici, utilisent cet échantillon prélevé dans le cortex moteur chez le marmouset. Cet échantillon, visualisé sur la figure 5.1, représente un volume cortical d'environ 28 mm^3 sur une profondeur de 3.3 mm jusqu'à la limite de la substance blanche. Cette visualisation du volume, faite sur un seul niveau de gris, laisse apparaître le bruit de l'image brute après acquisition. Cependant, on peut clairement distinguer l'organisation de la structure micro-vasculaire, décrite au chapitre 2 :

a. la pie-mère, sur la partie supérieure, forme un réseau bidimensionnel de grosses structures ;

b. les artères (et veines) perforantes, ou colonnes corticales, plongent (et émergent) verticalement dans le cortex ;

c. le lit micro-vasculaire, dont la structure est ici entremêlée de bruits.

Les puissances de calcul et de visualisation des machines actuelles rendent possible l'observation complète et le traitement de ces échantillons, sans avoir à sélectionner une zone d'intérêt. Cependant des traitements supplémentaires sont nécessaires avant de pouvoir simuler les écoulements.

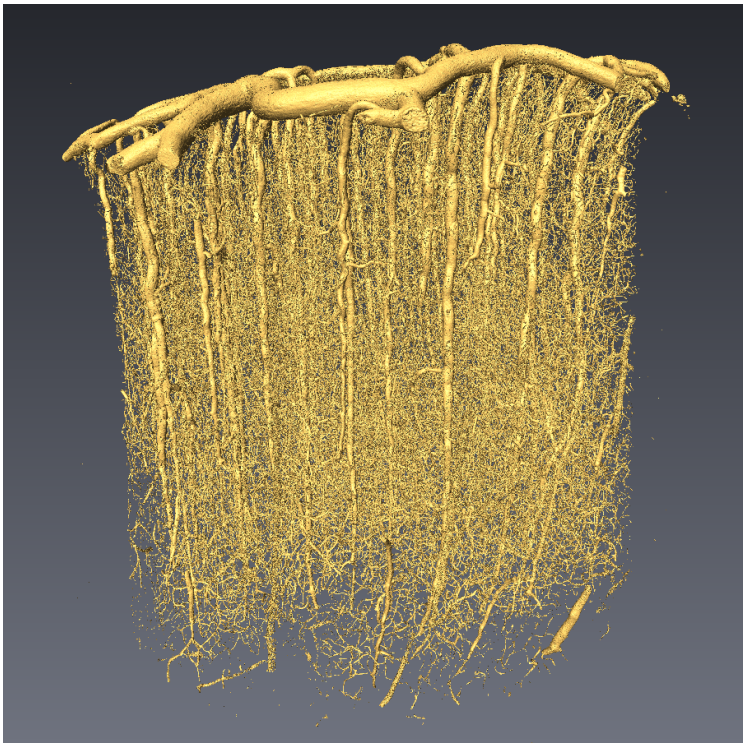

Fig. 5.1 – Rendu volumique de l'échantillon M23.

5.1.1 Le réseau micro-vasculaire

Une fois les traitements d'images effectués (traitements présentés au chapitre 3), il faut extraire le réseau responsable de l'écoulement. La première étape consiste à filtrer le réseau pour ne retenir que les parties connectées dans lesquelles le fluide s'écoule. Ces différentes étapes sont visualisées par la figure 5.2. La première étape consiste à identifier, de manière automatique, les différentes zones connexes du réseau (colorisées sur la figure 5.2a), pour ne garder que celles connectées aux faces où seront imposées les conditions aux limites. Chacune des zones retenues sont alors traitées indépendamment. La figure 5.2b met en avant la principale zone connexe du réseau initial. Enfin, les segments dans lesquels le fluide ne s'écoule pas sont supprimés afin d'obtenir le réseau représenté en figure 5.2c.

L'autre traitement important est celui associé aux bifurcations. Il est possible de rencontrer, après squelettisation, des jonctions de plus de trois segments. La réalité physiologique de ces configurations n'est pas clairement établie. De plus, ce qui n'est pas un problème pour la résolution du problème en pression, l'est pour la modélisation de la séparation de phase. Les différents lois ne sont applicables qu'à des bifurcations divergentes qui mettent en jeu trois segments. Pour ces raisons, ces jonctions sont modifiées de sorte à ne relier que trois segments. Un exemple de la transformation d'une trifurcation est illustrée par la figure 5.3. Le nouveau

segment vasculaire créé a une longueur très faible (∼2 µm) et son diamètre est la moyenne des extrémités de segments en jeu. La version traitée de l'échantillon M23 obtenue, une fois ces traitements réalisés, est visualisée sur la figure 5.4. Le corps de l'échantillon est formé de plus de 16 000 segments, pour environ un million d'éléments de segments, et près de 12 000 bifurcations. La distribution des diamètres de cette version de l'échantillon est représentée sur la figure 5.5. Son mode est associé à un diamètre de 10 µm.

FIG. 5.2 – Visualisation des étapes préliminaires : (a) identification des zones connexes, (b) extraction de la plus grande zone, (c) suppression des segments terminaux.

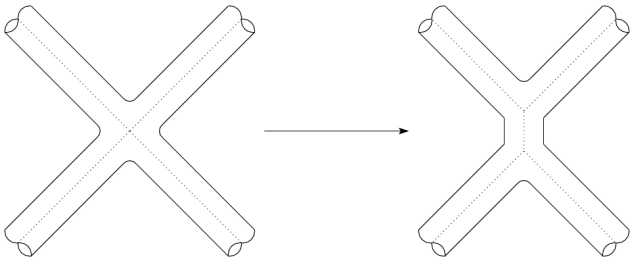

FIG. 5.3 – Transformation d'une trifurcation (4 segments) en deux bifurcations. Le segment vasculaire introduit a pour diamètre la moyenne des diamètres des extrémités des segments initiaux.

5.1.2 La pie-mère

La pie-mère constitue à la fois l'entrée et la sortie du réseau. Elle est constituée d'artères qui alimentent le lit micro-vasculaire, mais aussi de veines qui drainent le sang alors appauvri en oxygène. Évaluer l'écoulement dans cette partie du réseau nécessite d'y connaître le sens de l'écoulement, autrement dit, les points d'entrée et de sortie du réseau. Le rendu volumique représenté sur la figure 5.6 permet de visualiser aisément l'organisation artérielle, dans laquelle il est impossible de connaître le sens de l'écoulement (il pourrait y être fixé de manière arbitraire). Cependant juste en

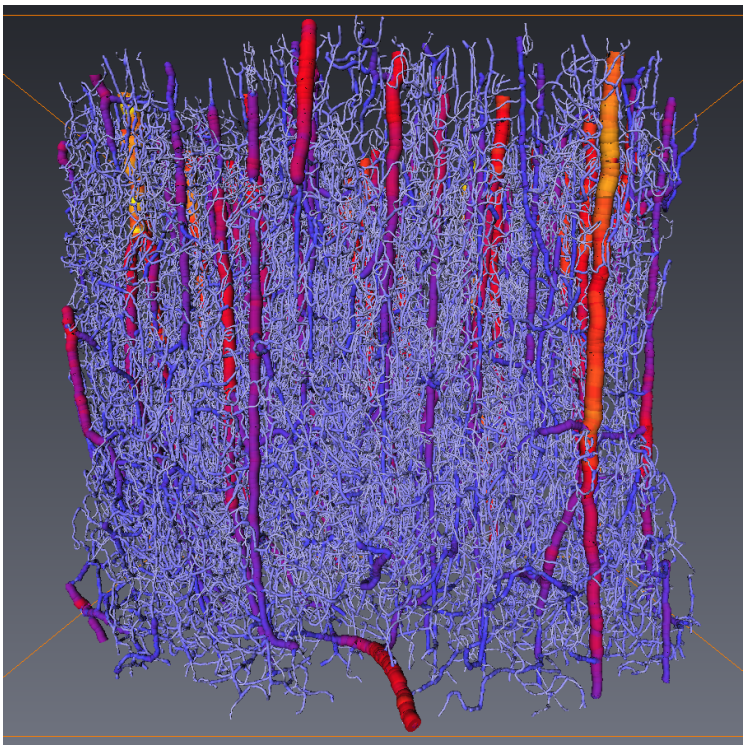

FIG. 5.4 – Version vectorisée traitée du corps de l'échantillon M23. Le code couleur est lié au diamètre, du rouge pour les plus larges diamètres (supérieur à 80 µm) au bleu pour les plus petits (environ 5 µm).

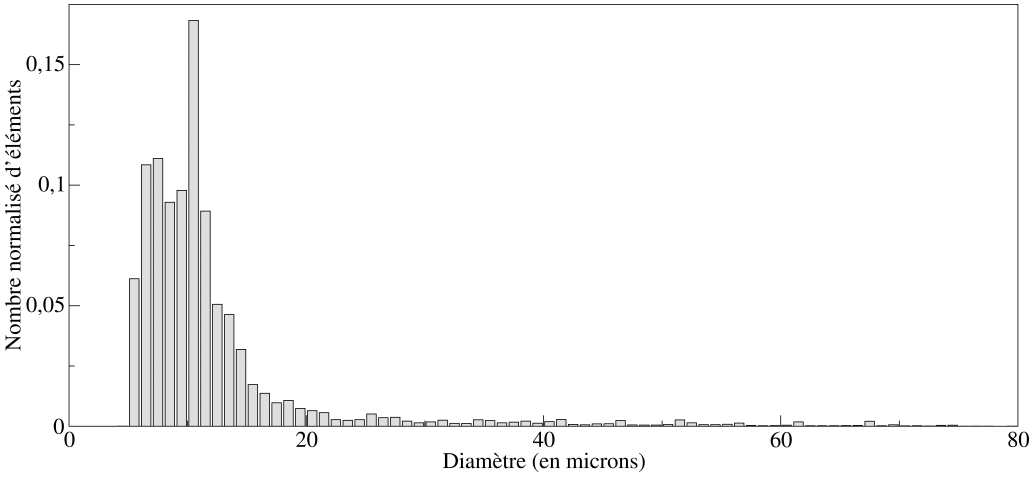

FIG. 5.5 – Histogramme des diamètres des vaisseaux du réseau visualisé sur la figure 5.4.

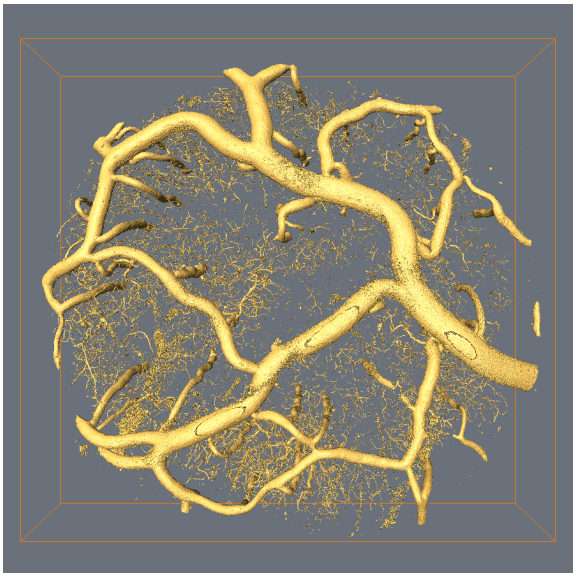

FIG. 5.6 – Rendu volumique de la pie-mère de l'échantillon M23 vue de dessus.

dessous de cette structure artérielle, en faisant l'hypothèse que l'écoulement est le même à l'entrée de chacune des artères perforantes, ainsi qu'à la sortie de chacune des veines, il est possible d'imposer les conditions aux limites de l'écoulement.

Les effets visqueux restent prédominants à cette échelle. Les nombres adimensionnels caractéristiques restent modérés : $0.1 < \alpha < 1$ et $Re \sim 1$. La contribution des artères et veines pie-mériennes à la perte de pression est très faible. Si l'on utilise une estimation visqueuse débit/pression du type (4.8-4.9), on se rend compte que la perte de charge pie-mérienne est inférieure à 5 % de celle de la partie haute des artères pénétrantes. Il est donc raisonnable de considérer que la pression pie-mérienne est uniforme, à la fois au niveau veineux et au niveau artériel. Cette approche suppose néanmoins de distinguer artères et veines.

Cette étape du traitement de la pie-mère et de l'imposition des conditions aux limites est cruciale dans la méthodologie employée. A la différence des simulations menés par Pries *et al.* (1990, 1994, 1998) nous ne connaissons pas les conditions aux limites de l'écoulement. De plus les points d'entrée et de sortie sont beaucoup plus nombreux que dans leurs situations.

Adaptation du traitement d'image à la pie-mère

Les traitements appliqués à cette partie de l'échantillon sont différents de ceux utilisés pour les lits vasculaires car ces vaisseaux présentent des particularités morphologiques. Nous présentons succinctement les étapes permettant d'aboutir à une représentation vectorisée propre de la pie-mère. L'image est tout d'abord ré-échantillonnée de manière à moyenner le bruit contenu dans l'image initiale. Les fuites de

l'agent de contraste peuvent parfois être importantes dans cette partie du réseau. Les seuils de la segmentation par hystérésis sont augmentés, pour limiter les bruits en bordure des plus grosses structures. Les paramètres de l'étape de morphologie mathématique doivent également être réévalués et augmentés du fait de la forte hétérogénéité des diamètres vasculaires. Une fois la squelettisation effectuée, les barbules, des artefacts résultant de la squelettisation liés à l'irrégularité des formes des vaisseaux, sont supprimés car ils n'ont pas de signification biologique.

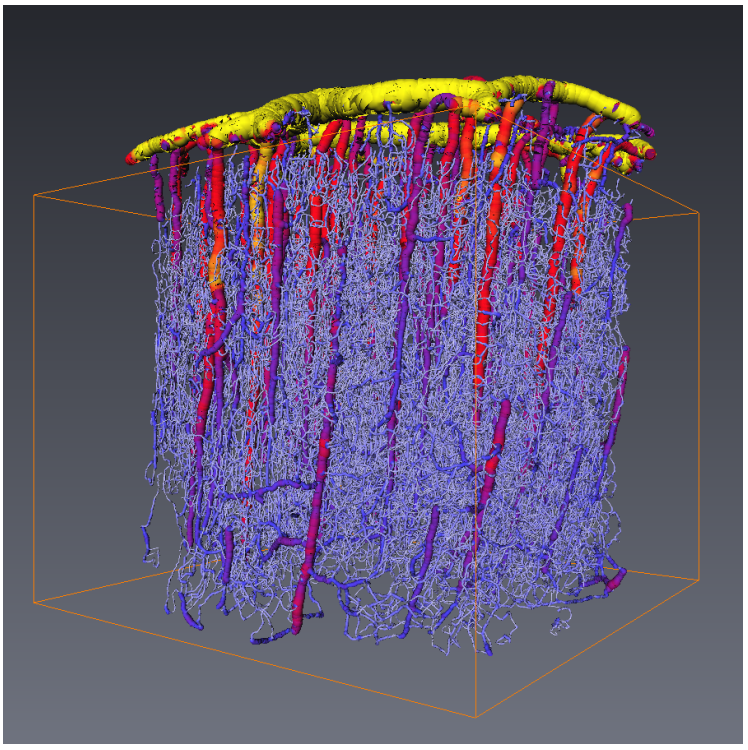

Fig. 5.7 – Le corps de l'échantillon M23, représenté par le figure 5.4, est ici recalé en dessous de la description vectorisée de la pie-mère.

Distinction artères/veines

L'identification se fait sur le réseau vectorisé. Nous utilisons un algorithme de propagation, adapté à la structure utilisée, qui à partir du marquage artère ou veine en un point du réseau pie-mérien propage l'information. Le réseau artériel est bien injecté et donc, par conséquent, bien raccordé. Mais il n'en est pas de même pour le réseau veineux. L'information se propage mal. Ce marquage est représenté sur la figure 5.8. Les veines, qui sont généralement moins bien injectées que les artères, supportent mal les traitements effectués sur le réseau pie-mérien. Elles peuvent ne pas être injectées dans le pire des cas. Cependant, cette disparité de texture de l'injection est précieuse pour la distinction claire des structures artérielles et veineuses.

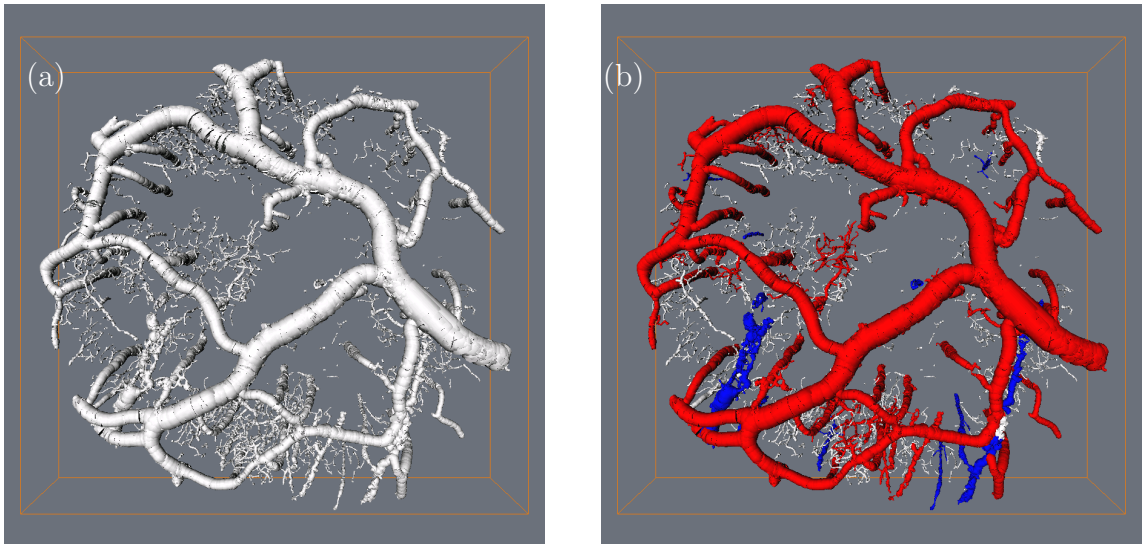

FIG. 5.8 – (a) Vectorisation de la pie-mère de l'échantillon M23. (b) Distinction et colorisation du réseau artériel (en rouge). Les vaisseaux colorisés en bleu appartiennent au réseau veineux qui ne peut pas être marqué dans son intégralité car trop discontinu.

Nous utilisons alors en parallèle les images initiales en niveaux de gris qui contiennent plus d'information "biologique" et le réseau vectorisé. Il est possible de repérer le réseau veineux soit par l'aspect "granuleux" du rendu volumique, soit sur des critères anatomiques. On peut notamment évoquer les travaux de Duvernoy *et al.* (1981) qui a largement contribué à la description de ces structures complexes. Le réseau veineux passe généralement sous le réseau artériel comme sur la figure 5.9a, ou peut se positionner parallèlement aux artères, comme observé sur la figure 5.9b. On peut également utiliser les angles des branchement des capillaires sur les veines qui sont bien plus grand que ceux sur les artères dans la partie intra-corticale, en dessous de la pie-mère. Ainsi, le marquage des veines se fait manuellement directement à la surface supérieure de la partie de l'échantillon où l'écoulement sera simulé. Il est relativement rapide car les veines sont bien moins nombreuses que les artères. La proportion artères perforantes/veines perforantes est de l'ordre de 2.

5.1.3 Conditions aux limites

La distinction artères/veines qui vient d'être discutée s'applique seulement sur la face supérieure du volume. Les conditions limites imposées, artère ou veine, correspondent à une condition de type Dirichlet homogène sur chacun des compartiments artériel et veineux. Ne connaissant pas les valeurs à imposer sur les faces latérales de l'échantillon, nous imposons alors des conditions de flux nul (condition de type Neumann homogène). Ceci revient à supposer que des échantillons, similaires à celui

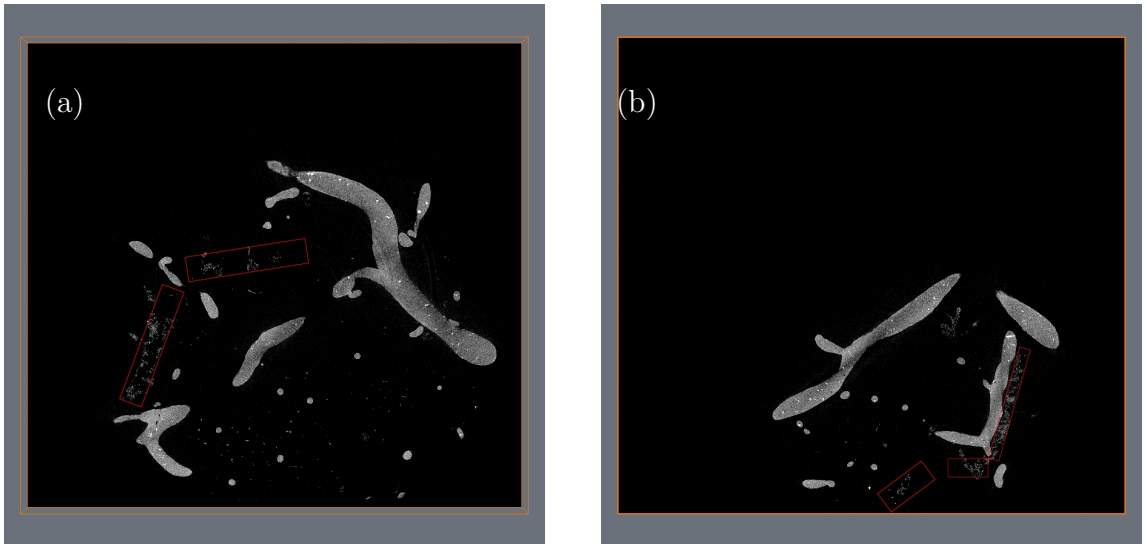

Fig. 5.9 – Images originales en niveaux de gris de la pie-mère de l'échantillon M23, les veines sont encadrées en rouge : (a) veine passant sous une artère pie-mérienne et (b) positionnement d'une veine parallèlement à une artère pie-mérienne.

sur lequel sont menées les simulations, sont positionnés autour de l'échantillon principal. Cette approche est classique dans l'étude des milieux poreux et des milieux hétérogènes, et implique que le volume étudié soit représentatif de l'ensemble. Au vue de la taille du réseau, cette hypothèse semble raisonnable. Les segments terminaux sortants sur les faces latérales du domaine sont alors supprimés comme décrit dans la section 5.1.1.

En ce qui concerne la face inférieure, il est possible d'envisager les deux types de conditions aux limites, Dirichlet ou Neumann homogène. Duvernoy *et al.* (1981) ont mis en évidence l'existence de veines (de type V5) qui collectent l'écoulement essentiellement en profondeur. Ces structures ont été observées sur d'autres de nos échantillons que sur M23. Ces veines pourraient alors être prises en compte dans notre situation en imposant une condition de sortie de type Dirichlet homogène sur ces vaisseaux. Cependant ce type de condition semble un peu abrupte, car nous ne connaissons pas la réelle nature du réseau encore plus en profondeur. De plus, cette condition à la limite à tendance à forcer l'écoulement, ce qui n'est pas réaliste.

Il semble plus raisonnable d'utiliser une condition de type Neumann homogène, équivalente au fait de symétriser le réseau par rapport à la face inférieure. De nombreux échantillons que nous avons imagés, présentent d'ailleurs la caractéristique d'avoir deux parties de matière grise se branchant l'une sur l'autre en miroir comme on peut l'observer sur la figure 3.7. Nous verrons que le choix de la condition de sortie impacte fortement sur les distributions de pressions et donc sur l'écoulement. L'évaluation de grandeurs macroscopiques, comme le débit de perfusion cérébral

(CBF) laisse penser que la condition de Neumann semble plus adaptée.

La résolution numérique adoptée est écrite dans une formulation adimensionnée. Nous utilisons par conséquent une valeur artérielle d'entrée égale à un et une pression veineuse de sortie fixée à zéro. Des grandeurs physiologiques sont cependant indispensables pour caractériser l'écoulement d'un point de vue physiologique, et seront discutées dans la section 5.4.

5.2 Description de l'écoulement

Nous nous plaçons dans une situation physiologique normale, en utilisant un hématocrite d'entrée de 45%. Nous utilisons, dans un premier temps, les modèles les plus aboutis pour chacun des phénomènes mis en jeu, soit le modèle de viscosité *in vivo* ainsi que le modèle de séparation de phase proposés par Pries & Secomb (2005). Les distributions de pression et d'hématocrite obtenus pour des conditions aux limites de type Dirichlet/Neumann sont représentées sur les figures 5.10 et 5.11. Leurs histogrammes sont rapportés sur la figure 5.12.

Pour la distribution de pression, l'histogramme est évalué à partir des valeurs aux éléments de segments, ce qui permet une grande discrétisation du domaine tridimensionnel. L'histogramme d'hématocrite est évalué à partir des valeurs par segment, car l'hématocrite y reste constant. La distribution de pression de la figure 5.12a (en trait continu) montre que les pressions élevées sont fortement représentées, ce qui s'explique par le fait que les points d'entrées de l'écoulement et que les artères perforantes dans lesquels il y a peu de pertes de charge sont plus nombreux que les points de sortie. Les pics secondaires suivants (autour de 0.9) sont moins clairement identifiables, mais ils pourraient être attribués aux premières générations de vaisseaux qui se branchent sur les artères perforantes.

La distribution d'hématocrite est centrée sur la valeur 0.45 qui est le taux d'entrée. Les distributions en dessous et au delà de la valeur d'entrée diffèrent. Les valeurs d'hématocrite plus faibles sont plus représentées que les valeurs supérieures à 0.45. Ces observations générales sur la distribution d'hématocrite correspondent à celles faites par Pries *et al.* (1990) (*cf.* figure 5). Le taux d'hématocrite zéro représente une valeur préférentielle. Il est lié au fait qu'un certain nombre de segments présente un hématocrite nul car le débit est nul dans cette configuration quasi-statique. Cette valeur est fixée par défaut quand le débit est nul. Toutefois, l'existence physiologique de ce comportement n'est pas certaine.

5.2.1 Distribution de la pression sanguine

Il est également possible de visualiser l'évolution de la distribution de pression dans le réseau. Toujours pour la même configuration, nous rapportons sur la fi-

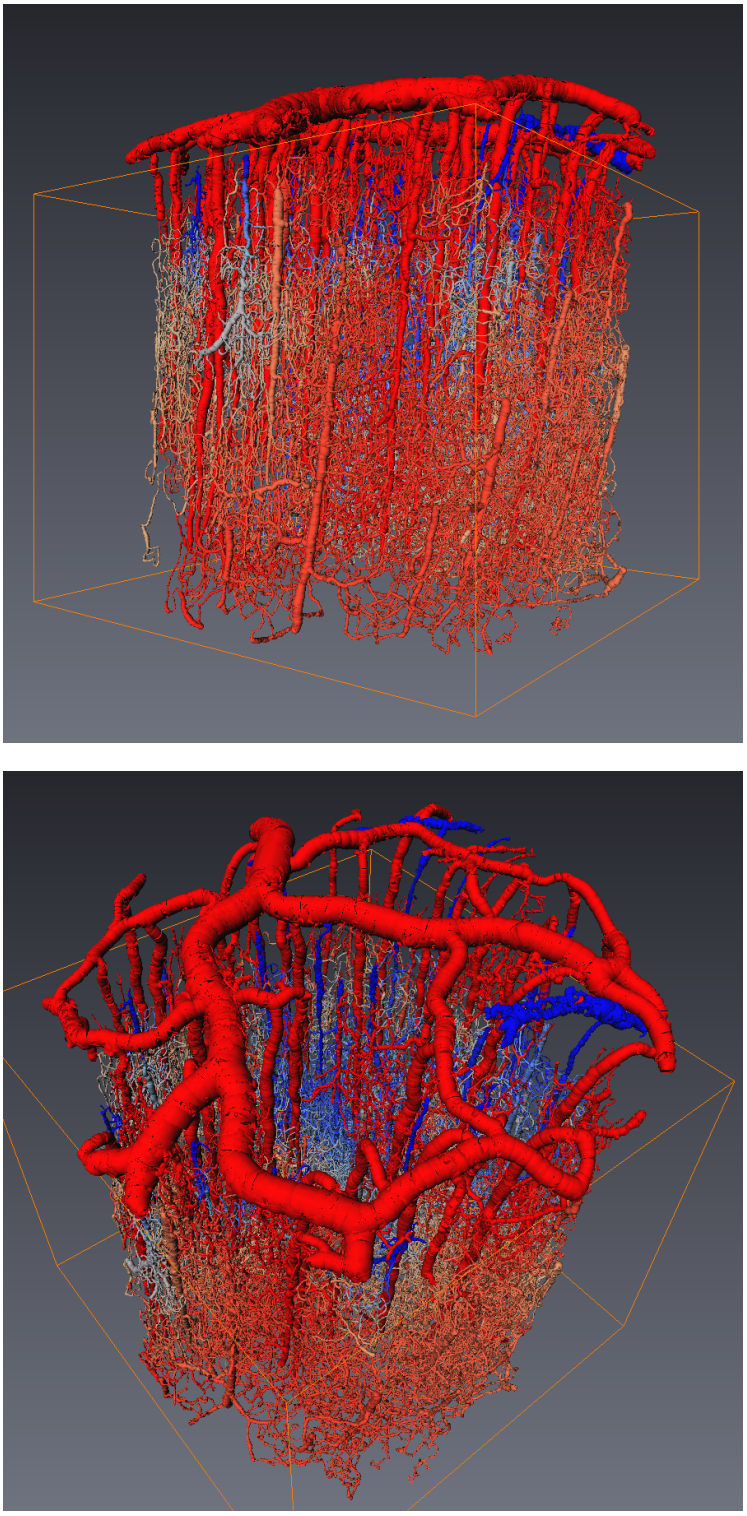

Fig. 5.10 – Visualisation de la distribution de pression obtenue sur l'échantillon M23 en utilisant les lois de viscosité et de séparation de phase proposées par Pries & Secomb (2005), pour des conditions aux limites de type Dirichlet/Neumann, un hématocrite d'entrée de 0.45. L'écoulement se fait des structures pie-mérienne en rouge vers les veines en bleu.

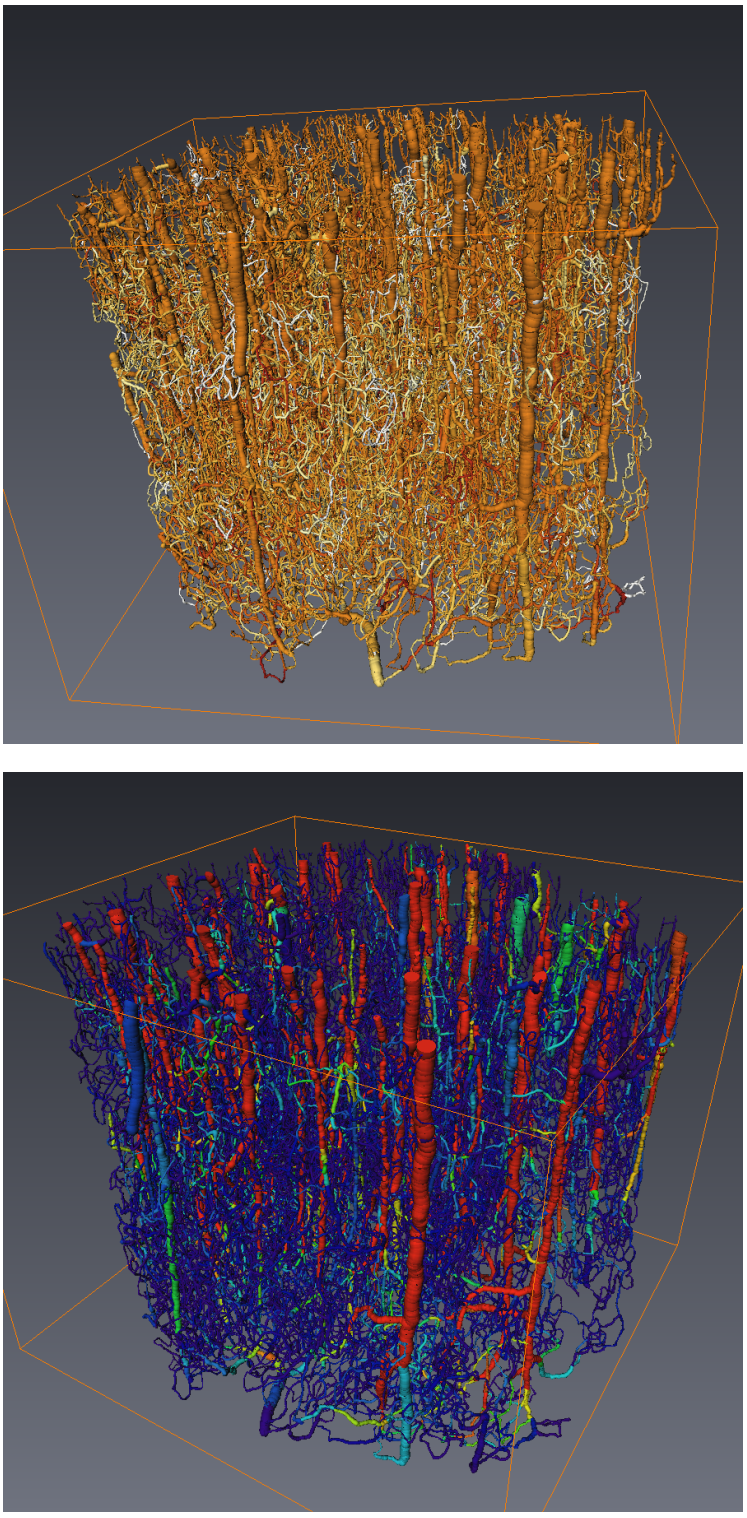

Fig. 5.11 – Visualisations des distributions d'hématocrite (haut) et de débit (bas) dans la même configuration que celle décrite pour la figure 5.10.

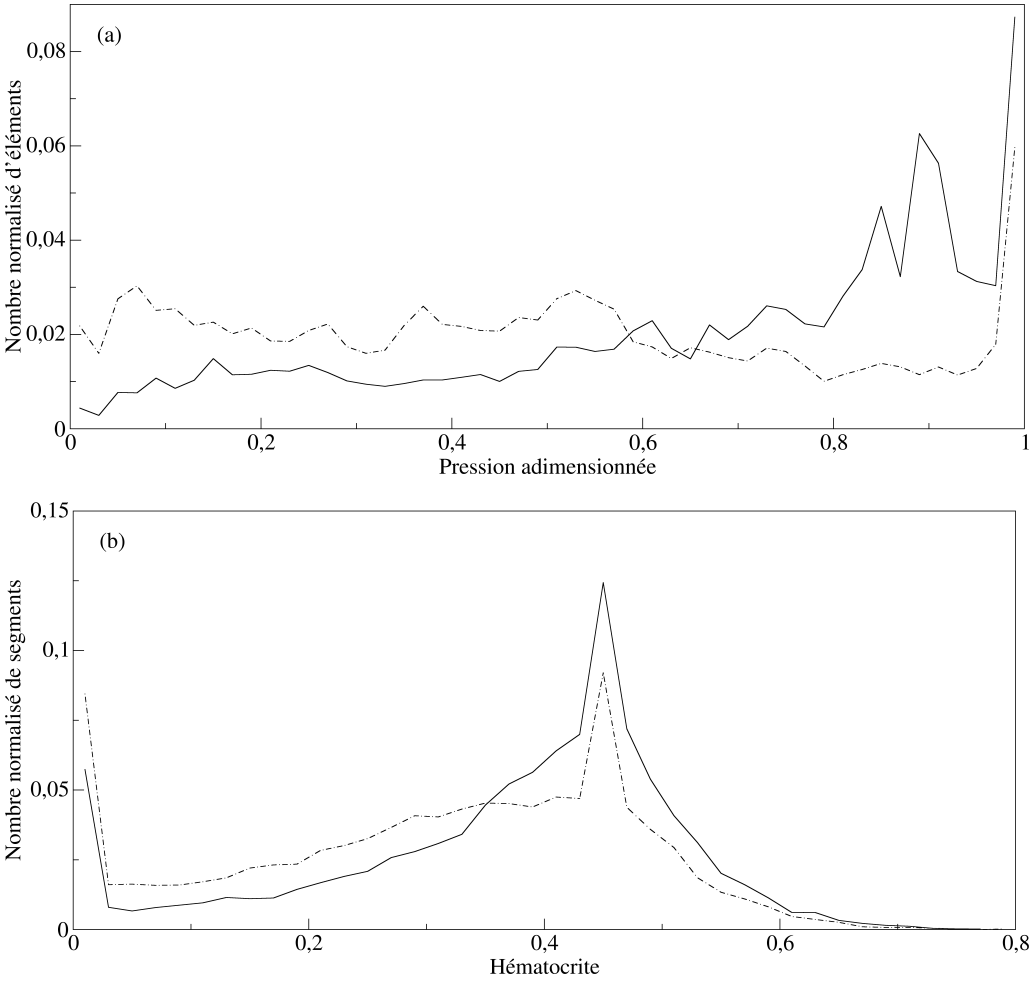

FIG. 5.12 – Histogramme (a) des pressions et (b) des hématocrites sur l'échantillon M23 pour les différents types de conditions aux limites : Dirichlet/Neumann en trait pleins, Dirichlet/Dirichlet en trait mixte. Ces distributions sont obtenues pour un hématocrite d'entrée de 0.45, en utilisant la loi de viscosité *in vivo* ainsi que la loi de séparation de phase proposées par Pries & Secomb (2005).

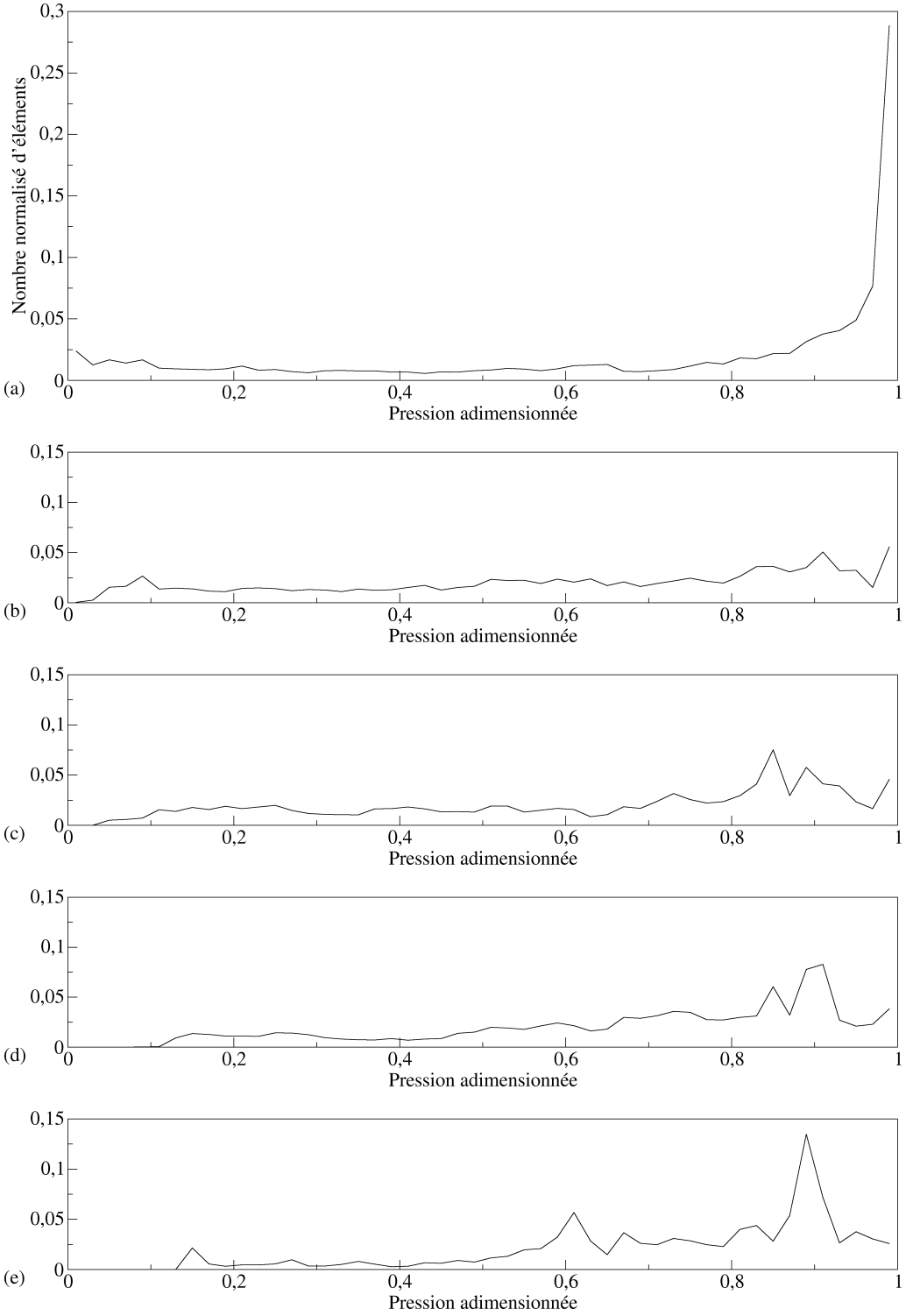

FIG. 5.13 – Histogrammes des pressions, aux éléments de segments, évaluées sur l'échantillon M23 selon la profondeur z : (a) $0 < z < 0.2\,h$ où h est la hauteur de l'échantillon, (b) $0.2\,h < z < 0.4\,h$, (c) $0.4\,h < z < 0.6\,h$, (d) $0.6\,h < z < 0.8\,h$, (e) $0.8\,h < z < h$. Ces distributions sont obtenues pour un hématocrite d'entrée de 0.45, en utilisant la loi de viscosité *in vivo* ainsi que la loi de séparation de phase proposées par Pries & Secomb (2005) et des conditions aux limites de type Dirichlet/Neumann.

gure 5.13, les distributions de pression en fonction de la profondeur. Le corps de l'échantillon (sous la pie-mère) est découpé en cinq tranches de même hauteur, de l'ordre de 500 µm. Dans la partie supérieure, figure 5.13a, les grandes valeurs de pression sont fortement représentées. La distribution de pression s'homogénéise dès la deuxième coupe (figure 5.13b) et reste presque équi-distribuée sur la troisième (figure 5.13c). Ensuite, des pics apparaissent pour de grandes valeurs de pression (figures 5.13d,e). Le fait que ces pics ne soient pas présents dans la première coupe et se déplacent légèrement dans les suivantes, nous conforte dans l'idée qu'ils sont liés à l'évolution de la pression le long des colonnes corticales, qui diminue légèrement avec la profondeur.

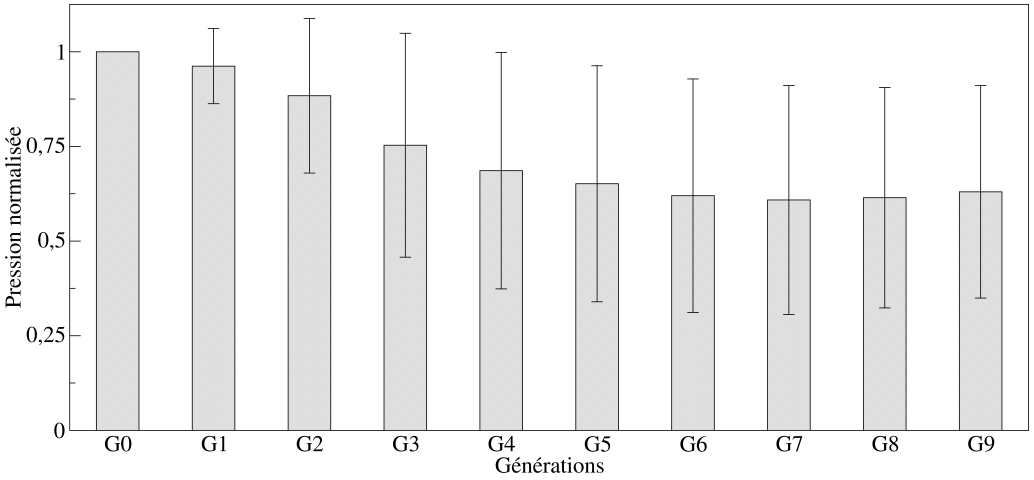

Fig. 5.14 – Pression moyenne et écart-type aux nœuds pour les dix premières générations de bifurcations. Ce diagramme est obtenu à partir de la distribution de pression évaluée en utilisant la loi de viscosité *in vivo* et la loi de séparation de phase proposé par Pries & Secomb (2005) et des conditions aux limites de type Dirichlet/Neumann.

La figure 5.14 représente la pression moyenne ainsi que l'écart-type pour chacune des dix premières générations de bifurcations. Cette représentation est construite à partir des points d'entrée de l'écoulement. En moyenne, la pression diminue rapidement sur les quatre premières générations, puis se stabilise. L'écart-type a un comportement similaire car il augmente sur les quatre premières générations puis se stabilise également. Au cours de son évolution dans le réseau micro-vasculaire, la pression diminue rapidement puis peut prendre des valeurs très différentes de manière relativement homogène. Enfin, on peut également évaluer la répartition de pressions en fonction des diamètres, comme reporté sur la figure 5.15. Nous choisissons comme valeur seuil, un diamètre de 11.2 µm qui correspond à la distinction entre artérioles (et veinules) et capillaires, observée sur l'histogramme des diamètres figure 5.5, et utilisée par Risser *et al.* (2009). Il s'avère que les histogrammes de pression sont relativement proches pour les diamètres inférieurs et supérieurs au seuil choisi. Bien évidemment, les plus fortes pressions sont beaucoup moins représentées

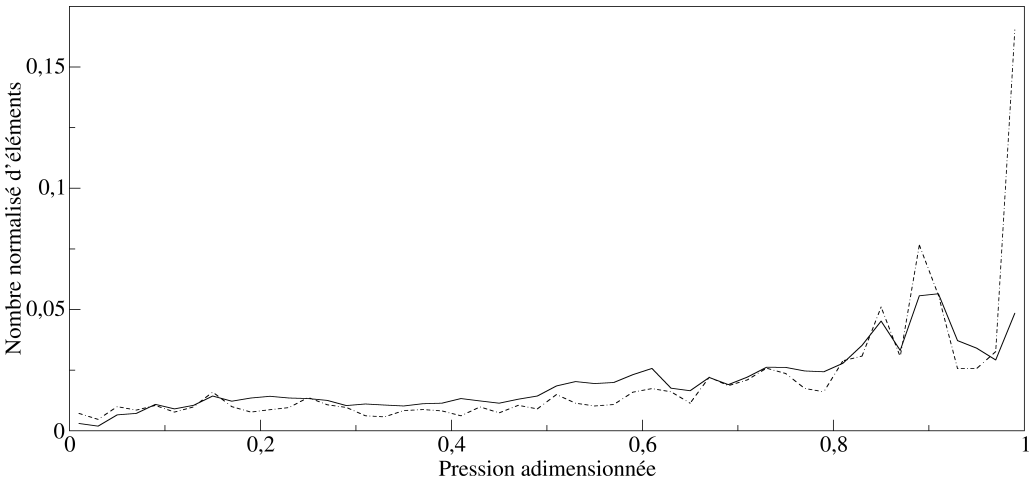

FIG. 5.15 – Histogramme des pressions aux éléments de segments, évaluée sur l'échantillon M23 selon le diamètre. L'histogramme sur les éléments de segments ayant un diamètre inférieur au diamètre seuil 11.2 µm est représenté en trait continu et celui des éléments ayant un diamètre supérieur au seuil en trait mixte.

pour les petits diamètres, mais les modes secondaires ainsi que la distribution globale sont semblables. Ceci indique que les valeurs de pressions ne sont pas associées à des valeurs de diamètres en particulier, excepté pour les plus grandes valeurs de pression.

Ces observations sur la distribution de pression montrent que sa structuration est avant tout dirigée par l'hétérogénéité de la topologie du réseau et de façon moindre par l'hétérogénéité de la géométrie, qui est cependant prise en compte au travers des variations de diamètres locales. Le diagramme de la pression moyenne (figure 5.14) en fonction des générations de bifurcations indique que la complexité et l'hétérogénéité du réseau dominent, en peu de bifurcations, la structuration de l'écoulement en homogénéisant la pression. Au contraire, le diamètre, associé à la géométrie des vaisseaux, ne semble pas décisif pour caractériser la distribution de pression. Enfin, cette dernière semble rapidement s'homogénéiser dans la profondeur du cortex. C'est une indication que la perfusion sanguine s'homogénéise essentiellement par la topologie des connexions et la répartition spatiale des vaisseaux plutôt que par les variations de diamètres. Pries *et al.*(1995, 1996) ont mis en avant cette dominance de l'hétérogénéité du réseau sur la distribution en utilisant des réseaux modèles ayant ou non une topologie hétérogène. Cette hétérogénéité est probablement une propriété fonctionnelle du réseau micro-vasculaire lui permettant d'assurer des conditions de fonctionnement pour une large gamme de configurations.

Après cette description qualitative des distribuions de pression et d'hématocrite, qui sont les deux grandeurs directement calculées, nous nous intéressons maitenant aux paramètres pouvant influer sur l'évaluation de ces grandeurs.

5.2.2 Impact des conditions aux limites

Les histogrammes rapportés sur la figure 5.12 permettent de visualiser l'impact des conditions aux limites sur la distribution de pression et d'hématocrite. Ces conditions transforment véritablement les distributions. Les modes secondaires de l'histogramme des pressions disparaissent au profit de l'homogénéité sur les plus faibles valeurs de pressions dans le cas Dirichlet/Dirichlet. L'écoulement est forcé par le gradient imposé entre les faces supérieure et inférieure.

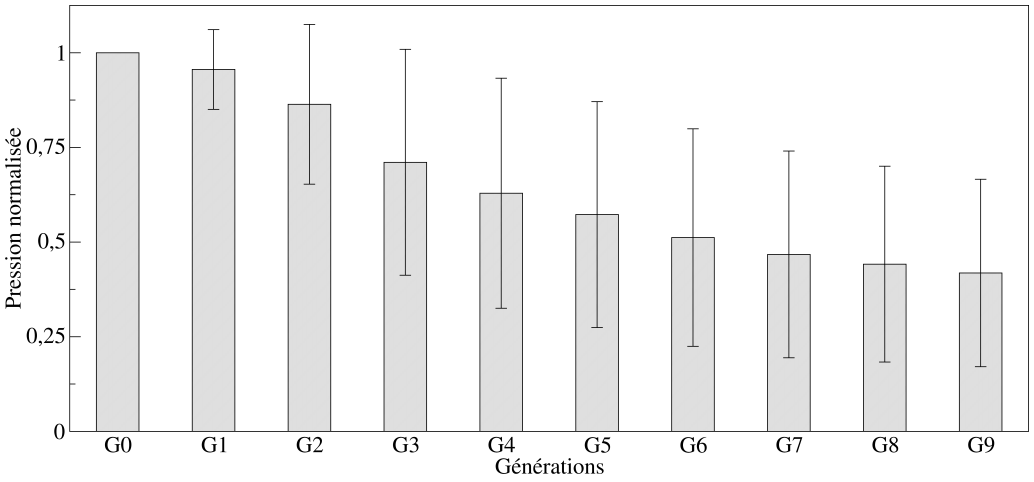

FIG. 5.16 – Pression moyenne et écart-type aux nœuds pour les dix premières générations de bifurcations. Ce diagramme est obtenu à partir de la distribution de pression évaluée en utilisant la loi de viscosité *in vivo* et la loi de séparation de phase proposé par Pries & Secomb (2005) et des conditions aux limites de type Dirichlet/Dirichlet.

L'évolution de la pression moyenne dans les dix premières générations de bifurcations représentée sur la figure 5.16 (et à comparer à la figure 5.14), met en évidence que les valeurs moyennes dans le réseau capillaire sont également largement affectées dans notre situation par le choix des conditions aux limites. Avec des conditions limites de type Dirichlet/Dirichlet, la pression moyenne n'est pas stabilisée après dix générations. Il est même probable qu'elle ne le soit jamais dans cette configuration.

5.2.3 Impact de la viscosité non-newtonienne

Pour comparer les différentes configurations entre elles, nous utilisons la différence relative moyenne évaluée aux nœuds du réseau et définie par

$$D_{rm} = \frac{1}{N} \sum_i \max \left(\frac{\|y_i^{C_1} - y_i^{C_2}\|}{y_i^{C_1}}, \frac{\|y_i^{C_1} - y_i^{C_2}\|}{y_i^{C_2}} \right) , \tag{5.1}$$

où y_i représente soit la distribution de pression, soit celle d'hématocrite et (C_1,C_2) représentent les deux configurations comparées.

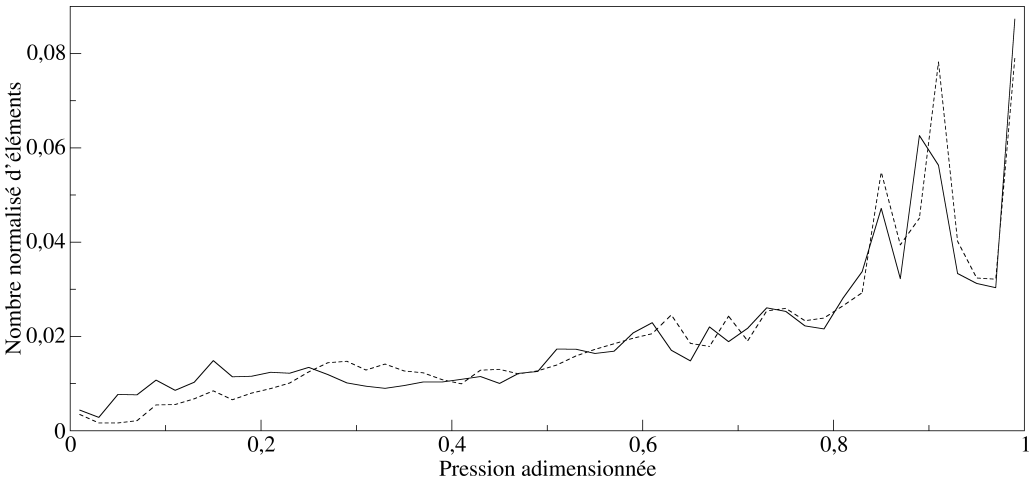

FIG. 5.17 – Histogramme des pressions aux éléments de segments, évaluées sur l'échantillon M23, en utilisant la loi de viscosité *in vivo* de Pries & Secomb (2005) en trait plein et une loi de viscosité uniforme plasmatique en trait pointillé.

Lorsque l'on compare la distribution de pression en tenant compte de l'effet de Fåhræus-Lindqvist et de la séparation de phase modélisés par Pries & Secomb (2005), à celle obtenue pour une viscosité plasmatique uniforme, on trouve que leur différence moyenne relative est de 10.64%. Ceci est relativement faible au vu de la perturbation introduite par la rhéologie sanguine. Cette faible différence est à lier à la prédominance de la puissance quatrième du diamètre dans la relation débit/pression décrite sur chacun des segments du réseau.

5.2.4 Impact des variations géométriques

Il est également intéressant d'évaluer l'impact de la géométrie sur la distribution. Pour cela, en comparant les distributions de pressions à modèle de rhéologie fixé, en l'occurrence celui proposé par Pries & Secomb (2005), Nous observons que l'utilisation d'un diamètre moyen, crée une différence de l'ordre de 10 % par rapport à la configuration initiale. Si on néglige en plus la tortuosité des segments (en prenant le plus cours chemin entre les bifurcations), la différence est alors de 18 %. De plus, il est certain que la séparation de phase va accroître cette différence. Dans une étude récente, Reichold *et al.* (2009) font de plus l'approximation d'une viscosité plasmatique. Nous trouvons alors sur l'échantillon étudié que la différence relative moyenne sur les distributions de pression est de 50 %.

Ces observations montrent que l'approche est relativement robuste vis-à-vis de la géométrie locale. Elles confortent également l'idée que l'hétérogénéité de la topologie est prédominante. De plus, les problèmes éventuels sur la précision locale de la géométrie, en lien avec la résolution d'acquisition ou encore lors de la reconstruction, ne sont pas discriminants pour l'évaluation de l'écoulement.

5.3 Comparaisons entre les modèles

Il existe de nombreux modèles pour la prise en compte de la viscosité non-newtonienne du sang et de la séparation de phase intervenant à chaque bifurcation divergente du réseau vasculaire. Nous avons testé les différents modèles *in vitro* sur des échantillons de plus petites tailles, et avons observé qu'ils produisent des résultats très similaires (*cf.* annexe A). Nous n'en retenons qu'un seul, celui proposé par Kiani & Hudetz (1991). Le modèle *in vivo* mis en place par Pries & Secomb (2005) est le plus récent, et prend notamment en compte des perturbations associées à la surface endothéliale qui tapisse l'intérieur des vaisseaux. En ce qui concerne la séparation de phase, nous utilisons également deux modèles distincts. Celui proposé par Dellimore *et al.* (1983) qui est le plus simple, et celui de Pries & Secomb (2005) qui semble plus élaboré car il tient compte de la surface endothéliale. Nous comparons les résultats obtenus pour chacune des quatre configurations possibles dans une situation physiologique d'hématocrite d'entrée.

5.3.1 Comparaison des distributions de pression

Les histogrammes des distribution de pression, pour des conditions aux limites de type Dirichlet/Neumann, sont présentés sur la figure 5.18a, et semblent relativement proches. Ils sont mêmes quasiment superposés à modèle de viscosité fixé (couleur identique). Ceci est également le cas pour l'autre type de conditions aux limites comme observé sur la figure 5.19a. En comparant les distributions obtenues, avec ou sans séparation de phase, nous observons que ce phénomène impacte très faiblement sur la distribution de pression. L'évaluation des différences relatives moyennes, rapportée dans le tableau 5.1, reste inférieure à 0.5 %.

Modèle de viscosité	Modèle de séparation de phase	D_{rm} (%)
Pries & Secomb (2005)	Dellimore *et al.* (1983)	0.46
Pries & Secomb (2005)	Pries & Secomb (2005)	0.34
Kiani & Hudetz (1991)	Dellimore *et al.* (1983)	0.31
Kiani & Hudetz (1991)	Pries & Secomb (2005)	0.24

Tab. 5.1 – Impact de la loi de séparation de phase sur la distribution de pression pour des conditions aux limites Dirichlet/Neumann. La distribution obtenue dans chacune des configurations – modèle de viscosité/modèle de séparation de phase – est comparée à la celle obtenue sans séparation de phase.

Bien que la répartition non uniforme d'hématocrite soit un élément physiologique essentiel, principalement pour le transport d'oxygène, elle n'impacte que très faiblement sur la pression. Il est alors raisonnable d'envisager de négliger la séparation de phase si l'on souhaite simuler et étudier exclusivement la distribution de pression micro-vasculaire. Ceci est d'autant plus intéressant que ce phénomène, qui dépend

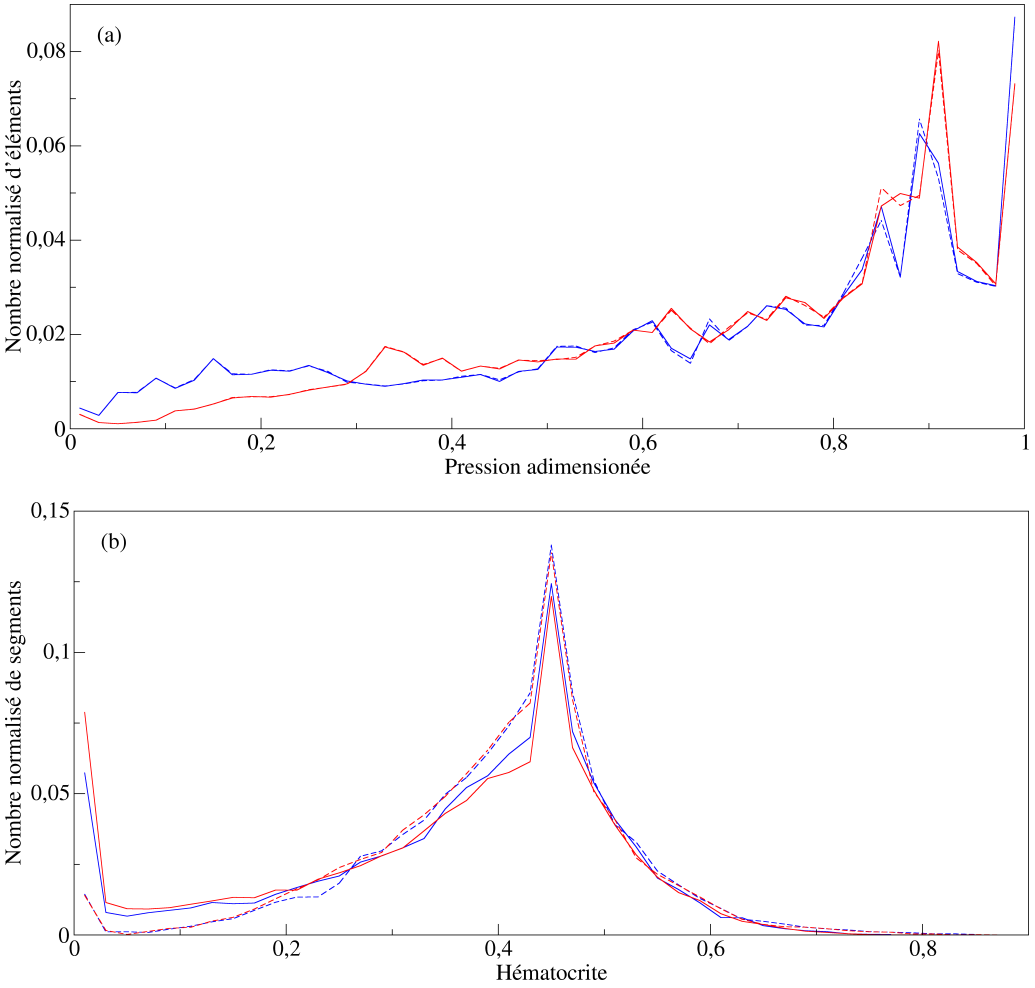

FIG. 5.18 – Comparaison des histogrammes (a) des pressions et (b) des hématocrites sur l'échantillon M23 pour un hématocrite d'entrée de 0.45, des conditions aux limites Dirichlet/Neumann et différents modèles. Les traits bleus sont associés au modèle de viscosité de Pries & Secomb (2005), les rouges à celui de Kiani & Hudetz (1991). Les traits pleins sont associés au modèle de séparation de phase de Pries & Secomb (2005), les traits pointillés à celui de Dellimore *et al.* (1983).

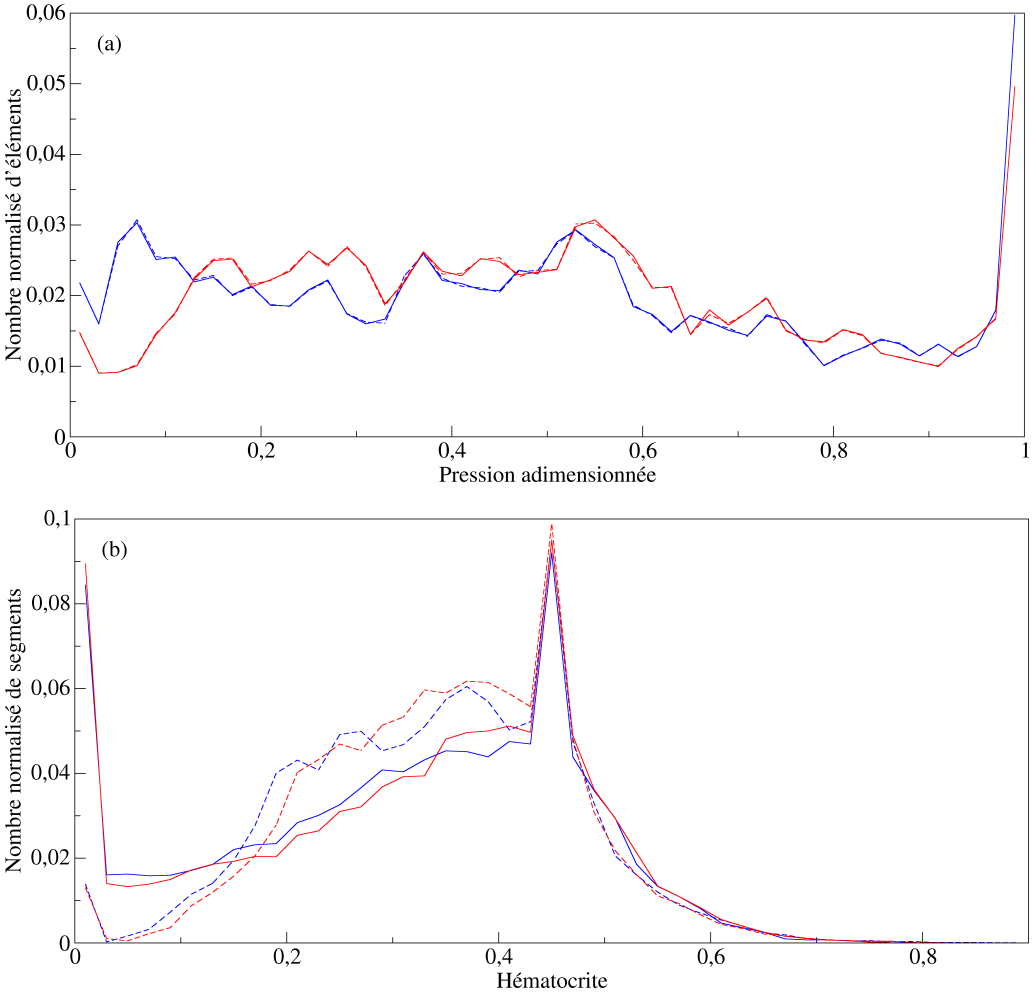

FIG. 5.19 – Comparaison des histogrammes (a) des pressions et (b) des hématocrites sur l'échantillon M23 pour un hématocrite d'entrée de 0.45, des conditions aux limites Dirichlet/Dirichlet et différents modèles. Les traits bleus sont associés au modèle de viscosité de Pries & Secomb (2005), les rouges à celui de Kiani & Hudetz (1991). Les traits pleins sont associés au modèle de séparation de phase de Pries & Secomb (2005), les traits pointillés à celui de Dellimore *et al.* (1983).

de l'hématocrite d'entrée, est très coûteux en temps de calcul. Pour l'échantillon et la situation considérés, le temps de calcul est multiplié par vingt cinq lorsque l'on prend en compte la séparation de phase. Au contraire, les différences observées sur la distribution de pression en fonction du modèle de viscosité choisi peuvent être importantes. Nous comparons les distributions dans le tableau 5.2 en négligeant la séparation de phase. La différence moyenne relative entre les distributions obtenues

Modèle 1	Modèle 2	D_{rm} (%)
Kiani & Hudetz (1991)	Pries & Secomb (2005)	17.63
viscosité du plasma	Pries & Secomb (2005)	10.27
viscosité du plasma	Kiani & Hudetz (1991)	5.13

Tab. 5.2 – Impact de la loi de viscosité sur la distribution de pression pour des conditions aux limites Dirichlet/Neumann. Le phénomène de séparation est ici négligé.

pour les deux modèles de viscosité est de l'ordre de 18 %, ce qui est significatif tout en restant raisonnable. Si l'on néglige l'effet Fåhræus-Lindqvist cette différence chute à 10 % ou moins. Le choix d'un modèle de viscosité est par conséquent un élément clé dans la simulation de ces écoulements, pouvant influencer les résultats obtenus. En comparant les configurations complètes, comme rapporté au tableau 5.3 on s'aperçoit que la différence relative moyenne est pilotée par le modèle de viscosité car elle est de l'ordre de grandeur de celle observée sur le tableau précédent.

Couple 1 *Loi de viscosité* *Loi de séparation*	Couple 2 *Loi de viscosité* *Loi de séparation*	D_{rm}(%)
Kiani & Hudetz (1991) Pries & Secomb (2005)	Pries & Secomb (2005) Dellimore *et al.* (1983)	17.97
Kiani & Hudetz (1991) Dellimore *et al.* (1983)	Pries & Secomb (2005) Dellimore *et al.* (1983)	17.85
Kiani & Hudetz (1991) Pries & Secomb (2005)	Pries & Secomb (2005) Pries & Secomb (2005)	17.77
Kiani & Hudetz (1991) Dellimore *et al.* (1983)	Pries & Secomb (2005) Pries & Secomb (2005)	17.66
Pries & Secomb (2005) Dellimore *et al.* (1983)	Pries & Secomb (2005) Pries & Secomb (2005)	0.25
Kiani & Hudetz (1991) Dellimore *et al.* (1983)	Kiani & Hudetz (1991) Pries & Secomb (2005)	0.18

Tab. 5.3 – Comparaisons croisées entre les distributions de pression obtenues pour quatre configurations – modèle de viscosité/modèle de séparation de phase – envisagées, et des conditions aux limites Dirichlet/Neumann.

Les comparaisons faites sur de plus petits échantillons (*cf.* annexes A et B) montrent

des différences plus faibles. Les différences relatives moyennes entre les distributions dépendent en fait de la taille de l'échantillon étudié. La complexité de la topologie impacte l'écoulement alors que ce n'est pas le cas pour la séparation de phase.

5.3.2 Comparaison des distributions d'hématocrite

Les distributions d'hématocrite sont rapportées sur les figures 5.18b et 5.19b. Pour des conditions limites de type Dirichlet/Neumann (figure 5.18b), ces histogrammes sont relativement semblables. Ils sont très proches pour un modèle de séparation de phase fixé (comparer les même types de traits entre eux). La principale différence est relative aux hématocrite nuls qui sont plus nombreux lorsque l'on utilise le modèle de séparation de phase de Pries & Secomb (2005) (traits pleins). Pour des conditions de type Dirichlet/Dirichlet (5.19b), les différences de comportement semblent plus importantes comme cela a été rapporté pour les distributions de pression. Ces différences sont principalement apparentes pour les valeurs d'hématocrite inférieures à l'hématocrite fixé en entrée du réseau, et là encore à relier à la forte différence sur les hématocrites nulles. La différence relative moyenne, rapportée dans

Couple 1 *Loi de viscosité* *Loi de séparation*	Couple 2 *Loi de viscosité* *Loi de séparation*	$D_{rm}(\%)$	D_{am}
Kiani & Hudetz (1991) Pries & Secomb (2005)	Pries & Secomb (2005) Dellimore *et al.* (1983)	1302.18	0.0807
Kiani & Hudetz (1991) Dellimore *et al.* (1983)	Pries & Secomb (2005) Dellimore *et al.* (1983)	7.29	0.0214
Kiani & Hudetz (1991) Pries & Secomb (2005)	Pries & Secomb (2005) Pries & Secomb (2005)	126.79	0.0388
Kiani & Hudetz (1991) Dellimore *et al.* (1983)	Pries & Secomb (2005) Pries & Secomb (2005)	168.23	0.0655
Pries & Secomb (2005) Dellimore *et al.* (1983)	Pries & Secomb (2005) Pries & Secomb (2005)	156.42	0.0626
Kiani & Hudetz (1991) Dellimore *et al.* (1983)	Kiani & Hudetz (1991) Pries & Secomb (2005)	1294.05	0.0720

TAB. 5.4 – Comparaisons croisées entre les distribution d'hématocrite obtenues pour quatre configurations – modèle de viscosité/modèle de séparation de phase –, et des conditions aux limites Dirichlet/Neumann.

le tableau 5.4, pour les différentes configurations, reflète que les différences peuvent être localement très importantes, mais les valeurs extrêmes de cette grandeur sont à lier au comportement des plus faibles hématocrites, qui ne sont pas localisées dans les mêmes segments d'un modèle à l'autre. Nous rapportons également la différence

absolue moyenne définie par

$$D_{am} = \frac{1}{N} \sum_i \|y_i^{C_1} - y_i^{C_2}\| \,. \tag{5.2}$$

En moyenne, la différence absolue locale n'est pas si élevée, ce qui est également illustré par les comportements similaires des histogrammes.

5.3.3 Comparaison des distributions de conductance

Si nous nous intéressons maintenant à la distribution de conductance, qui contient la dépendance à la géométrie ainsi que l'impact de la viscosité non-newtonienne, nous nous apercevons que les différences sont bien plus importantes que celles observées jusqu'à présent sur la pression. Ces comparaisons croisées sont rapportées dans le tableau 5.5.

Couple 1 *Loi de viscosité* *Loi de séparation*	Couple 2 *Loi de viscosité* *Loi de séparation*	$D_{rm}(\%)$
Kiani & Hudetz (1991) Pries & Secomb (2005)	Pries & Secomb (2005) Dellimore *et al.* (1983)	270.34
Kiani & Hudetz (1991) Dellimore *et al.* (1983)	Pries & Secomb (2005) Dellimore *et al.* (1983)	259.53
Kiani & Hudetz (1991) Pries & Secomb (2005)	Pries & Secomb (2005) Pries & Secomb (2005)	246.04
Kiani & Hudetz (1991) Dellimore *et al.* (1983)	Pries & Secomb (2005) Pries & Secomb (2005)	238.80
Pries & Secomb (2005) Dellimore *et al.* (1983)	Pries & Secomb (2005) Pries & Secomb (2005)	13.14
Kiani & Hudetz (1991) Dellimore *et al.* (1983)	Kiani & Hudetz (1991) Pries & Secomb (2005)	5.39

Tab. 5.5 – Comparaisons croisées entre les distributions de conductance obtenues pour quatre configurations – modèle de viscosité/modèle de séparation de phase – envisagées, et des conditions aux limites Dirichlet/Neumann.

Tout d'abord, les différences obtenues à modèle de viscosité fixé (voir les deux dernières lignes du tableau) restent les plus modérées. Ce point montre le faible impact des lois de séparation de phase ainsi que la robustesse des viscosités vis-à-vis de ce phénomène. Dès lors que les couples de modèles comparés n'ont pas le même modèle de viscosité, les différences relatives moyennes deviennent très importantes ($> 200\,\%$) et mettent ainsi en avant l'importance prédominante du choix de modèle de viscosité. Ces observations vont se confirmer par l'observation des distributions de débit.

5.3.4 Comparaison des distributions de débit

Le tableau 5.6 des comparaisons croisées entre distributions de débit, confirment les précédentes observations faites sur les conductances. Ces comparaisons nous permettent de statuer sur la prédominance du choix de modèle de viscosité.

Couple 1 *Loi de viscosité* *Loi de séparation*	Couple 2 *Loi de viscosité* *Loi de séparation*	$D_{rm}(\%)$
Kiani & Hudetz (1991) Pries & Secomb (2005)	Pries & Secomb (2005) Dellimore *et al.* (1983)	463.62
Kiani & Hudetz (1991) Dellimore *et al.* (1983)	Pries & Secomb (2005) Dellimore *et al.* (1983)	410.86
Kiani & Hudetz (1991) Pries & Secomb (2005)	Pries & Secomb (2005) Pries & Secomb (2005)	300.61
Kiani & Hudetz (1991) Dellimore *et al.* (1983)	Pries & Secomb (2005) Pries & Secomb (2005)	293.93
Pries & Secomb (2005) Dellimore *et al.* (1983)	Pries & Secomb (2005) Pries & Secomb (2005)	19.81
Kiani & Hudetz (1991) Dellimore *et al.* (1983)	Kiani & Hudetz (1991) Pries & Secomb (2005)	10.54

Tab. 5.6 – Comparaisons croisées entre les distributions de débit obtenues pour quatre configurations – modèle de viscosité/modèle de séparation de phase – envisagées, et des conditions aux limites Dirichlet/Neumann.

De plus, la séparation de phase ne semble responsable que d'une part modérée des différences observées. L'impact de ce phénomène reste raisonnablement faible pour l'ensemble des grandeurs en jeu, et pourrait très bien être négligée car la différence induite par sa prise en compte est probablement du même ordre de grandeur ou légèrement supérieur aux erreurs induites par l'approximation utilisée.

Une représentation bi-logarithmique des distributions de débit est proposée en figure 5.20. Nous observons un comportement en loi de puissance des distributions de débit et ce quelque soit les modèles phénoménologiques employés, les faibles débits étant très fortement représentés devant les plus grands. Cependant, le bruit présent pour les plus grands débits incite à obtenir un plus grand échantillonage pour tester la validité de ce comportement. Encore une fois, si la séparation de phase semble faiblement impactante (traits pleins et pointillées superposés), la translation visualisée entre les distributions à modèles de viscosité différents permet de visualiser l'importance de ces modèles. Les débits évalués à partir du modèle *in vivo* de Pries & Secomb (2005) sont bien plus faibles que ceux évalués en utilisant une loi *in vitro* du fait de la plus grande résistance à l'écoulement relative à la prise en compte de la surface endothéliale notamment.

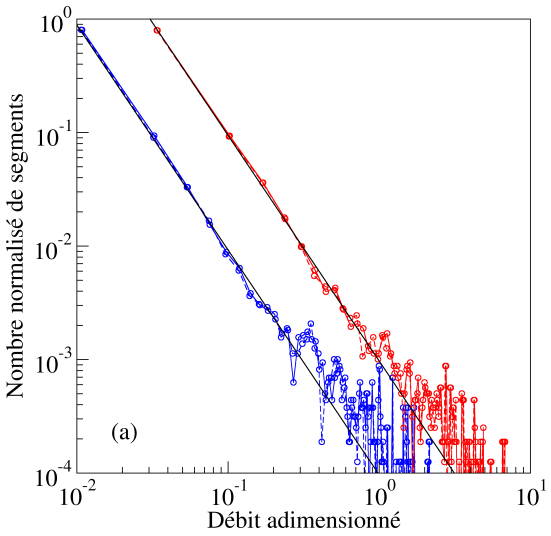

FIG. 5.20 – Histogramme des débits sur l'échantillon M23 pour des conditions aux limites Dirichlet/Neumann, un hématocrite d'entrée de 0.45 et les différents modèles de viscosité et de séparation de phase (même convention que pour la figure 5.18) On peut observer un comportement en loi de puissance avec une pente de 1.9 ± 0.1.

5.4 Grandeurs physiologiques macroscopiques

5.4.1 Discussion des conditions limites physiologiques

Les grandeurs physiologiques nécessaires pour confronter les simulations menées aux mesures macroscopiques, sont celles des pressions au niveau des entrées et sorties de l'échantillon étudié. Dans notre situation, la pression est fixée juste en dessous de la pie-mère. Or, il n'existe pas à notre connaissance, de mesures locales précises et distinctes de pression sur les artères et les veines que ce soit en surface du cortex ou bien en profondeur. Bien que la résistance à l'écoulement dans les plus grosses structures soit différente selon le modèle animal et l'organe étudié (Farachi & Heistad, 1990), il est raisonnable de penser que la perte de charge entre les valeurs pie-mériennes et l'entrée des colonnes corticales est faible, comme nous l'avons précédemment mentionné.

Un grand nombre de mesures de la pression sanguine dans le mésentère sont rapportées dans la littérature (Zweifach & Lipowsky, 1977; Pries *et al.*, 1990; Lipowsky, 2005). Boas *et al.* (2008) et Reichold *et al.* (2009) utilisent notamment les valeurs de 65 et 20 mmHg pour les artérioles et les veinules, bien que leurs réseaux soient associés à la micro-vascularisation cérébrale. Pour le cerveau, approvisionné par plus 15 % du volume sanguin total, la différence de pressions est pourtant plus élevée. Il est admis que la micro-circulation cérébrale est responsable de la majeure partie de la perte de charge entre l'aorte et la veine cave, de l'ordre de 75 % (Popel & Johnson, 2005). La gamme des valeurs de pressions pie-mériennes, généralement mesurées par

des méthodes invasives, et rapportées dans la littérature est relativement large. Ces valeurs peuvent aussi y être exprimées par rapport à la pression systémique. Stromberg & Fox (1972) ont mesuré des pressions pie-mériennes artérielles de l'ordre de 65 mmHg, pour une pression systémique physiologique de 90 mmHg, et des valeurs veineuses proches de 0. Tamaki & Heistad (1986) rapportent des valeurs de pressions artérielles beaucoup plus faibles, inférieures à 40 mmHg. Zagzoule & Marc-Vergnes (1986) obtiennent par un modèle numérique macroscopique des valeurs de 90 et 15 mmHg respectivement pour les artères et veines.

L'intérêt des mesures biologiques n'est généralement pas dans la valeur intrinsèque mesurée, mais dans la différence entre des situations physiologiques différentes. De plus, les valeurs mesurées dépendent fortement des outils, des conditions de mesures et du modèle animal utilisé. Au vu des mesures et des ordres de grandeurs rapportés dans la littérature, il est raisonnable d'utiliser dans notre situation des conditions aux limites artérielles et veineuses respectivement de 70 et 10 mmHg.

5.4.2 Grandeurs moyennes & Évaluation du CBF

Les simulations menées donnent notamment accès à des grandeurs moyennes sur l'ensemble du réseau qui ne sont pas mesurables par l'expérience. Sur l'échantillon M23, la pression moyenne normalisée est de 0.66 pour des conditions aux limites de type Dirichlet/Neumann ce qui correspond à 50 mmHg si l'on utilise les valeurs aux limites évoquées précédemment (70 et 10 mmHg). De manière surprenante, si l'on évalue la pression moyenne vis-à-vis d'un diamètre seuil, on observe que les valeurs moyennes pour les deux classes sont très proches. Ce comportement diffère de celui qu'ont observé sur le mésentère Pries *et al.* (1996) car la valeur moyenne est dans notre situation plus proche de la valeur de pression d'entrée que de celle de sortie. L'hématocrite moyenne par segment est de 36 %, ce qui correspond aux observations (Pries *et al.*, 1990).

Au contraire de ces valeurs moyennes, une mesure accessible par différentes techniques d'imagerie, est celle du CBF. Cette grandeur présente une dépendance linéaire avec la différence de pression imposée illustré sur la figure 5.21.
Le CBF permet d'évaluer le volume sanguin de perfusion qui vient alimenter un certain volume de tissu. Le volume tissulaire peut être également rapporté à un volume de matière grise, en négligeant la matière blanche bien moins vascularisée (Duvernoy, 1999). Pour une différence de pression physiologique de 60 mmHg, nous observons un CBF d'environ 70 mL/min/100 mL en rapportant le volume perfusé à 65 % de matière grise. Cette valeur est proche de celle mesurée par Gobbel *et al.* (1999) et Cenic *et al.* (1999) qui utilisent une méthode de tomographie pour évaluer cette grandeur sur des régions restreintes du cerveau ("regional CBF"). Une fois encore, l'évaluation de cette grandeur dépend de la technique de mesure utilisée. On trouve dans la littérature des valeurs plus faibles mais aussi des valeurs bien plus élevées.

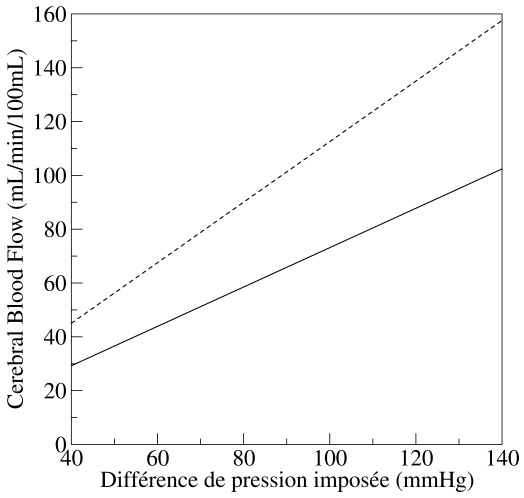

FIG. 5.21 – Représentation du CBF en fonction de la différence de pression imposée. En pointillés, le CBF est rapporté à 65 % de matière grise.

Adam *et al.* (2003) observent, par une méthode tomographie qui utilise la radiation synchrotron, des valeurs de CBF de l'ordre de 130 mL/min/100 mL. Cette valeur correspond, dans notre situation à une différence de pression imposée supérieure à 100 mmHg.

En plus de la valeur intrinsèque de CBF, notre méthodologie permet d'analyser le débit de perfusion à différentes échelles. Nous rapportons sur la figure 5.22, les débits de perfusion totals ainsi que directionnels (dans les trois directions de l'espace, où Z représente la verticale de l'échantillon) évalués à partir des simulations menées en utilisant les modèles proposées par Pries & Secomb (2005).
Ces débits de perfusion sont calculés sur des boîtes de différentes tailles. La plus grande correspond au plus grand parallélépipède inclus dans l'échantillon initial de forme cylindrique. Ensuite, huit boîtes en sont extraites en divisant chacune des directions par deux. Enfin, les deux tailles de boîtes suivantes représentent un échantillonage de 64 et 512 boîtes. Les représentations bi-logarithmiques mettent en évidence le comportement en loi de puissance du débit en fonction de la taille des boîtes. En ce qui concerne le débit de perfusion total (figure 5.22a), la loi de puissance de pente 2 (en pointillés) semble très bien adaptée à la description de ce comportement pour le débit de perfusion total. Ce constat est différent du comportement attendu avec une pente 3 associée à une proportionnalité avec le volume usuellement supposée. Cette observation nous amène à envisager une normalisation différente du débit de perfusion. Plutôt que d'être rapporté à un volume, il semble plus adéquat de le rapporter à une surface (un volume à la puissance 2/3).
La figure 5.23 représente le débit de perfusion rapporté à la surface. Nous pouvons alors observer que le débit de perfusion surfacique est en moyenne constant pour les différentes boîtes. Un test t de Student confirme que le débit ainsi normalisé

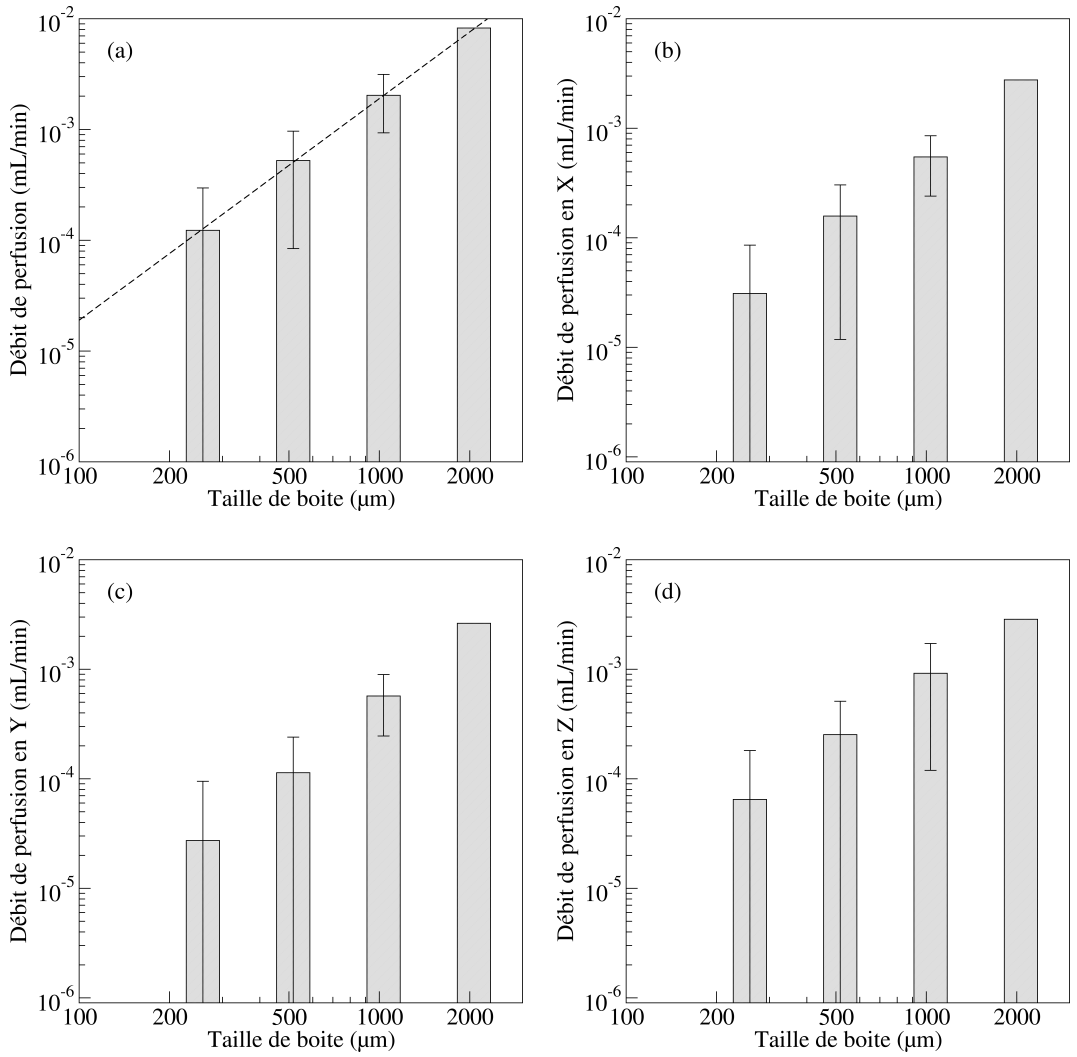

FIG. 5.22 – Évaluation des débits de perfusion sur l'échantillon M23 pour les modèles Pries & Secomb (2005) et différentes tailles de boîtes définies par leur longueur caractéristique de 0.25 à 2 mm. Le débit de perfusion est évalué (a) de manière globale, puis dans chacune des trois directions, (b) et (c) dans les directions transverses et (d) dans la direction verticale Z, celle des structures pénétrantes. Une loi exponentielle de pente 2 est représentée sur le graphe (a).

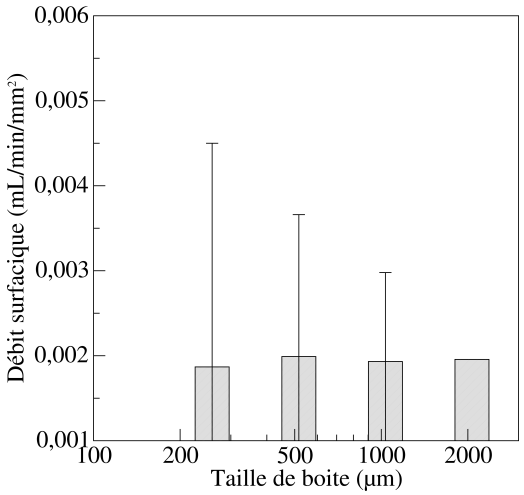

Fig. 5.23 – Moyennes et écart-types du débit de perfusion rapporté à une surface en fonction de la taille de boîte.

ne dépend plus de la taille des volumes considéréscar il n'y a pas de différences significativesentre les différentes classes de la figure 5.23. De fait, cette grandeur semble mieux adaptée à la description de l'approvisionnement sanguin car elle est indépendante de l'échelle de la mesure. L'interprétation de ce résultat peut être comprise si l'on réalise que celui-ci résulte de la somme de tous les débits entrants dans le volume par sa surface. Ainsi, si l'on somme une des contributions relativement homogènes sur une surface, la quantité obtenue doit être proportionnelle à la surface. Bien que simple, ce résultat pourrait avoir une certaine importance. C'est possiblement un élément clé dans la comparaison des mesures de CBF obtenues par différentes techniques qui présentent de très grande différences (comme par exemple entre les références citées précédemment). Les graphiques de débit de perfusion calculé dans les trois directions d'espace (figures 5.22b, c et d) montrent également un comportement en loi de puissance similaire mais légèrement différent d'une direction à l'autre. Ces directions sont comparées par taille de boîte sur le figure 5.24.

La prépondérance du débit dans la direction verticale a été analysée statistiquement par un test t de Student. pour les plus petites tailles boîtes : entre les directions Y et Z pour une boîte de 500 µm (figure 5.24b), entre X et Z, comme Y et Z pour une boîte de longueur caractéristique de 250 µm (figure 5.24c). Ces considérations permettent d'établir que le débit de perfusion cérébral est isotrope à grande échelle. Il présente une importante anisotropie aux plus petites échelles, et ceci à cause des structures perforantes plus importantes.

Ces observations des débits de perfusion, à différentes échelles ou dans les différentes directions, mettent en avant des comportements intéressants qui semblent relativement robustes.

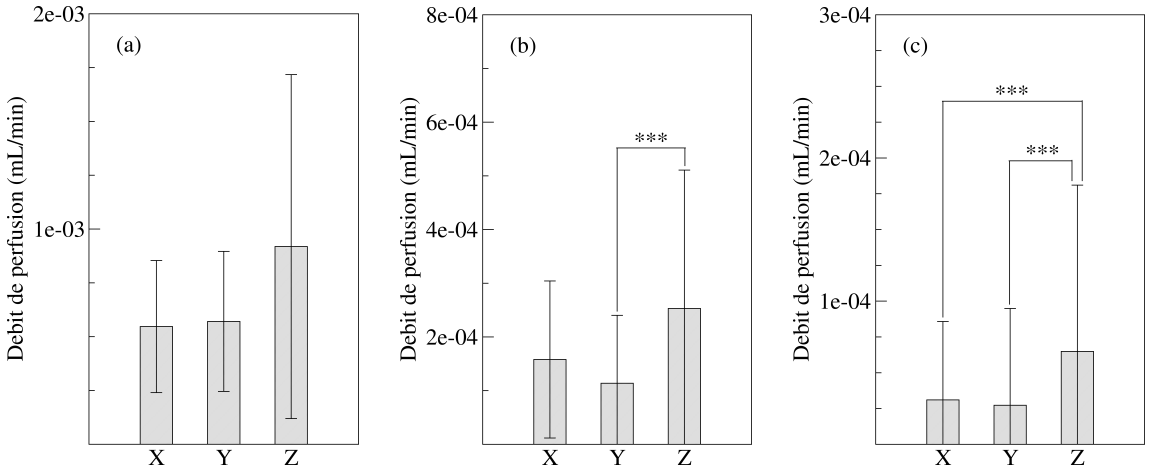

FIG. 5.24 – Comparaison des débits de perfusion dans les trois directions de l'espace à taille de boîte fixée : (a) 1000 µm, (b) 500 µm et (c) 250 µm. Les différences statistiques significatives sont mentionnées par *** pour lequel $p < 0.00016$.

5.5 Conclusions

Le réseau micro-vasculaire dans sa version vectorisée nécessite des pré-traitements qui permettent la simulation des écoulements sanguins. Nous observons, comme attendu, que la description précise de la forme des vaisseaux vasculaires est importante dans l'évaluation de l'écoulement ce qui représente de fait un point fort de la méthodologie utilisée. Les comparaisons (originales) faites en utilisant les différents modèles décrivant la viscosité non-newtonienne du sang ainsi que le phénomène de séparation de phase, permettent d'aboutir à plusieurs conclusions :

a. Tout d'abord, malgré les différences de comportement de ces modèles, les écoulements et les distributions des grandeurs en jeu sont ressemblants, et traduisent des comportements similaires. Ceci nous conforte dans la fiabilité de nos observations.

b. Le principal facteur, modulant les différences observées, est relatif au choix du modèle de viscosité. Il est responsable des forts écarts observés par comparaison, que ce soit sur la pression, la conductance ou le débit.

c. La séparation de phase, qui est un phénomène physiologique important notamment pour le transport d'oxygène, n'influe que modérément sur l'écoulement. Négliger ce phénomène si l'on s'intéresse seulement à l'écoulement est d'autant plus intéressant que sa prise en compte est coûteuse.

d. Enfin, la connaissance précise de la géométrie est un atout de l'approche, mais il semble que ce soit l'hétérogénéité topologique du réseau vasculaire qui soit l'élément prédominant dans la structuration de l'écoulement.

L'autre enjeu majeur de cette approche, utilisée sur les réseaux micro-vasculaires cérébraux, est le fait qu'elle donne accès à des grandeurs macroscopiques intrinsèques.

Ceci nous a notamment permis de mettre en évidence les caractéristiques du débit de perfusion à différentes échelles et dans les différentes directions. Nous avons ainsi mis en évidence une dépendance surfacique du débit de perfusion cérébral qui pourrait la normalisation usuellement utilisée pour le CBF. Ce dernier point méritera à l'avenir un approfondissement par rapport aux données de la littérature.

De plus, cette approche laisse entrevoir un très grand nombre de possibilités pour les études de situation physiologiques normales (évaluations des territoires vasculaires par exemple) ainsi que celles de différentes situations pathologiques comme les occlusions (*cf.* chapitre suivant).

Bibliographie

Adam, J.-F., Elleaume, H., Le Duc, G., Corde, S., Charvet, A.-M., Troprès, I., Le Bas, J.-F. & Estève, F. 2003 Absolute cerebral blood volume and blood flow measurements based on synchrotron radiation quantitative computed tomography. *J. Cerebr. Blood F. Met.* **23**, 499–512.

Boas, D. A., Jones, S. R., Devor, A., Huppert, T. J. & Dale, A. M. 2008 A vascular anatomical network model of the spatio-temporal response to brain activation. *Neuroimage* **40**, 1116–1129.

Cenic, A., Nabavi, D. G., Craen, R. A., Gelb, A. W. & Lee, T.-Y. 1999 Dynamic CT measurements of cerebral blood flow : a validation study. *Am. J. Neuroradiol.* **20**, 63–73.

Dellimore, J. W., Dunlop, M. J. & Canham, P. B. 1983 Ratio of cells and plasma in blood flowing past branches in small plastic channels. *Am. J. Physiol.-Heart C.* **244**, 635–643.

Duvernoy, H. M. 1999 *The human brain. Surface, blood supply and three-dimensional sectional anatomty*. Springer.

Duvernoy, H. M., Delon, S. & Vannson, J. L. 1981 Cortical blood vessels of the human brain. *Brain Res. Bull.* **7**, 519–579.

Farachi, F. M. & Heistad, D. D. 1990 Regulation of large arteries and cerebral microvascular pressure. *Circ. Res.* **66**, 8–17.

Gobbel, G. T., Cann, C. E., Iwamoto, H. S. & Fike, J. R. 1999 Measurement of regional cerebral blood flow in the dog using ultrafast computed tomography. experimental validation. *Stroke* **22**, 772–779.

Kiani, M. F. & Hudetz, A. G. 1991 A semi-empirical model of apparent blood viscosity as a function of vessel diameter and discharge hematocrit. *Biorheology* **28**, 65–73.

Lipowsky, H. H. 2005 Microvascular rheology and hemodynamics. *Microcirculation* **12**, 5–15.

Popel, A. S. & Johnson, P. C. 2005 Microcirculation and hemorheology. *Annu. Rev. Fluid Mech.* **37**, 43–69.

Pries, A. R., Schonfeld, D., Gaehtgens, P., Kiani, M. F. & Cokelet, G. R. 1996 Relationship between structural and hemodynamic heterogeneity in microvascular networks. *Am. J. Physiol.-Heart C.* **270**, 545–553.

Pries, A. R. & Secomb, T. W. 2005 Microvascular blood viscosity in vivo and the endothelial surface layer. *Am. J. Physiol.-Heart C.* **289**, 2657–2664.

Pries, A. R., Secomb, T. W. & Gaehtgens, P. 1995 Structure and hemodynamics of microvascular networks : heterogeneity and correlations. *Am. J. Physiol.-Heart C.* **269**, 1713–1722.

Pries, A. R., Secomb, T. W. & Gaehtgens, P. 1998 Structural adaptation and stability of microvascular networks : theory and simulations. *Am. J. Physiol.-Heart C.* **275**, 826–834.

Pries, A. R., Secomb, T. W., Gaehtgens, P. & Gross, J. F. 1990 Blood flow in microvascular networks - experiments and simulation. *Circ. Res.* **67**, 826–834.

Pries, A. R., Secomb, T. W., Gessner, T., Sperandio, M. B., Gross, J. F. & Gaehtgens, P. 1994 Resistance to blood flow in microvessels *in vivo*. *Circ. Res.* **75**, 904–915.

Reichold, J., Stampanoni, M., Keller, A. L., Buck, A., Jenny, P. & Weber, B. 2009 Vascular graph model to simulate the cerebral blood flow in realistic vascular networks. *J. Cerebr. Blood F. Met.* **29**, 1429–1443.

Risser, L., Plouraboué, F., Cloetens, P. & Fonta, C. 2009 A 3D investigation shows that angiogenesis in primate cerebral cortex mainly occurs at capillary level. *Int. J. Dev. Neurosci.* **27**, 185–196.

Stromberg, D. D. & Fox, J. R. 1972 Pressures in the pial arterial microcirculation of the cat during changes in systemic arterial blood pressure. *Circ. Res.* **31**, 229–239.

Tamaki, K & Heistad, D. D. 1986 Response of cerebral arteries to sympathetic stimulation during acute hypertension. *Hypertension* **8**, 911–917.

Zagzoule, M. & Marc-Vergnes, J.-P. 1986 A global mathematical model of the cerebral circulation in man. *J. Biomech.* **19** (12), 1015–1022.

Zweifach, B. W. & Lipowsky, H. H. 1977 Quantitative studies of microcirculatory and function III. *Circ. Res.* **341**, 380–390.

Chapitre 6

Écoulements pathologiques & Territoires vasculaires

Ce chapitre présente différents résultats préliminaires relatifs à plusieurs situations pathologiques telles qu'un hématocrite anormal en section 6.1 ou la présence d'une occlusion partielle ou totale des artérioles pénétrantes en section 6.3. Comme nous l'avions annoncé dans l'introduction, les notions développées dans ce chapitre ont en partie pour but une meilleure compréhension de la suppléance vasculaire suite à un micro-accident cérébral dont nous pouvons quantifier l'impact à partir de simulations numériques. Pour traiter ce dernier point, nous présentons en sections 6.2.2 et 6.2.3 deux façons distinctes d'évaluer les territoires vasculaires associés aux artères perforantes. Nous établissons ainsi différents résultats quantitatifs statistiques sur la répartition, l'amplitude, et l'étendue de ces territoires.

6.1 Variations d'hématocrite systémique

Nous avons utilisé jusqu'ici une valeur d'hématocrite de 45 % qui correspond à la valeur la plus communément admise dans la littérature comme valeur physiologique de référence. Nous pouvons cependant mentionner que la gamme physiologique s'étend largement autour de cette valeur entre 37 et 52 %, notamment du fait d'une différence entre hommes et femmes. Nous avons précédemment mentionné que l'impact de la viscosité est relativement modéré pour les modèles de viscosité *in vitro*, ce qui n'est plus le cas pour les modèles *in vivo*. De plus, certaines situations pathologiques peuvent engendrer des valeurs d'hématocrite au-delà de cette gamme, produisant des perturbations significatives de l'écoulement.

Les hémopathies affectent la production du sang ainsi que des cellules sanguines, ou encore la production d'hémoglobine, responsable du transport d'oxygène et d'autres

protéines sanguines. Ces pathologies sont très nombreuses, et peuvent affecter un seul ou plusieurs constituants simultanément. Celles qui induisent un effet significatif sur la viscosité sanguine sont celles qui touchent principalement les globules rouges. Nous évoquons ici de manière non exhaustive les hémopathies pouvant affecter le taux d'hématocrite.

La drépanocytose est une altération de l'hémoglobine, qui induit une déformation importante de la structure des globules rouges pouvant provoquer une augmentation de la viscosité jusqu'à la création de thromboses. D'autres modifications constitutives du sang se produisent dans les anémies qui peuvent prendre diverses formes, et notamment une réduction de la concentration de globules rouges. La leucémie est une autre maladie qui induit une réduction du nombre de globules rouges, du fait d'une production excessive de globules blancs. Au contraire, les polyglobulies se caractérisent par une production anormale du nombre d'érythrocytes induisant une augmentation de la viscosité. Ces pathologies sanguines sont très graves et peuvent engendrer d'importantes séquelles. Elles sont complexes, et bien que leurs effets ne se limitent pas à une perturbation de l'écoulement dans les réseaux micro-vasculaires, il est cependant intéressant de pouvoir évaluer l'influence de ces valeurs pathologiques de viscosité.

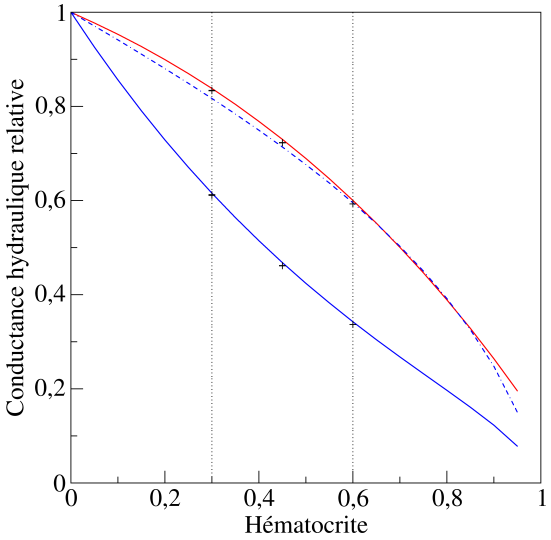

FIG. 6.1 – Représentation de la conductance hydraulique équivalente du réseau pour différents modèles de viscosité : en rouge le modèle *in vitro* de Kiani & Hudetz (1991), en trait mixte bleu le modèle *in vitro* de Pries *et al.* (1994) et en trait plein bleu le modèle *in vivo* de Pries & Secomb (2005). Les croix représentent les valeurs de la conductance hydraulique obtenues en utilisant les modèles de séparation de phases de Dellimore *et al.* (1983) et Pries & Secomb (2005). Les traits verticaux pointillés indiquent les limites physiologiques.

Nous rapportons dans cette section les observations de l'influence des variations

d'hématocrite d'entrée sur l'écoulement dans le réseau micro-vasculaire. La figure 6.1 représente la conductance hydraulique équivalente, c'est-à-dire la conductance hydraulique normée par la conductance hydraulique d'un écoulement de plasma, en fonction du taux d'hématocrite d'entrée selon les relations

$$C = \frac{Q_{perfusion}}{\Delta p_{imposé}} \quad \text{et} \quad C_{eq} = \frac{C}{C_{plasma}} \,. \tag{6.1}$$

Comme attendu, les modèles de viscosité *in vitro* renvoient des valeurs de conductance équivalente relativement proches car ils ont des comportements similaires sur la gamme de diamètres en jeu (*cf.* chapitre 2, section 2.3.3). Ce comportement est bien différent de celui du modèle de viscosité *in vivo*, qui engendre une plus grande résistance à l'écoulement. Les valeurs de conductance équivalentes prenant en compte le phénomène de séparation de phase sont également rapportées (croix ponctuelles sur la figure 6.1) et sont proches des valeurs de conductance obtenues en négligeant ce phénomène. Nous pouvons mentionner que pour les plus grandes valeurs d'hématocrite d'entrée, les modèles *in vitro* associés au modèle de séparation de phase ne convergent pas. Cependant, ces observations vont dans le sens des conclusions du chapitre précédent, qui ont permis de mettre en exergue l'importance cruciale du choix du modèle de viscosité et l'impact relativement mineur de la séparation de phase sur la distribution de l'écoulement. De plus, cette représentation est intéressante pour être comparée à des grandeurs macroscopiques mesurées.

Les histogrammes comparés de pression, hématocrite et débit, sont rapportés sur la figure 6.2 pour des valeurs pathologiques d'hématocrite d'entrée de 30 et 60 % en utilisant les modèles de viscosité et de séparation de phase de Pries & Secomb (2005). L'histogramme de pression (figure 6.2a) montre que l'hématocrite d'entrée n'affecte que très peu cette distribution. La principale différence est observée sur les distributions d'hématocrite (figure 6.2b) qui sont chacune centrée sur la valeur d'entrée associée. Cependant, ces distributions ont toutes une allure similaire, indiquant une simple translation de la distribution précédente. Ce déplacement affecte principalement le nombre de segments ayant un hématocrite très faible, qui diminue lorsque l'hématocrite systémique augmente, ce qui semble logique. En ce qui concerne les distributions de débit, les effets de ces variations de l'hématocrite d'entrée sont faibles et restent ici difficile à commenter du fait de la prise en compte de la séparation de phase qui impacte modérément sur les distributions.

Bien que les différents modèles phénoménologiques utilisés ne tiennent pas compte des effets complexes qui peuvent intervenir pour ces taux d'hématocrite non standards, tel que l' agrégation entre globules qui apparaît pour les plus forts hématocrites, l'approche réseau permet de donner des informations quantitatives sur les diverses distributions pour des valeurs précises d'hématocrites d'entrée.

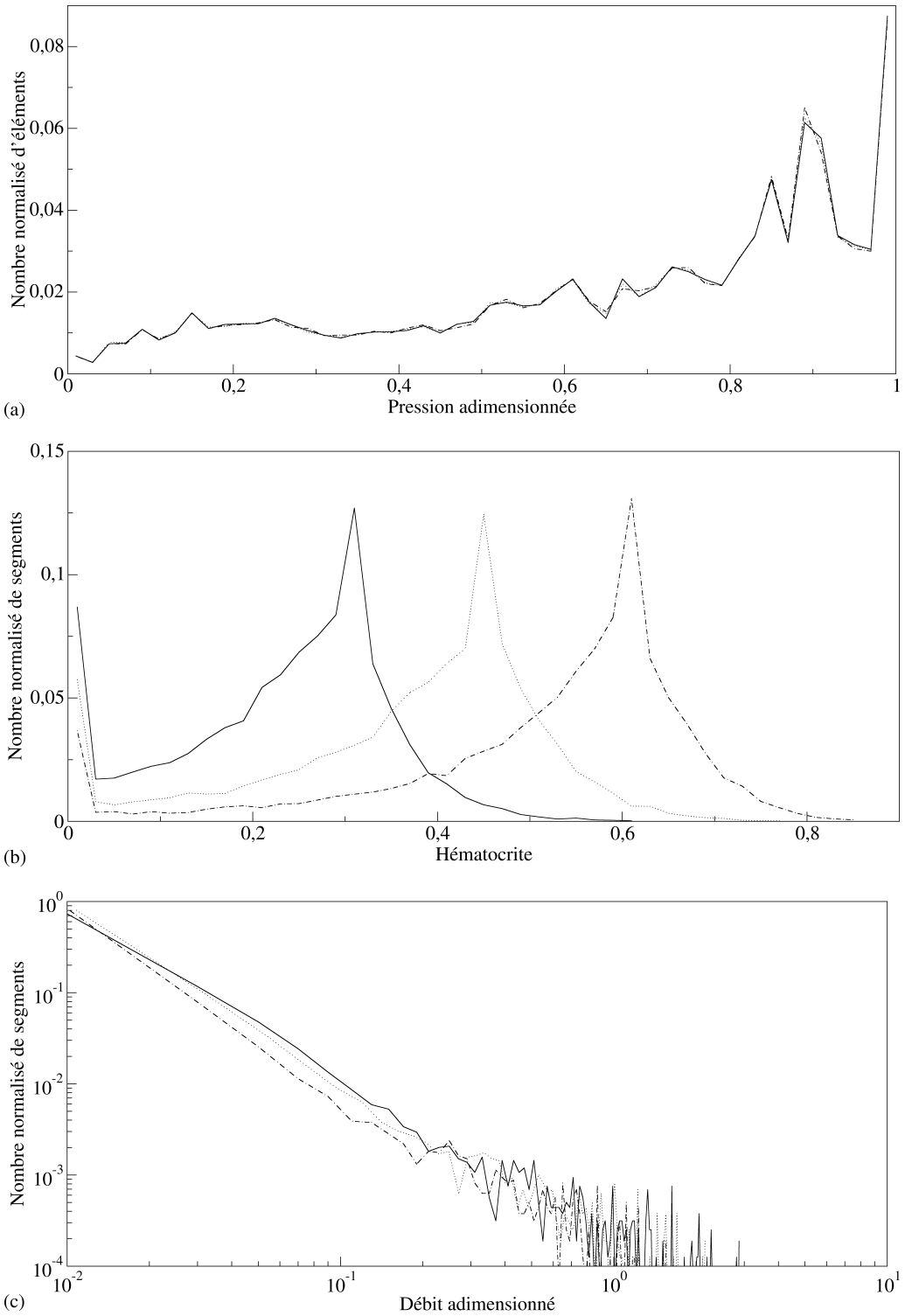

FIG. 6.2 – Histogramme (a) des pressions, (b) des hématocrites et (c) des débits sur l'échantillon M23 pour des conditions aux limites Dirichlet/Neumann, les modèles de viscosité et de séparation de phase proposés par Pries & Secomb (2005) et différents hématocrites d'entrée : $H_D = 0.30$ en traits pleins, $H_D = 0.45$ en pointillés et $H_D = 0.6$ en traits mixtes.

6.2 Évaluation des territoires vasculaires

6.2.1 Présentation

L'analyse de graphes fonctionnels est un enjeu récent en biologie (plus précisément en bio-informatique) permettant de relier des unités fonctionnelles de ces graphes à des unités physiologiques. C'est notamment un outil utilisé pour évaluer la régulation d'un gène ou encore pour l'identification du rôle d'une protéine (Guimerà *et al.*, 2007). Dans le contexte des réseaux micro-vasculaires qui peuvent être vus comme des graphes, cette analyse consiste à extraire des sous-parties du graphe initial qui décrit les connectivités des différents éléments le constituant. Autrement dit, le graphe peut être relié à sa fonctionnalité en pondérant, par exemple, chaque segment par sa conductance hydraulique.

Il existe de nombreuses méthodes qui permettent de partitionner un graphe. Elles consistent souvent à minimiser une fonctionnelle appelée modularité. Le coût des algorithmes de partitionnement peut être très important et représente une limitation pour l'analyse de réseaux aussi importants que ceux dont nous disposons. Dans ses travaux de thèse, L. Risser (2007) a adapté un algorithme existant, permettant de maximiser le coefficient de modularité qui optimise de proche en proche le partitionnement, pour un graphe pondéré non orienté où les segments vasculaires sont pondérés par leur conductance hydraulique. Cette approche a notamment permis d'analyser la distribution des tailles des territoires vasculaires qui exhibent une distribution de Poisson exponentielle. Cette approche permet également de montrer que les territoires vasculaires intéressants sont effectivement associés aux artères et veines perforantes indépendamment de toute notion de conditions aux limites d'écoulements imposées sur ces structures.

Les deux approches que nous proposons ici sont complémentaires de celle précédemment proposée par Risser (2007). Elles utilisent dans la définition des territoires des informations hydrodynamiques beaucoup plus précises car elles sont fondées sur la nature de l'écoulement lui-même. Elles font donc suite au calcul d'écoulement décrit au chapitre précédent. D'un point de vue algorithmique, elles sont plus simples que celle évoquée précédemment car elles consistent seulement au parcours du graphe à partir des points d'entrée du fluide. Les champs de pression et de débits utilisés ici sont ceux obtenus avec les modèles de viscosité et de séparation de phase de Pries & Secomb (2005). Elles nécessitent cependant d'avoir obtenu des informations réalistes sur les conditions aux limites, la topologie et la forme des vaisseaux qui ne sont pas toujours simples à obtenir sur un tissu donné, mais qui dans le cas du cortex sont accessibles (voir le chapitre précédent). Nous proposons ci-dessous, à partir des écoulements, deux nouvelles notions de territoire que nous appelons les territoires de recouvrement et les territoires de drainage.

6.2.2 Territoires de recouvrement

Cette première méthode consiste à suivre l'écoulement à partir d'un point d'entrée, et à marquer les segments, qui se branchent sur cet arbre lorsque la pression locale au nœud suivant est inférieure à celle du nœud courant. Ceci signifie que l'on suit l'écoulement et que l'on marque de manière incrémentale chaque segment appartenant au territoire drainé par l'écoulement. Lorsque l'on effectue l'opération à partir du premier point d'entrée, il en résulte que tous les segments du territoire sont marqués du nombre un, tandis que les autres n'appartenant pas au territoires sont toujours marqués à zéro. Cette notion est en fait classique dans le domaine de l'hydrologie. La nouveauté que nous introduisons ici consiste à considérer ensuite les différentes sources possibles. On itère ainsi la procédure à partir de tous les points d'entrée associés aux artérioles perforantes. Chaque fois que l'on rencontre un segment, on incrémente son marquage. Ceux qui étaient à zéro passent à un, et ceux qui étaient à un passe à deux, etc. s'ils s'appartiennent au territoire suivant. Le marquage est donc hérité d'une itération à la suivante jusqu'à ce que tous les points d'entrée aient été parcourus de sorte que celui-ci indique le nombre de sources qui draine chaque segment. Ainsi, le segment de sortie d'une bifurcation convergente peut appartenir à plusieurs territoires. Ceci permet d'attribuer à chaque vaisseau un indice de recouvrement qui révèle le nombre de suppléances dans son approvisionnement.

La figure 6.3 permet de visualiser le recouvrement des territoires vasculaires ainsi définis, associés aux quarante artères perforantes de plus large diamètre (supérieur à 30 µm) qui recouvrent 85 % des segments vasculaires formant le réseau. Les artères apparaissent en rouge à la surface supérieure de l'échantillon et représentent le talon d'Achille de l'approvisionnement sanguin. En effet (Nishimura *et al.*, 2006) ont montré que l'occlusion spécifique de ces structures dans le cortex de rat produit des modifications importantes de la structure de l'écoulement ce qui n'est pas le cas au niveau pie-mérien (Schaffer *et al.*, 2006). Notre visualisation met en évidence la distinction entre artères et veines perforantes (les segments qui ne sont pas en rouges à la surface supérieure) ainsi que des points de sorties préférentiels (en bleu clair et foncé). Plus les veines sont foncées plus leur potentiel de drainage est élevé ce qui montre que toutes les veines ne contribuent pas également au retour sanguin et que certaines sont associées à plusieurs artères perforantes. Le nombre de suppléance maximum obtenu au niveaux veineux est de 28, ce qui montre que le drainage est loin d'être limité à des couples artères/veines. Nous pouvons également observer qu'un grand nombre de segments vasculaires situés dans le voisinage des artères perforantes semble avoir un faible indice de recouvrement, ce qui traduit une certaine spécificité du voisinage dans le drainage veineux. Ces zones sont certainement les plus sensibles aux variations de débits, pathologiques ou non.

Les histogrammes de la figure 6.4 donnent la répartition des tailles des territoires observés sur la figure 6.3. Les territoires de faible taille sont bien plus nombreux

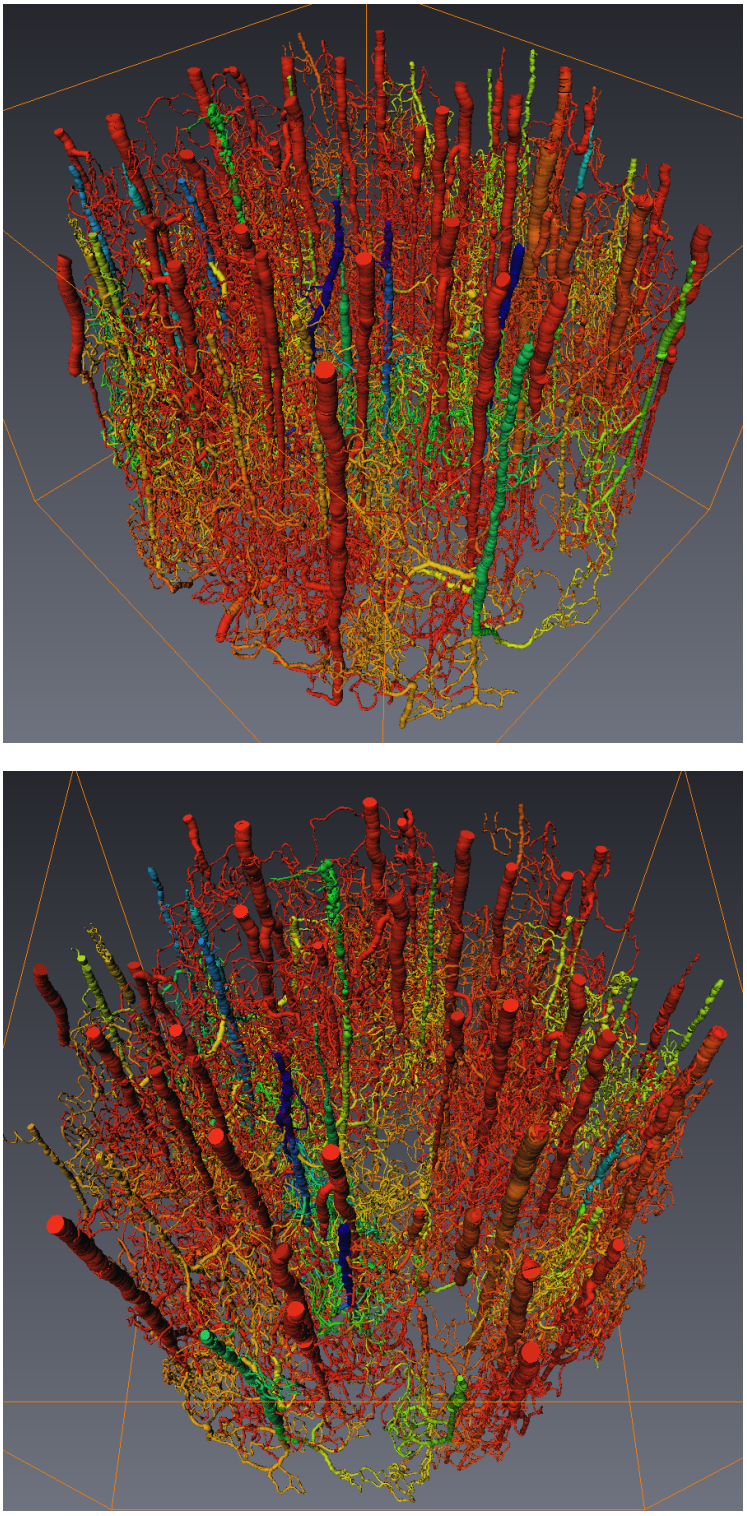

Fig. 6.3 – Visualisation du recouvrement des territoires vasculaires associés aux 40 artères perforantes de plus grand diamètre. La colorisation est relative à l'indice de recouvrement du segment du rouge pour ceux qui ne sont liés que par un seul point d'entrée au bleu foncé pour ceux qui sont reliés au plus grand nombre d'entrées.

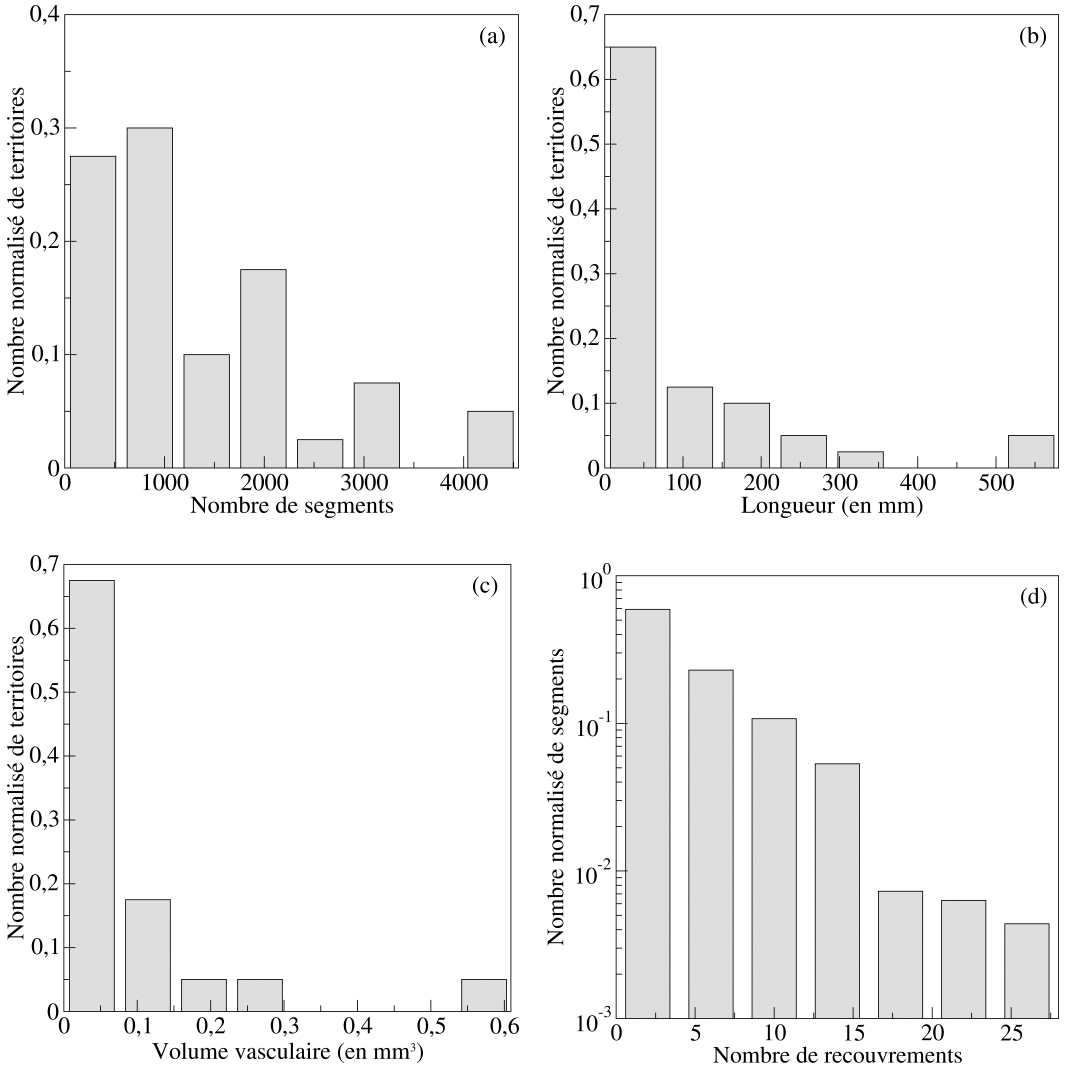

FIG. 6.4 – Histogrammes (a) du nombre de segments, (b) de la longueur, (c) du volume vasculaire et (d) de l'indice de recouvrement, des territoires vasculaires associés aux 40 artères perforantes principales de l'échantillon.

que les grands territoires (figures 6.3a,b et c), que ce soit en nombre de segments, en longueur ou en volume. Les premières gammes de longueur et de volume vasculaire semblent sur-représentées comparativement aux suivantes. Ceci met en avant un territoire vasculaire type qui pourrait être relié au caractère spécifique de la fonctionnalité de ces artères perforantes. De plus, la figure 6.3d semble indiquer que le nombre de segments diminue exponentiellement avec l'indice de recouvrement. C'est une information intéressante qui corrobore le résultat déjà obtenu dans les travaux de thèse de L. Risser (2007). Cependant, ces observations doivent être soumises à un plus grand nombre d'analyses et d'échantillons pour être étayées plus solidement.

6.2.3 Territoires de drainage

Une autre façon d'évaluer les territoires vasculaires, plus proche de celle proposée par L. Risser (2007), est également développée ici. Elle permet de séparer les territoires associés à chacun des vaisseaux d'entrée. Pour délimiter les territoires vasculaires de manière précise, en plus de la connaissance du sens l'écoulement, nous utilisons les valeurs de débits. Le débit permet notamment de dire à quel territoire père appartient le segment de sortie d'une bifurcation convergente. Le critère utilisé permet de classer ce segment de sortie dans le même territoire vasculaire que celui des segments père qui a plus fort débit. Ainsi, dans cette nouvelle déinition du territoire, chaque segment vasculaire n'appartient qu'à un seul territoire vasculaire.

La figure 6.5 représente les territoires vasculaires, toujours associés aux 40 artères perforantes majeures de notre échantillon de référence, en utilisant cette seconde classification. Cette représentation utilise une couleur distincte pour chaque territoire. Elle permet de visualiser les zones tissulaires associées à chaque artériole perforante et de mettre en évidence des couples artère/veines préférentiels. La figure 6.6 rapporte les histogrammes du nombre de segments, de longueur et de volume vasculaire des territoires obtenus en utilisant cette seconde approche. La tendance observée précédemment, montrant une prépondérance des plus petits territoires vasculaires, semble moins importante ici même si elle subsiste toujours.

Les deux approches proposées ici sont complémentaires car elles donnent accès à des informations distinctes sur les territoires vasculaires. De plus, elles complètent les informations obtenues par la méthode proposée par L. Risser (2007) car elles utilisent la connaissance de l'écoulement. Cependant, les résultats obtenus demandent à être étayés par un plus grand échantillonage.

6.3 Variations des diamètres artériels

Comme nous l'avons mentionné au chapitre 1, les variations de diamètres vasculaires peuvent être associées à la fois au phénomène de régulation, mettant en jeu

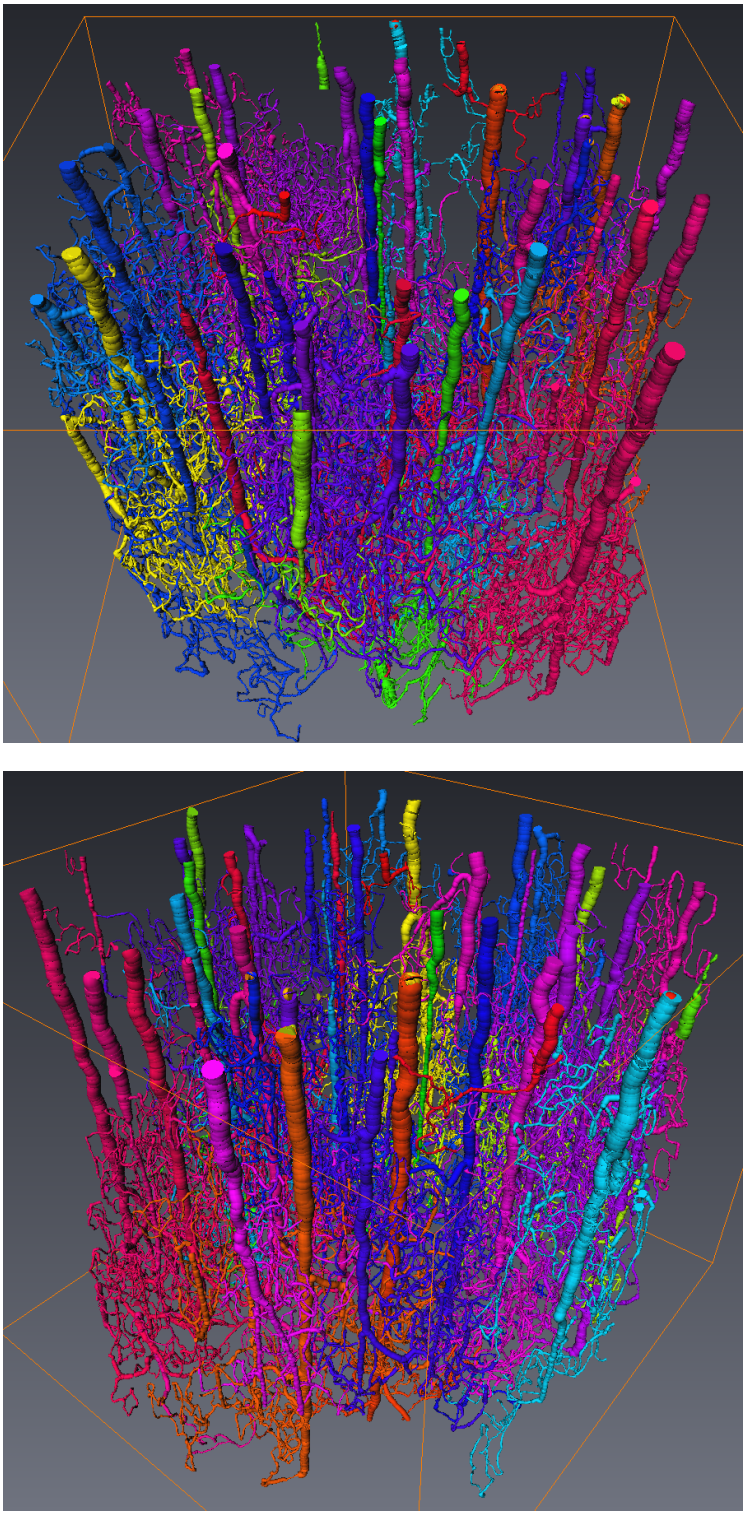

Fig. 6.5 – Visualisation des territoires vasculaires distincts associés aux 40 artères perforantes de plus grand diamètre, en utilisant le débit comme critère d'appartenance. La colorisation est uniforme sur un même territoire vasculaire.

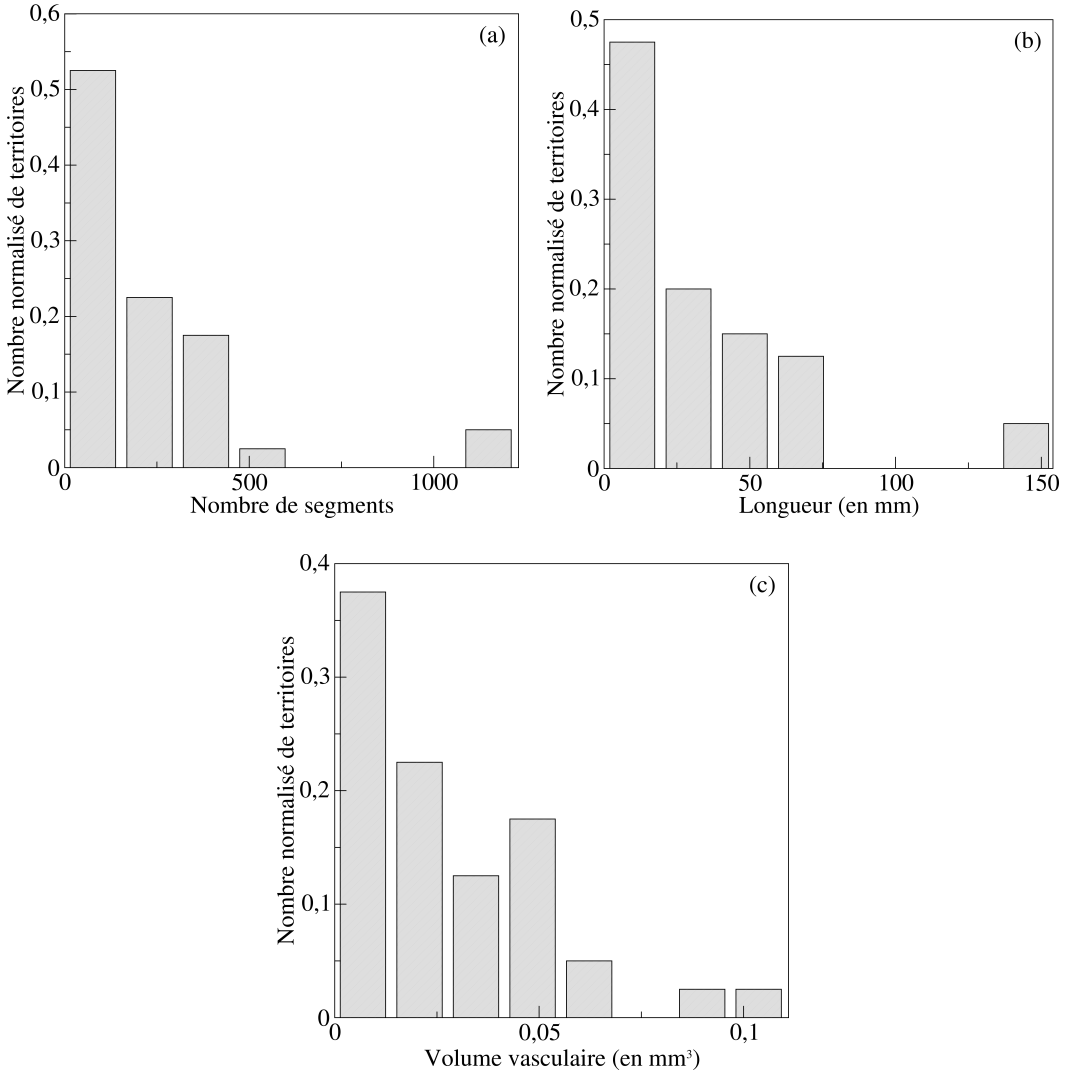

FIG. 6.6 – Histogrammes (a) du nombre de segments, (b) de la longueur et (c) du volume vasculaire, des territoires vasculaires, associés aux 40 artères perforantes majeures de l'échantillon de référence, et obtenus en utilisant un critère supplémentaire sur le débit.

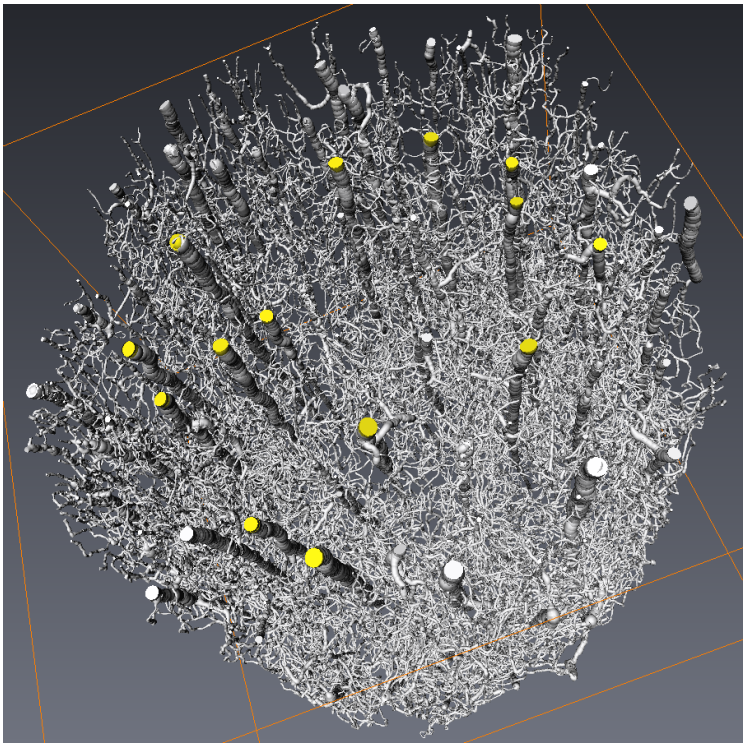

Fig. 6.7 – Visualisation des 14 occlusions générées indépendamment (en jaune) sur les principales artères perforantes dans la partie la plus centrale de l'échantillon (vue de dessus).

des vasoconstrictions et des vasodilatations relatives à une modulation de l'approvisionnement sanguin, et également la cause de pathologies graves lorsqu'elles ne sont pas contrôlées. Dans cette section, nous abordons ce second point en simulant des occlusions pathologiques totales ou partielles, et en observant leurs impacts sur l'écoulement de manières générale et locale. L'écoulement, qui doit être recalculé pour chacune des modifications du réseau, est ici évalué sans prendre en compte le phénomène séparation de phase pour une question de temps de calcul et en utilisant le modèle de viscosité *in vivo* de Pries & Secomb (2005). Nous avons largement analysé et validé cette approximation dans le chapitre précédent. La figure 6.7 permet de visualiser les points d'entrées artériels sélectionnés à la surface supérieure de l'échantillon où sont créés les occlusions séparément. Le principal critère de sélection est de ne pas retenir les artères perforantes se trouvant à la périphérie de l'échantillon de manière à éviter les effets de bords sur la redistribution de l'écoulement. De plus, les occlusions ne sont imposées que sur les artères de plus de 30 µm qui représentent des points d'entrée cruciaux. Enfin, les occlusions générées sont effectuées sur une distance de 20 µm de longueur vasculaire à partir du point d'entrée à la surface supérieure.

Afin d'évaluer l'impact d'une occlusion, partielle ou totale, nous évaluons la différence relative sur chaque segment, entre les distributions de débits normale et perturbée. Cette quantité est évaluée par la relation suivante

$$D_{rq} = \frac{q_{après} - q_{avant}}{q_{avant}} \,. \tag{6.2}$$

6.3.1 Occlusions totales

Nous nous intéressons dans un premier temps à la situation pathologique la plus dangereuse. Nous simulons ici l'équivalent de l'expérience menée *in vivo* par Nishimura *et al.* (2006) qui ont observé que les artères perforantes sont les goulots d'étranglement de l'approvisionnement sanguin, en y formant des occlusions totales artificielles. Pour ce faire, nous imposons une diminution du diamètre de 99.9 % sur 20 µm de longueur vasculaire. La quantité définie par la relation 6.2, et évaluée sur l'ensemble des segments du réseau, est rapporté sur la figure 6.8a. Nous utilisons une représentation semi-logarithmique car les diminutions comme les augmentations de moins de 20 % sont bien plus représentées que les autres variations plus importantes. Il est important de spécifier que les segments ne subissant aucune variation de débit sont ici classés dans la première plage positive. Moins de 1 % des segments vasculaires subissent une perte de débit quasi-totale et environ 1 % voient leur débit très largement augmenté.

A l'échelle du réseau, les perturbations induites semblent relativement modérées mais elles sont plus importantes sur le territoire initial alimenté par l'artériole. Nous utilisons ici l'évaluation des territoires évoquée en 6.2.2. La figure 6.8b, qui permet

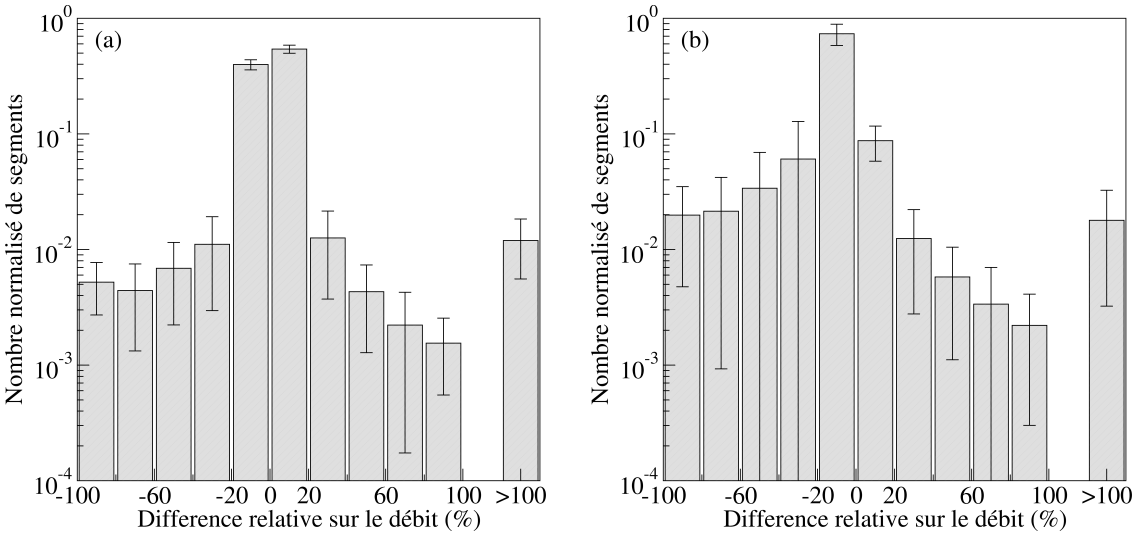

FIG. 6.8 – Impact d'une occlusion totale (a) sur le réseau complet et (b) sur le territoire initial associé à l'artère perforante occluse. Valeurs moyennes et écart-types du nombre de segments subissant des modifications de débit.

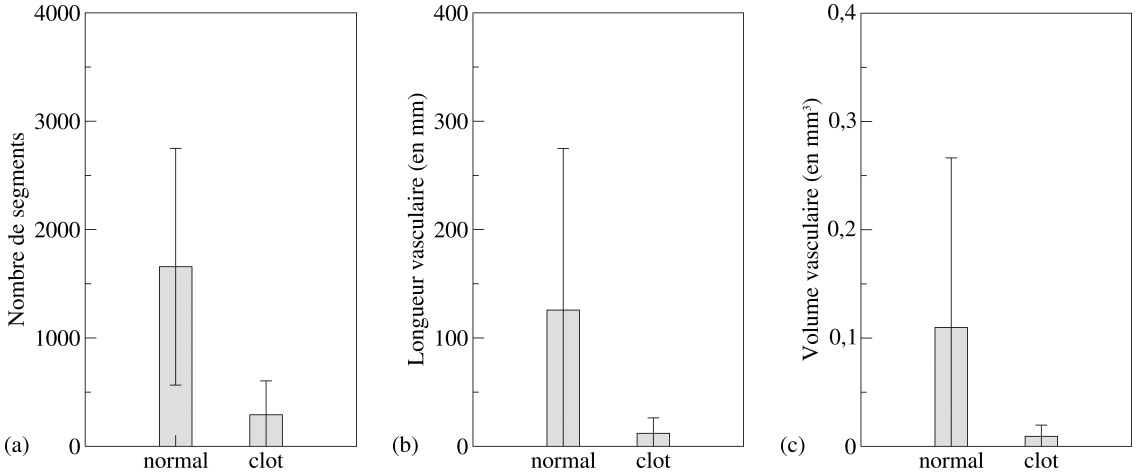

FIG. 6.9 – Comparaison (a) du nombre de segments, (b) de la longueur et (c) du volume vasculaire des territoires vasculaires évalués sur un même segment d'entrée avant et après occlusion quasi-totale.

d'évaluer les variations induites sur le territoire initial, montrent que les diminutions de débits sont relativement prépondérantes. Parallèlement les augmentations de débits, qui sont associées à la suppléance, sont donc moins nombreuses. Un autre point intéressant est l'évaluation du nouveau territoire vasculaire associé à l'artère ayant subit une occlusion, et sa comparaison avec la situation initiale (figure 6.9). Nous observons, comme attendu, une diminution très importante de ce territoire que ce soit en nombre de segments, en longueur et en volume vasculaire. Ceci montre bien que toutes fonctionnalités et spécificités de l'artère sont remises en cause lors d'une occlusion totale. Le territoire initialement dépendant d'une structure spécifique, n'est plus alimenté que très partiellement.

6.3.2 Occlusions partielles

De manière analogue aux observations faites pour des occlusions totales, nous avons également évalué l'impact d'une occlusion à 50 % du diamètre artériel. Cette perturbation qui génère des modifications de débit différentes pour chacune des artères perforantes, se rapproche d'un phénomène de régulation. Les histogrammes des variations de débit illustrés sur la figure 6.10 montrent que ce type d'occlusion induit très majoritairement de faibles variations de débits, que ce soit sur le réseau total ou sur le territoire initialement associé à l'artère occluse. Sur ce dernier, les diminutions de débits, plus nombreuses que les augmentations, mettent en évidence une probable diminution de l'apport sanguin. Cependant, les territoires vasculaires alimentés semblent équivalents avant et après occlusion, comme le montrent les comparaisons rapportées sur la figure 6.11. Ce type d'occlusion partielle ne semble pas induire de modification radicale dans l'approvisionnement sanguin bien qu'il modifie quantitativement les débits.

Ces résultats préliminaires nécessitent bien évidemment un plus grand échantillonage ainsi que la simulation d'un plus grand nombre de situations. Néanmoins, les premières observations sur l'impact des occlusions vont dans le sens des résultats expérimentaux précédemment obtenus dans la littérature. Par ailleurs, la méthodologie proposée dans cette section permet à l'avenir de fournir des informations précieuses sur les modulations de l'écoulement induites dans le réseau. En conclusion, les outils de simulation d'écoulement que nous avons développé permettent de quantifier précisément les notions de suppléance et de robustesse de la structure micro-vasculaire cérébrale. Nous proposons deux approches complémentaires pour quantifier ces territoires dont nous avons obtenu la distribution statistique. La comparaison entre occlusions partielles et totales a aussi permis de mettre en évidence les différences entre les territoires évalués après des variations relativement importantes de diamètres des artères perforantes. Ces premiers résultats illustrent la richesse des analyses qui peuvent être effectuées à partir du calcul des écoulements micro-vasculaires.

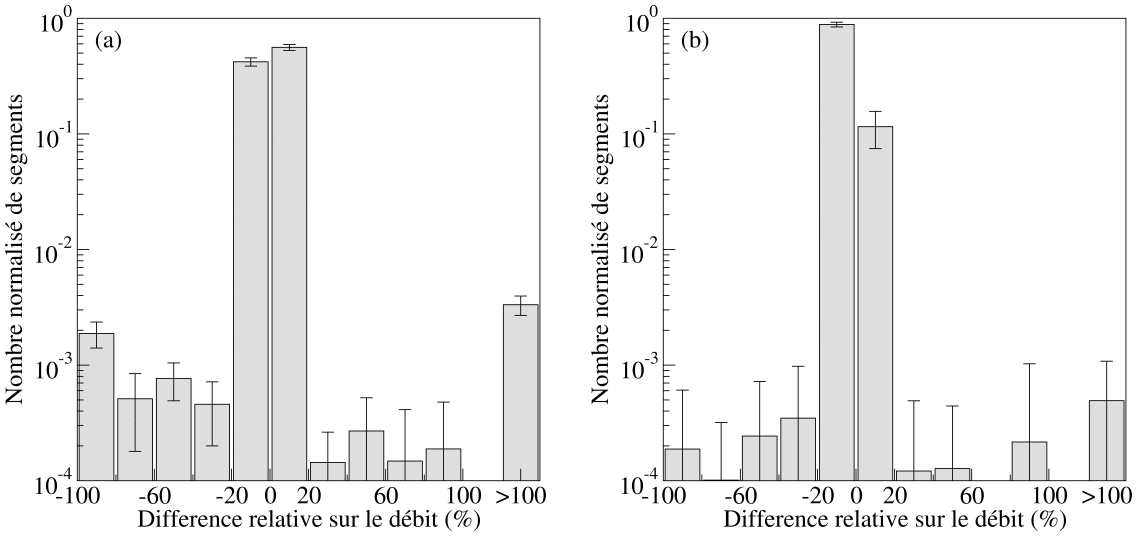

FIG. 6.10 – Impact d'une occlusion partielle (a) sur le réseau complet et (b) sur le territoire initial associé à l'artère perforante occlusse. Valeurs moyennes et écart-types du nombre de segments subissant des modifications de débit.

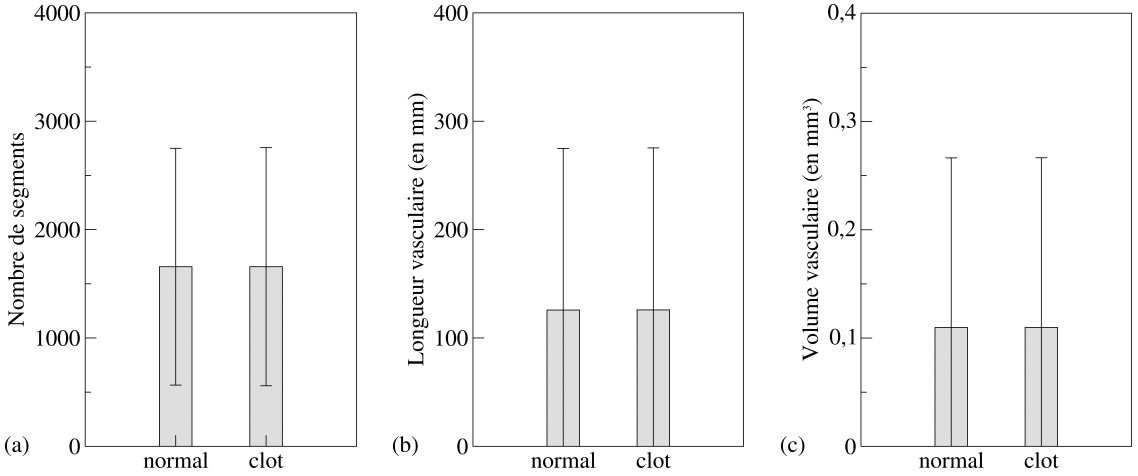

FIG. 6.11 – Comparaison (a) du nombre de segments, (b) de la longueur et (c) du volume vasculaire des territoires vasculaires évaluer sur un même segment d'entrée avant et après occlusion partielle.

Bibliographie

Dellimore, J. W., Dunlop, M. J. & Canham, P. B. 1983 Ratio of cells and plasma in blood flowing past branches in small plastic channels. *Am. J. Physiol.-Heart C.* **244**, 635–643.

Guimerà, R., Sales-Pardo, M. & Amaral, L. A. N. 2007 Classes of complex networks defined by role-to-role connectivity profiles. *Phys. Fluids* **3**, 63–69.

Kiani, M. F. & Hudetz, A. G. 1991 A semi-empirical model of apparent blood viscosity as a function of vessel diameter and discharge hematocrit. *Biorheology* **28**, 65–73.

Nishimura, N., Schaffer, C. B., Friedman, B., Lyden, P. D. & Kleinfeld, D. 2006 Penetrating arterioles are a bottleneck in the perfusion of neocortex. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **104** (1), 365–370.

Pries, A. R. & Secomb, T. W. 2005 Microvascular blood viscosity in vivo and the endothelial surface layer. *Am. J. Physiol.-Heart C.* **289**, 2657–2664.

Pries, A. R., Secomb, T. W., Gessner, T., Sperandio, M. B., Gross, J. F. & Gaehtgens, P. 1994 Resistance to blood flow in microvessels *in vivo*. *Circ. Res.* **75**, 904–915.

Risser, L. 2007 Analyse quantitative du réseau micro-vasculaire intra-cortical. PhD thesis, Université Paul Sabatier, Toulouse, France.

Schaffer, C. B., Friedman, B., Nishimura, N., Schroeder, L. F., Tsai, P. S., Ebner, F. F., Lyden, P. D. & Kleinfeld, D. 2006 Two-photon imaging of cortical surface microvessels reveals a robust redistribution in blood flow after vascular occlusion. *PLoS Biol.* **4** (2), 258–270.

Chapitre 7

Écoulements pulsés confinés

Dans ce chapitre, nous présentons des travaux, distincts de l'étude des écoulements micro-vasculaires, relatifs aux écoulements pulsés confinés. Ces travaux ont été initiés au cours de mon stage de Master 2 Recherche en collaboration avec Alain Bergeon, puis finalisé pendant ma thèse. Nous proposons ici une introduction synthétique à l'étude menée et nous renvoyons le lecteur à l'article en cours de révision rapporté à la fin du chapitre pour une description plus aboutie.

7.1 Introduction

Le point de départ académique de cette étude est le second problème de Stokes qui s'intéresse à l'écoulement induit par une différence de pression oscillante appliquée aux deux extrémités de deux plans parallèles immobiles entre lesquels il est confiné. Ce problème a été étendu à d'autres situations et notamment à des géométries complexes comme des tubes à sections variables (Hall, 1974; Padmanabhan & Pedley, 1987; Ray & Durst, 2004), des tubes élastiques (Wang & Tarbell, 1992), ou encore entre des cylindres coaxiaux (Duck & Smith, 1979). Il a également été étudié dans diverses conditions d'écoulements notamment lorsque le fluide est forcé à très haute fréquence (Selverov & Stone, 2001), dans le cas de parois oscillantes (Yi *et al.*, 2002), ou encore de parois oscillantes et perméables (Waters, 2001). Sous certaines conditions, cet écoulement oscillant présente la spécificité d'engendrer un écoulement secondaire stationnaire, dénommé "steady streaming", lorsqu'il est non parallèle et en particulier lorsqu'il se produit sur une surface courbe ou ondulée induisant des effets inertiels (Hall, 1974; Riley, 2001).

Un champ d'application possible de l'étude théorique proposée correspond aux problématiques liées à l'écoulement du liquide cérébro-spinal (également dénommé liquide céphalo-rachidien) qui se trouve dans l'espace sous-arachnoïdien (*cf.* chapitre 2, fi-

gure 2.1) au niveau des méninges et également autour de la mœlle épinière. Ce liquide permet une protection mécanique contre les chocs et également contre les infections. Dans cette situation, le liquide qui peut être assimilé à un fluide newtonien (essentiellement composé d'eau), est pulsé par l'intermédiaire des artères de plus larges diamètres à la surface du cerveau. Gupta *et al.* (2008) ont récemment proposé une formulation analytique aux écoulements pulsés dans une géométrie annulaire elliptique droite (*i.e.* en l'absence d'effets inertiels) représentative de l'espace sous-arachnoïdien. Dans ses travaux de thèse, Nelissen (2008) a mis expérimentalement en évidence l'importance du "steady streaming" pour ce même type écoulement, notamment lorsqu'un traceur passif est injecté dans l'écoulement. L'approche semi-analytique que nous proposons permet de décrire et estimer les effets inertiels qui viennent enrichir la cinématique de l'écoulement. Notre approche permet également une décomposition des différentes composantes de l'écoulement oscillantes et stationnaire. Cette dérivation est menée pour une gamme précise des paramètres de l'écoulement que sont le nombre de Womersley et le nombre de Reynolds ainsi que pour une classe relativement générale de géométrie. Nous avons cependant illustré ces écoulements sur des géométries particulières avec des calculs numériques explicites. Bien que le type de géométries envisagées soient plus simple que celle rencontrées dans le contexte physiologique des espaces sous-arachnoïdiens, il est important de mentionner que les ordres de grandeurs des différents paramètres en jeu dans l'approche proposée sont compatibles avec la situation biologique.

L'écoulement de "steady streaming" peut également présenter des implications importantes pour le mélange d'un traceur dans une cavité fermée, ce qui intéresse aussi le domaine de la micro-fluidique et plus précisément les micro-mélangeurs. Pour des géométries confinées, le mécanisme de mélange le plus commun (à grand nombre de Péclet) est la dispersion de Taylor (Taylor, 1953; Aris, 1956, 1960). Ce mécanisme résulte de la conjugaison d'une diffusion moléculaire transverse à l'écoulement avec une convection longitudinale. Il est très efficace pour la dispersion longitudinale d'un traceur. La faiblesse du mécanisme de dispersion de Taylor pour le mélange est cependant le faible impact que celui-ci opère sur la dispersion transverse. Ainsi, le mélange est bien plus efficace lorsque les lignes de courant de l'écoulement s'enchevêtrent induisant le phénomène d'advection chaotique (Aref, 2002). Pour des écoulements oscillants non-inertiels et parallèles, seule la diffusion moléculaire peut induire un mélange dans la direction transverse. Ce n'est plus vrai lorsque l'écoulement présente des composantes non-parallèles comme par exemple celui proposé par Stroock *et al.* (2002) qui utilisent le confinement transverse pour générer des recirculations dans un canal confiné en l'absence d'effets inertiels. Une autre possibilité est de considérer des effets faiblement inertiels qui peuvent aussi induire des recirculations transverses de l'écoulement (Assemat, 2008).

7.2 Présentation synthétique

Cette étude est une généralisation de la configuration stationnaire précédemment étudiée par Lo Jacono *et al.* (2005). Le type de géométrie envisagée est représenté sur la figure 7.1. Elle est caractérisée par un faible rapport de forme ϵ entre l'ouverture verticale et l'extension horizontale, ainsi que des variations de surfaces de faibles pentes et de grande longueur d'onde vis-à-vis de l'ouverture verticale. A partir de la formulation adimensionnée des équations de Navier-Stokes pour un fluide incompressible et en utilisant un développement asymptotique adapté selon le petit paramètre ϵRe du problème, il est possible de décrire le problème initial en trois problèmes distincts. Le premier, facile à résoudre, correspond aux équations du second problème de Stokes lubrifié (équations de lubrification). Les deux suivants correspondent à l'écoulement forcé par la correction inertielle associée à l'écoulement lubrifié. Le second problème, stationnaire, est relatif à la composante stationnaire dite de "steady streaming" de ce forçage. Le troisième correspond à la réponse non-linéaire oscillante dont la fréquence de pulsation est double de la fréquence imposée. Pour chacun de ces trois sous-problèmes, les hypothèses de la lubrification nous permettent d'établir de manière analytique la dépendance de la vitesse avec la direction verticale.

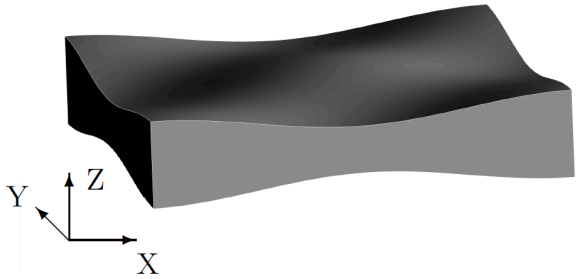

Fig. 7.1 – Type de cellule étudié

Pour valider l'approche, nous la comparons à la situation quasi-stationnaire étudiée par Lo Jacono *et al.* (2005). De plus, les résultats obtenus dans le cas de variations sinusoïdales unidimensionnelles sont en accord avec les observations rapportées par Nishimura *et al.* (1989). Ils mettent en avant l'apparition de tourbillons inertiels à partir d'une fréquence d'oscillation critique que nous avons trouvé de manière cohérente avec les résultats précédents. La correction inertielle a pour principal effet de briser les symétries de l'écoulement de base. La structuration des différentes composantes de l'écoulement dépendent à la fois de la géométrie traitée, et de la fréquence de forçage. Cinq géométries différentes sont envisagées pour des valeurs du nombre de Womersley modérées (< 15). Enfin, nous avons étudié la conductance hydraulique associée à la relation débit/pression macroscopique et nous montrons que lorsque les symétries de la cellule sont brisées une contribution inertielle non nulle contribue au débit moyen.

7.3 Travaux en cours de publication

Steady streaming confined between three-dimensional wavy surfaces

ROMAIN GUIBERT, FRANCK PLOURABOUÉ, AND ALAIN BERGEON

Université de Toulouse; INPT, UPS; IMFT (Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse); Allée Camille Soula, F-31400 Toulouse, France

CNRS; IMFT; F-31400 Toulouse, France

(Received 10/03/2009)

We present a theoretical and numerical study of three-dimensional pulsatile confined flow between two rigid horizontal surfaces separated by an average gap h and having three-dimensional wavy shapes with arbitrary amplitude σh where $\sigma \sim O(1)$, but long-wavelength variations λ, with $h/\lambda \ll 1$. We are interested in pulsating flows with moderate inertial effect arising from the Reynolds stress due to the cavity non-parallelism. We analyse the inertial steady streaming and the second harmonic flows in a lubrication approximation. The dependence of the three-dimensional velocity field in the transverse direction is analytically obtained for arbitrary Womersley numbers and possibly overlapping Stokes layers. The horizontal dependence of the flow is solved numerically by computing the first two pressure fields of a asymptotic expansion in the small inertial limit. We study the variations of the flow structure with the amplitude, the channel's wavelength and the Womersley number for various families of three-dimensional channels. The steady-streaming flow field in the horizontal plane exhibits a quadrupolar vortex, the size of which is adjusted to the cavity wavelength. When increasing the wall amplitude, the wavelengths characterizing the channel or the Womersley number we find higher-order harmonic flow structures, the origin of which can either be inertially driven or geometrically induced. When some of the channel symmetries are broken, a steady streaming current appears which has a quadratic dependence on the pressure drop, the amplitude of which is linked to the Womersley number.

1. Introduction

Oscillating flows between non-parallel walls display an essential feature associated with nonlinear effects: the existence of a steady streaming current. As synthetically expressed by Hall (1974), an oscillatory viscous flow over a curved surface sets up a Reynolds stress associated with the oscillatory motion in the Stokes layer. It generates a steady velocity persisting away from the layer because of the viscous effect. The Stokes layer can be induced either by wall or pressure oscillations, and it has been studied for small amplitude oscillations in various configurations including concentric cylinders (Duck & Smith 1979), parallel plates (Selderov & Stone 2001; Waters 2001) and an elliptical cylinder (Padmanabhan & Pedley 1987). The pulsatile flow in weakly perturbed axisymmetric tubes has been considered (Manton 1971; Grotberg 1984), and the problem has been extended to wavy axisymmetric tubes (Ralph 1986) or non axisymmetrically perturbed tubes (Ramachandra Rao & Devanathan 1973; Hall 1974). Oscillating flows confined between patterned surfaces have received much attention. Numerical simulations have

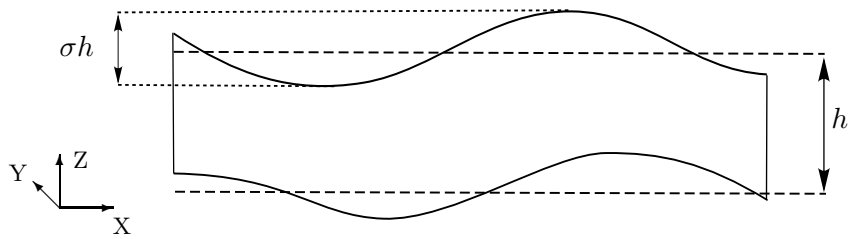

FIGURE 1. Two-dimensional sketch of the parameters and coordinates associated with the wavy–surfaces considered. The two bold-faced vertical lines indicate the X-positions where a vertically and transversely homogeneous oscillating pressure difference $\Delta P e^{i\omega t}$ is applied.

been used to investigate moderate inertial pulsatile flow in two-dimensional wavy channels (Nishimura *et al.* 1989; Sobey 1980*a*,*b*, 1985). Many other studies have been carried out in large inertial regimes exhibiting a wide range of dynamic behaviour. The present work focuses on a moderate inertial effect and is not concerned with the hydrodynamic instabilities that generally appear at large Reynolds number. We rather concentrate on the forced periodic response to an imposed pressure oscillation. Whilst non-inertial flow between elliptic annuli has been recently considered by Gupta *et al.* (2008) in the context of Cerebro-Spinal Liquid (CSL), we investigate here the influence of inertial effects due to non-parallelism. The intra-thecal space, which is the sheath surrounding the spinal cord, has previously been approximated as the gap between two co-axial cylinders (Gupta *et al.* 2008). However, the ratio of the gap width h to the diameter of the inner cylinder D is small; typically h/D is 1/4 to 1/3. Therefore, in this paper we consider a representation of the gap in which the mean curvature is neglected. The boundaries of the gap are represented by surfaces that deviate around two parallel planes (rather than two concentric cylinders). Hence, developing the azimuthal direction into a transverse Cartesian direction is an interesting approximation to consider.

Some additional curvature effects are similarly neglected as discussed in § 2. Furthermore, we consider that the ratio of the average gap size h to its spatial longitudinal variations λ is small, which is worth considering for intra-thecal space in humans where there is a millimetric gap h and centimetric longitudinal variations λ, so that, $h/\lambda \sim 1/10$ (Nelissen 2008) (this parameter is called δ by Hall (1974)). Furthermore, intra-thecal space might display important gap variations, as large as the gap itself, so that at some particular points, the cavity is almost closed. Our problem is then associated with a geometry having an average gap h, with amplitude variations σh over long-wave distances λ, with $h/\lambda \ll 1$ and $\sigma \sim O(1)$ as sketched in figure 1.

In this specific context where inertia is moderate the reduced Reynolds number hRe/λ is less than one. The reduced Reynolds number is the product of the Reynolds number Re, brought about by the applied pressure difference, and the aspect ratio and will be referred to as a small parameter $hRe/\lambda \ll 1$. However, there is general agreement that the validity range of this approximation covers much broader values of this parameter, i.e. for values as large as $hRe/\lambda \sim 10$ as found by Lo Jacono *et al.* (2005).

A second dimensionless quantity, the Womersley number α defined as $\alpha^2 = \omega h^2/(\nu)$, is based on the forcing frequency ω, the viscous relaxation time h^2/ν related to the fluid kinematic viscosity ν and the typical gap h. The Womersley number can be either small or large, as in the case of the CSL flow investigated by Gupta *et al.* (2008).

For axisymmetric pipes with small constrictions, the leading order flow is axisymmetric and can be described by a Womersley-dependent stream-function. Successive inertial

contributions can then be computed, but they essentially differ in the two limit cases $\alpha \ll 1$ and $\alpha \gg 1$ with $\alpha \ll 1/\sigma$. In the limit of small Womersley numbers, inertial corrections can be estimated everywhere inside the pipe using a regular expansion in α, whereas in the large Womersley number regime, a Stokes layer of thickness $\sim 1/\alpha$ develops near the pipe walls (Hall 1974; Grotberg 1984). In this case, it is necessary to match the Stokes layer with the outer core region, which then separates the steady streaming contribution into two distinct regions.

In this paper we improve the analysis of weakly inertial pulsatile flows in two ways. Firstly, we extend the class of geometries because we only require the gap of the channel to have long-wavelength variations. In particular, our results do not only apply to variations of small amplitude. Therefore, our analysis applies to a large number of configurations including those encountered in cerebrospinal flow around the spinal cord for which the flow is confined along one direction with possibly local arbitrarily small gaps, whilst spatial variations in the other two directions occur over a similar long-wavelength λ under the assumption that $h/\lambda \ll 1$. Hence, as opposed to previous works where the two geometrical parameters σ and ϵ were assumed to be small, only ϵ is considered small here. Within this lubrication constraint, any arbitrary aperture variation is potentially addressed. One unavoidable outcome of such a general framework is the necessity for some numerical computation to solve the leading order lubrication flow and any further inertial perturbation. Our analysis, however, shows that the numerical cost is only that of solving a stationary two-dimensional Poisson problem and it is a drastic simplification of the initial three-dimensional time-dependent problem with, possibly, thin Stokes layers inside the gap thickness.

Secondly, we address the computation of the steady-streaming flow associated with either a small or a large Womersley number within the same formulation, so that any arbitrary intermediate value (most physiologically meaningful values are indeed for α within the range 0.5–3) can be covered by our formulation. This goal is different from the one previously achieved by Hall (1974) and Grotberg (1984) since we avoid solving the inner and outer Stokes layer regions separately. Our analytical solution captures both regions inside the gap which is a nice feature of the approach when Stokes layers overlap for Womersley numbers of order one.

The paper is organized as follows. The dimensionless formulation and the governing equations are introduced in § 2. An asymptotic analysis of the flow in the weak inertia regime is performed in § 3. This analysis brings to the fore a boundary layer type of pressure field which is uniform along the vertical direction and has horizontal variations necessitating some two-dimensional numerical computation as described in § 4. These pressure numerical computations allow the complete velocity field to be reconstructed, some examples of which are shown in § 5. Finally, the global pressure–flux relation is analysed in greater detail in § 5.2.2.

2. Governing equations

We study the incompressible flow between two rigid surfaces defined by $\mathrm{z} - \mathrm{z}_1(\mathrm{x}, \mathrm{y}) = \mathrm{z} - \mathrm{z}_2(\mathrm{x}, \mathrm{y}) = 0$. Here x and y are defined as the horizontal coordinates and z as the vertical coordinate (although gravity is neglected). We introduce the aperture $\Delta\mathrm{z} = \mathrm{z}_2 - \mathrm{z}_1$ and assume that $\Delta\mathrm{z} > 0$. The two functions z_1 and z_2 are smooth continuous λ-periodic functions of x and y and we introduce the aspect ratio $\epsilon = 2\pi h/\lambda$ where h is the averaged aperture.

The horizontal lengths are non-dimensionalised with $\lambda/2\pi$ and the transverse (vertical) length with h. Hereafter, dimensionless lengths $X = 2\pi\mathrm{x}/\lambda$, $Y = 2\pi\mathrm{y}/\lambda$ and $z = \mathrm{z}/h$

will be used to reinforce the fact that the two scales differ by ϵ. The unscaled vertical coordinate $Z = 2\pi z/\lambda$ is thus $Z = \epsilon z$. For numerical convenience associated with the computations of § 4, we set $\max(X, Y) = 2\pi$, whereas $z \sim O(1)$. The flow is driven by an imposed pressure difference in the X direction oscillating periodically in time. Its amplitude ΔP is used to build the dimensionless pressure p and its period of oscillation $1/\omega$ is used for the dimensionless time. The horizontal velocity components are scaled by a viscous velocity $v_\mu = 2\pi h^2 \Delta P/\mu\lambda$ based on the applied pressure gradient, where μ is the dynamic viscosity. Because of the incompressibility constraint and the different scaling in space, the vertical component of the velocity is non-dimensionalised by $\epsilon v_\mu = (2\pi)^2 h^3 \Delta P/\mu\lambda^2$. This dimensionless formulation brings to the fore the lubrication Reynolds number $\epsilon Re = \epsilon\ ((2\pi)h^2\Delta P/\mu\lambda)\ (h\rho/\mu) = (2\pi)^2 \rho \Delta P h^4/\mu^2\lambda^2$ and the Womersley number α defined by $\alpha^2 = \omega h^2/\nu$. Note that ϵRe and α are free parameters and can be independently assigned to a prescribed value. Using t, p and $\mathcal{U} = (u, v, \epsilon w)$ for the dimensionless time, pressure and velocity respectively and neglecting $O(\epsilon^2, \epsilon^3 Re, \epsilon^2\alpha^2)$ terms, body forces and gravity effects, the dimensionless Navier–Stokes equations read

$$\begin{array}{ccccccccc} \alpha^2 & \partial_t u & + & \epsilon Re & \left(u\frac{\partial u}{\partial X} + v\frac{\partial u}{\partial Y} + w\frac{\partial u}{\partial z}\right) & = & -\frac{\partial p}{\partial X} & + & \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} \\ \alpha^2 & \partial_t v & + & \epsilon Re & \left(u\frac{\partial v}{\partial X} + v\frac{\partial v}{\partial Y} + w\frac{\partial v}{\partial z}\right) & = & -\frac{\partial p}{\partial Y} & + & \frac{\partial^2 v}{\partial z^2} \\ & & & & 0 & = & -\frac{\partial p}{\partial z}. & & \end{array} \tag{2.1}$$

The incompressibility constraint gives

$$\frac{\partial u}{\partial X} + \frac{\partial v}{\partial Y} + \frac{\partial w}{\partial z} = 0. \tag{2.2}$$

No-slip boundary conditions are used along the two channel boundaries defined by $z - z_1(X, Y) = 0$ and $z - z_2(X, Y) = 0$. This gives

$$\mathcal{U}(X, Y, z = z_1) = \mathcal{U}(X, Y, z = z_1) = \mathbf{0}, \tag{2.3}$$

where z_1 and z_2 stand for the dimensionless version of z_1 and z_2. The set of equations (2.2)-(2.3) are, however, difficult to use with the asymptotic sequence developed below which is well known in lubrication theory. This is because boundary conditions (2.3) give two independent conditions to be satisfied while the incompressibility condition (2.2) to be considered for solving the third component of velocity w just requires one condition when the first order derivative of w is integrated. This difficulty can be overcome by considering a suitable coordinate system, which proves to be as simple to use as Cartesian coordinates in a long-wavelength asymptotic analysis. An interesting improvement can then be obtained in the following analysis when it is understood that the boundary conditions can be transformed into a single antisymmetric condition in a deformed coordinate system

$$z_\pm = \frac{1}{2}(z_2 \pm z_1), \qquad \hat{z} = z - z_+. \tag{2.4}$$

In the new coordinates $(X, Y, \hat{z})$, boundary condition (2.3) takes the form of a symmetric condition

$$\mathcal{U}(X, Y, \hat{z} = \pm z_-) = \mathbf{0}, \tag{2.5}$$

which is now consistent with the single condition needed to find the third velocity component w. Nevertheless, in this new non-orthogonal coordinate set $(X, Y, \hat{z})$ the governing equations are changed by additional terms. The asymptotic Navier–Stokes equations (2.1)

now read:

$$\begin{array}{lcl}
\alpha^2\partial_t u + \epsilon Re\left(u\frac{\partial u}{\partial X} - u\frac{\partial z_+}{\partial X}\frac{\partial u}{\partial \hat{z}} + v\frac{\partial u}{\partial Y} - v\frac{\partial z_+}{\partial Y}\frac{\partial u}{\partial \hat{z}} + w\frac{\partial u}{\partial \hat{z}}\right) & = & -\frac{\partial p}{\partial X} + \frac{\partial z_+}{\partial X}\frac{\partial p}{\partial \hat{z}} + \frac{\partial^2 u}{\partial \hat{z}^2} \\
\alpha^2\partial_t v + \epsilon Re\left(u\frac{\partial v}{\partial X} - u\frac{\partial z_+}{\partial X}\frac{\partial v}{\partial \hat{z}} + v\frac{\partial v}{\partial Y} - v\frac{\partial z_+}{\partial Y}\frac{\partial v}{\partial \hat{z}} + w\frac{\partial v}{\partial \hat{z}}\right) & = & -\frac{\partial p}{\partial Y} + \frac{\partial z_+}{\partial Y}\frac{\partial p}{\partial \hat{z}} + \frac{\partial^2 v}{\partial \hat{z}^2} \\
0 & = & -\frac{\partial p}{\partial \hat{z}}
\end{array} \tag{2.6}$$

and the incompressibility condition has to be written:

$$\frac{\partial u}{\partial X} - \frac{\partial z_+}{\partial X}\frac{\partial u}{\partial \hat{z}} + \frac{\partial v}{\partial Y} - \frac{\partial z_+}{\partial Y}\frac{\partial v}{\partial \hat{z}} + \frac{\partial w}{\partial \hat{z}} = 0. \tag{2.7}$$

To complete these governing equations additional boundary conditions are required on the horizontal boundaries ((X, Y) plane) of the domain. As mentioned in the introduction, we assume that a pressure difference is imposed in the X direction. In this study a number of boundary conditions are considered. Either a constant pressure along the boundaries $X = 0$ and $X = 2\pi$ is prescribed for a finite cavity, or some periodic boundary conditions are applied for an infinite set of periodic cavities. Similarly, for lateral boundary conditions along $Y = 0$ and $Y = 2\pi$ we consider the case of a finite cavity or an infinite set of periodic cavities, as further detailed in § 4.1.

3. Asymptotic analysis

Below, we follow Hall (1974) and Lo Jacono *et al.* (2005) and perform a weak-inertia expansion to find an approximate flow field including inertial steady streaming. We begin by setting

$$[p, \mathcal{U}] \quad = \quad [p_0, \mathcal{U}_0] \quad + \quad \epsilon Re\,[p_1, \mathcal{U}_1] \quad + \quad O(\epsilon^2 Re^2), \tag{3.1}$$

where we consider that $\epsilon \ll \epsilon Re \ll 1$. Effects of order $O(\epsilon)$ are not considered in the asymptotic sequence since they do not lead to any corrections to the lubrication leading order (Leal 1992). However, the Womersley number α can be larger than unity up to the constraint $\epsilon^2\alpha^2 \ll 1$ as well as $\alpha^2 \ll Re/\epsilon$ as discussed in § 6.1. Nevertheless, the latter is the only relevant constraint since it implies the former in the limit $\epsilon Re \ll 1$. The leading-order term is the lubrication approximation of the flow and is a local adaptation of the Stokes solution as discussed in the next subsection. The next-order term is the weak inertial correction and has been computed at the stationary limit ($\alpha = 0$) by Lo Jacono *et al.* (2005). In the following, the horizontal flux $\mathbf{q}$ is also introduced as

$$\mathbf{q} = \int_{z_1}^{z_2} \mathbf{u}\, dz = \int_{-z_-}^{z_-} \mathbf{u}\, d\hat{z}, \tag{3.2}$$

where $\mathbf{u} = (u, v)$ refers to the two-dimensional horizontal velocity field. In § 5.2.2 we will investigate the relationship between the total flux in the longitudinal direction and the applied pressure difference. For this purpose, the total flux $\mathbf{Q}$ is defined as

$$\mathbf{Q} = \int_0^{2\pi} \mathbf{q}\; dY. \tag{3.3}$$

Because of the boundary conditions, $\mathbf{Q}$ is in the direction of the applied pressure gradient so that $\mathbf{Q} = (Q, 0)$.

3.1. *Lubrication solution*

Introducing the asymptotic expansion (3.1) in equations (2.6) gives, at leading order, the lubrication equations

$$\alpha^2 \frac{\partial \mathbf{u}_0}{\partial t} = -\boldsymbol{\nabla} p_0 + \boldsymbol{\nabla} z_+ \frac{\partial p_0}{\partial \hat{z}} + \frac{\partial^2 \mathbf{u}_0}{\partial \hat{z}^2}, \qquad 0 = -\frac{\partial p_0}{\partial \hat{z}}, \tag{3.4}$$

where $\boldsymbol{\nabla} \equiv (\partial_X, \partial_Y)$ stands for the two-dimensional horizontal components of the gradient.

We next work with complex numbers and introduce the complex fields $\tilde{p}_0$, $\tilde{\mathcal{U}}_0$ and $\tilde{\mathbf{q}}_0$ such that

$$[p_0, \mathcal{U}_0, \mathbf{q}_0] = \Re \left\{ \left[\tilde{p}_0, \tilde{\mathcal{U}}_0, \tilde{\mathbf{q}}_0 \right] e^{it} \right\}, \tag{3.5}$$

since the boundary conditions are time-periodic and the equations are linear at this stage. Moreover, since p_0 does not depend on $\hat{z}$, equation (3.4) leads to the following linear problem:

$$\frac{\partial^2 \tilde{\mathbf{u}}_0}{\partial \hat{z}^2} - i\alpha^2 \tilde{\mathbf{u}}_0 - \boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0 = \mathbf{0}. \tag{3.6}$$

The solution is found to be

$$\tilde{\mathbf{u}}_0 = \frac{\boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0}{k^2} \left(\frac{\cosh(k\hat{z})}{\cosh(kz_-)} - 1 \right) \tag{3.7a}$$

$$k = \alpha \sqrt{i}. \tag{3.7b}$$

It can be seen that this solution is the trivial extension of the known Stokes solution for pulsatile flow between parallel planes obtained by replacing the uniform gap separation by the local gap $z_-(X, Y)$.

From this, we find the horizontal flux $\mathbf{q}$ and the associated complex hydraulic conductance K_0

$$\tilde{\mathbf{q}}_0 = -K_0 \boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0, \tag{3.8a}$$

$$K_0 = -\frac{2}{k^3} \left(\tanh(kz_-) - kz_- \right), \tag{3.8b}$$

where the leading order pressure $\tilde{p}_0$ solves the two-dimensional problem,

$$\boldsymbol{\nabla} \cdot \tilde{\mathbf{q}}_0 = \boldsymbol{\nabla} \cdot (K_0 \boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0) = K_0 \nabla^2 \tilde{p}_0 + \frac{dK_0}{dz_-} \boldsymbol{\nabla} z_- \cdot \boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0 = 0. \tag{3.9}$$

Finally the third component of the velocity is obtained from the integration of the incompressibility condition (2.7) and expression (3.9). We find

$$\tilde{w}_0 = \tilde{w}_0^+ + \tilde{w}_0^-, \tag{3.10a}$$

$$\tilde{w}_0^+ = \boldsymbol{\nabla} z_+ \cdot \mathbf{u}_0, \tag{3.10b}$$

$$\tilde{w}_0^- = -\frac{\nabla^2 \tilde{p}_0}{k^2} \left(\frac{z_- \sinh(k\hat{z})}{\sinh(kz_-)} - \hat{z} \right), \tag{3.10c}$$

where the third component of the velocity $\tilde{w}_0$ was decomposed into a sinuous contribution $\tilde{w}_0^+$ (which is zero when z_+ is constant) and a varicose term $\tilde{w}_0^-$ (which is zero when z_- is constant, because, in this case, K_0 is constant and from (3.9), $\tilde{p}_0$ harmonic). In relation (3.10c), ∇^2 is the two-dimensional Laplacian in the X and Y coordinates.

3.2. *First inertial correction*

The next order of expansion (3.1) in (2.6) leads to a similar Stokes problem for the inertial perturbation

$$\begin{array}{lcl} \alpha^2 \frac{\partial \mathbf{u}_1}{\partial t} + \mathbf{u}_0 \cdot \boldsymbol{\nabla} \mathbf{u}_0 - (\mathbf{u}_0 \cdot \boldsymbol{\nabla} z_+) \frac{\partial \mathbf{u}_0}{\partial \hat{z}} + w_0 \frac{\partial \mathbf{u}_0}{\partial \hat{z}} & = & -\boldsymbol{\nabla} p_1 + \boldsymbol{\nabla} z_+ \frac{\partial p_1}{\partial \hat{z}} + \frac{\partial^2 \mathbf{u}_1}{\partial \hat{z}^2}, \\ 0 & = & -\frac{\partial p_1}{\partial \hat{z}}. \end{array} \tag{3.11}$$

The first inertial pressure perturbation is still invariant in the $\hat{z}$ direction and therefore extends the boundary layer property of the leading order lubrication pressure (this proves to be the case at the next $O((\epsilon Re)^2)$ order). Because of the non-linear interaction between the first order terms in relation (3.11), a non-zero time-independent term and a nonlinear harmonic response oscillating as $\exp(2it)$ appear in the asymptotic expansion of the first corrections. We therefore seek $[p_1, \mathcal{U}_1, \mathbf{q}_1]$ as

$$[p_1, \mathcal{U}_1, \mathbf{q}_1] = \tfrac{1}{2} [p_{1s}, \mathcal{U}_{1s}, \mathbf{q}_{1s}] + \tfrac{1}{2} \Re \left\{ \left[\tilde{p}_{1u}, \tilde{\mathcal{U}}_{1u}, \tilde{\mathbf{q}}_{1u} \right] e^{2it} \right\}, \tag{3.12}$$

where subscripts s and u refer to the stationary and time-dependent parts. The 1/2 prefactor on the right-hand side of (3.12) is set to find a consistent asymptotic steady limit $\alpha \to 0$ to the stationary solution.

3.2.1. *Steady streaming*

Inserting (3.5) and (3.12) in (3.11), we see that the steady part of (3.12) solves

$$\frac{\partial^2 \mathbf{u}_{1s}}{\partial \hat{z}^2} - \boldsymbol{\nabla} p_{1s} = \frac{1}{2} \left(\tilde{\mathbf{u}}_0 \cdot \boldsymbol{\nabla} \tilde{\mathbf{u}}_0^* + \tilde{w}_0^- \frac{\partial \tilde{\mathbf{u}}_0^*}{\partial \hat{z}} + \text{c.c.} \right), \tag{3.13}$$

where the sinuous contribution associated with the third component of the velocity $\tilde{w}_0^+$ in the right-hand side Navier term exactly cancels out the Reynolds stress associated with the coordinate change $-(\tilde{\mathbf{u}}_0 \cdot \boldsymbol{\nabla} z_+) \frac{\partial \tilde{\mathbf{u}}_0}{\partial \hat{z}}$. Since the pressure gradient does not depend on $\hat{z}$ and since the $\hat{z}$-variations of the right-hand side of (3.13) are analytically known from (3.7) and (3.10), the solution can be written as

$$\mathbf{u}_{1s} = F_{1s} \boldsymbol{\nabla} p_{1s} + F_{2s} \boldsymbol{\nabla} \left(\boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0 \cdot \boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0^* \right) + \left[\left(F_{3s} + F_{4s} \right) \boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0^* \left(\boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0 \cdot \boldsymbol{\nabla} z_- \right) + \text{c.c.} \right], \tag{3.14}$$

where both $*$ and c.c. stand for complex conjugate ($\mathbf{u}_{1s}$ is real). The functions F_{is}, $i = 1, 4$ are reported in appendix A. The first term F_{1s} is associated with the stationary inertial pressure gradient correction. It displays the expected parabolic profile since it is associated with a stationary flow. All functions F_{is} fulfil the no-slip boundary conditions (2.5). The variations of the three functions F_{is} ($i = 2, 3, 4$) with the Womersley number α are non-trivial. Note, however, that at the stationary limit $\alpha, k \to 0$ (k is directly related to α by relation (3.7b)), we recover the polynomial dependence with $\hat{z}$ obtained by Lo Jacono *et al.* (2005) in identical geometries but stationary pressure gradient. As opposed to previous analysis by Hall (1974) and Grotberg (1984) in which the large or small Womersley number limits are discussed separately with specific asymptotic approaches, our results (3.14) and (A 1) offer a complete representation of the steady streaming solution valid for a large range of Womersley number α, and possibly overlapping Stokes layers.

Integrating the functions F_{is} in the $\hat{z}$ direction, we also obtain the steady part of the velocity flux correction

$$\mathbf{q}_{1s} = -K_{1s} \boldsymbol{\nabla} p_{1s} + G_{2s} \boldsymbol{\nabla} \left(\boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0 \cdot \boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0^* \right) + \left(\left(G_{3s} + G_{4s} \right) \boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0^* \cdot \left(\boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0 \cdot \boldsymbol{\nabla} z_- \right) + \text{c.c.} \right), \tag{3.15}$$

where the first term of the right-hand side associated with a hydraulic conductance

$K_{1s} = 2z_-^3/3$ balances the stationary inertial pressure gradient $\boldsymbol{\nabla} p_{1s}$. Functions G_{is} are obtained from the integration (3.2) of the F_{is} functions given in (A 1) and read

$$\begin{aligned}
G_{2s} &= \tfrac{1}{k^4}\left(\tfrac{z_-^3}{3}+\tfrac{z_-\tanh(kz_-)\tanh(k^*z_-)}{2kk^*}+\tfrac{5}{4k^2}\left(\tfrac{\tanh(kz_-)}{k}-\tfrac{\tanh(k^*z_-)}{k^*}\right)\right)\\
G_{3s} &= -\tfrac{\tanh(k^*z_-)}{\alpha^4}\left(\tfrac{\sqrt{i}z_-}{\alpha}\left(1+\tfrac{i\tanh(kz_-)\tanh(k^*z_-)}{2}\right)+\tfrac{\tanh(kz_-)-5i\tanh(k^*z_-)}{4\alpha^2}\right)\\
G_{4s} &= \tfrac{z_-\tanh(kz_-)}{k^3[kz_-\cosh(kz_-)-\sinh(kz_-)]}\left(\tfrac{z_-\cosh(kz_-)}{2k}-\tfrac{13\sinh(kz_-)}{4k^2}-\tfrac{\tanh(k^*z_-)}{k^*}\right.\\
&\quad\left.\cdot\left[z_-\sinh(kz_-)+\tfrac{\cosh(kz_-)}{4k}-\tfrac{3\sinh(kz_-)}{k^2z_-}\right]\right).
\end{aligned} \tag{3.16}$$

3.2.2. *Nonlinear harmonic response*

A similar forced Stokes problem is obtained for the time-dependent inertial velocity

$$\frac{\partial^2\tilde{\mathbf{u}}_{1u}}{\partial\hat{z}^2} - 2i\alpha^2\tilde{\mathbf{u}}_{1u} - \boldsymbol{\nabla}\tilde{p}_{1u} = \tilde{\mathbf{u}}_0\cdot\boldsymbol{\nabla}\tilde{\mathbf{u}}_0 + \tilde{w}_0^-\frac{\partial\tilde{\mathbf{u}}_0}{\partial\hat{z}}. \tag{3.17}$$

We obtain a similar velocity–pressure relation

$$\tilde{\mathbf{u}}_{1u} = F_{1u}\boldsymbol{\nabla}\tilde{p}_{1u} + F_{2u}\boldsymbol{\nabla}\left(\boldsymbol{\nabla}\tilde{p}_0\right)^2 + \left(F_{3u}+F_{4u}\right)\boldsymbol{\nabla}\tilde{p}_0\left(\boldsymbol{\nabla}\tilde{p}_0\cdot\boldsymbol{\nabla}z_-\right), \tag{3.18}$$

where, as expected, the first term F_{1u} balancing the oscillating pressure gradient $\boldsymbol{\nabla}\tilde{p}_{1u}$ is simply a replica of the Stokes solution (3.7) with a rescaled parameter $\sqrt{2}k = \sqrt{2}\alpha\sqrt{i}$ associated with the prefactor $\exp(2it)$. The functions F_{iu} fulfil the correct boundary conditions and their stationary limit is consistent with the polynomial expansion obtained by Lo Jacono *et al.* (2005). It is then possible to obtain the period-2 oscillating flux–pressure

$$\tilde{\mathbf{q}}_{1u} = -K_{1u}\boldsymbol{\nabla}p_{1u} + G_{2u}\boldsymbol{\nabla}\left(\boldsymbol{\nabla}\tilde{p}_0\right)^2 + \left(G_{3u}+G_{4u}\right)\boldsymbol{\nabla}\tilde{p}_0\left(\boldsymbol{\nabla}\tilde{p}_0\cdot\boldsymbol{\nabla}z_-\right), \tag{3.19}$$

where,

$$\begin{aligned}
K_{1u} &= -\tfrac{\sqrt{2}}{2k^3}\left(\tanh[\sqrt{2}kz_-]-\sqrt{2}kz_-\right)\\
G_{2u} &= \tfrac{1}{4k^6}\left(\left(\tfrac{1}{\cosh^2(kz_-)}-4\right)\left(\tfrac{\sqrt{2}\tanh(\sqrt{2}kz_-)}{k}-z_-\right)+\tfrac{9\tanh(kz_-)}{k}-6z_-\right)\\
G_{3u} &= \tfrac{\tanh(kz_-)}{2k^6}\left(\tfrac{kz_-}{\cosh^2(kz_-)}-5\tanh(kz_-)+\sqrt{2}\tanh(\sqrt{2}kz_-)\left(3-\tfrac{1}{\cosh^2(kz_-)}\right)\right)\\
G_{4u} &= \tfrac{z_-\tanh(kz_-)}{2k^5[kz_-\cosh(kz_-)-\sinh(kz_-)]}\left(\sqrt{2}\tanh(\sqrt{2}kz_-)\left(\tfrac{2}{\cosh(kz_-)}-\sinh(kz_-)\right.\right.\\
&\quad\left.\left.\cdot\left[\tfrac{3}{\tanh(kz_-)}+\tfrac{4}{kz_-}\right]\right)+\tfrac{kz_-}{\cosh(kz_-)}+\sinh(kz_-)\left[5+\tfrac{4\tanh(kz_-)}{kz_-}\right]\right).
\end{aligned} \tag{3.20}$$

The first term K_{1u} is the oscillating hydraulic conductance which is a replica of the leading order conductance (3.8b) after substituting the parameter k with $\sqrt{2}k$. As in the previous subsection, the functions G_{iu} are the integrals (3.2) of functions F_{iu} in equations (A 2).

Finally, the equations governing the leading order pressure $\tilde{p}_0$ and first order pressures $\tilde{p}_{1s}$ and $\tilde{p}_{1u}$ are

$$\nabla^2\tilde{p}_0 + \frac{k\tanh^2(kz_-)}{kz_- - \tanh(kz_-)}\boldsymbol{\nabla}z_-\cdot\boldsymbol{\nabla}\tilde{p}_0 = 0, \tag{3.21a}$$

$$\nabla^2\tilde{p}_{1s} + \frac{3}{z_-}\boldsymbol{\nabla}z_-\cdot\boldsymbol{\nabla}\tilde{p}_{1s} = f_{1s}[\tilde{p}_0], \tag{3.21b}$$

$$\nabla^2\tilde{p}_{1u} + \frac{\sqrt{2}k\tanh^2(\sqrt{2}kz_-)}{\sqrt{2}kz_- - \tanh(\sqrt{2}kz_-)}\boldsymbol{\nabla}z_-\cdot\boldsymbol{\nabla}\tilde{p}_{1u} = f_{1u}[\tilde{p}_0], \tag{3.21c}$$

where expressions for functions f_{1s}, f_{1u} can be found by imposing the incompressibility

conditions on flux (3.15) and (3.19) whilst using relations (3.16) and (3.20). Equations (3.21) are then solved numerically.

4. Numerical computations

The results obtained in the previous section give explicit analytical expressions for the $\hat{z}$-variations of the lubrication leading order and its first order inertial velocity correction. Examination of relations (3.7), (3.14) and (3.18) shows that the complete expressions for the velocity fields require the evaluation of the pressure fields p_0, p_{1s} and p_{1u} in the (X, Y) plane.

Using the incompressibility equation (2.2), the no-slip velocity boundary conditions along the two surfaces $z = \pm z_-$ and expansion (3.12) it is straightforward to obtain

$$\boldsymbol{\nabla} \cdot \tilde{\mathbf{q}}_0 = \boldsymbol{\nabla} \cdot \mathbf{q}_{1s} = \boldsymbol{\nabla} \cdot \tilde{\mathbf{q}}_{1u} = 0. \tag{4.1}$$

Therefore, the pressure fields p_0, p_{1s} and p_{1u} are each a solution of a Poisson problem arising from the incompressibility constraints (4.1) of the corresponding velocity fluxes (3.8), (3.15) and (3.19). These two-dimensional problems are solved numerically and the numerical procedure is described below. Different pressure and velocity boundary conditions are discussed depending on the application to be considered.

4.1. *Boundary conditions*

The (X, Y) domain is chosen as either the square $[0, 2\pi] \times [0, 2\pi]$ or the rectangle $[0, \pi] \times [0, 2\pi]$. We consider three types of boundary conditions for the pressure field, corresponding to physically different situations.

With the first set of boundary conditions, we consider a domain bounded at $Y = 0$ and $Y = 2\pi$ by rigid walls along which Neumann boundary conditions are imposed for the pressure. This is a usual procedure in Hele–Shaw cell configurations. The true no-slip boundary condition along $Y = 0$ and $Y = 2\pi$ is accommodated in a small region of size h near the rigid walls. This procedure avoids solving the three-dimensional Stokes flow localised along the lateral edges of a confined cavity and does not take into account the lateral viscous boundary layer, known to have a small impact in such a confined system. This case is particularly interesting for domains with a finite extension in the transverse direction, such as the textured channel studied by Stroock *et al.* (2002). In the X direction, a periodically oscillating pressure gradient is imposed and created by prescribed pressure values at the boundaries $X = 0$ and $X = 2\pi$ (or $X = \pi$). In terms of amplitude, the boundary conditions read

$$\mathcal{D}: \quad p(0, Y) = p(2\pi, Y) - 1 = 0, \tag{4.2a}$$

$$\mathcal{N}: \quad \frac{\partial p}{\partial Y}(X, 0) = \frac{\partial p}{\partial Y}(X, 2\pi) = 0. \tag{4.2b}$$

Boundary conditions (4.2) are Dirichlet–Neumann and referred to as $\mathcal{D}/\mathcal{N}$ hereafter. Inserting decomposition (3.1) in (4.2) leads to the same set of boundary conditions for the leading order lubrication pressure p_0 except for a non-zero pressure Dirichlet condition

$$\mathcal{D}: \quad \tilde{p}_i(0, Y) = \tilde{p}_i(2\pi, Y) - d_i = 0, \tag{4.3a}$$

$$\mathcal{N}: \quad \frac{\partial \tilde{p}_i}{\partial Y}(X, 0) = \frac{\partial \tilde{p}_i}{\partial Y}(X, 2\pi) = 0, \tag{4.3b}$$

where $i = 0, 1$, $d_0 = 1$ and $d_1 = 0$.

To study the oscillating flow in intra-thecal space (the space between two concentric

wavy-cylinders) when mean curvature effects are consistently neglected over gap variations, we consider the case of periodic boundary conditions in the Y direction. In the X direction, a mean pressure gradient is imposed. In this configuration, we consider two sets of boundary conditions. With the first one, a uniformly varying pressure field $\tilde{P}_0 = X/2\pi$ on a $[0, 2\pi] \times [0, 2\pi]$ domain is imposed in the X direction. The leading pressure is written as

$$\tilde{p}_0 = \tilde{p}_0' + \tilde{P}_0, \tag{4.4}$$

where $\tilde{p}'$, z_1 and z_2 are (X, Y) 2π-periodic function. In terms of amplitude, the boundary conditions at each order verify

$$\mathcal{P}: \quad \tilde{p}_i'(0, Y) = \tilde{p}_i'(2\pi, Y), \tag{4.5a}$$

$$\mathcal{P}: \quad \tilde{p}_i'(X, 0) = \tilde{p}_i'(X, 2\pi), \tag{4.5b}$$

for $i = 0, 1$. Alternatively, the second set of boundary conditions corresponding to imposed pressure amplitudes at $X = 0$ and $X = 2\pi$ can be considered. The resulting boundary conditions become

$$\mathcal{D}: \quad \tilde{p}_i(0, Y) = \tilde{p}_i(2\pi, Y) - d_i = 0, \tag{4.6a}$$

$$\mathcal{P}: \quad \tilde{p}_i(X, 0) = \tilde{p}_i(X, 2\pi), \tag{4.6b}$$

where $i = 0, 1$, $d_0 = 1$ and $d_1 = 0$. Boundary conditions $\mathcal{P}/\mathcal{P}$ (4.5) and $\mathcal{D}/\mathcal{P}$ (4.6) are both interesting to consider for CSL oscillations in intra-thecal space.

Hence, three types of boundary conditions $\mathcal{D}/\mathcal{N}$, $\mathcal{P}/\mathcal{P}$ or $\mathcal{D}/\mathcal{P}$ are used in what follows.

4.2. *Solving the pressure Poisson problems*

With $\mathcal{D}/\mathcal{N}$ (4.3) or $\mathcal{D}/\mathcal{P}$ (4.6) boundary conditions, the leading order pressure $\tilde{p}_0$ solves the two-dimensional Poisson problem

$$\boldsymbol{\nabla} \cdot K_0(x, y) \boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0 = 0. \tag{4.7}$$

When using periodic boundary conditions $\mathcal{P}/\mathcal{P}$, we must compute $\tilde{p}_0' = \tilde{p}_0 - P_0$ which is the solution of

$$\boldsymbol{\nabla} \cdot K_0(x, y) \boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0' = -\boldsymbol{\nabla} \cdot K_0 \boldsymbol{\nabla} P_0 = -\frac{\partial K_0}{\partial X} \frac{1}{2\pi}. \tag{4.8}$$

At the next order, relations (4.1) can be recast into the general form

$$\boldsymbol{\nabla} \cdot K_i(x, y) \boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_i = \boldsymbol{\nabla} \cdot \mathbf{b}_i, \tag{4.9}$$

with $i = 1s, 1u$, $K_{1s}(x, y) = 2z_-^3/3$ and K_{1u} given by relation (3.20). The right-hand side is

$$\mathbf{b}_{1s} = G_{2s} \boldsymbol{\nabla} \left(\boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0 \cdot \boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0^* \right) + \left(\left(G_{3s} + G_{4s} \right) \boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0^* \cdot \left(\boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0 \cdot \boldsymbol{\nabla} z_- \right) + \text{c.c.} \right), \tag{4.10a}$$

$$\mathbf{b}_{1u} = G_{2u} \boldsymbol{\nabla} \left(\boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0 \right)^2 + \left(G_{3u} + G_{4u} \right) \boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0 \left(\boldsymbol{\nabla} \tilde{p}_0 \cdot \boldsymbol{\nabla} z_- \right), \tag{4.10b}$$

where G_{is} and G_{iu} $(i = 2, 3, 4)$ are nonlinear functions of the gap space $z_-(X, Y)$ and of the Womersley number through relations (3.16) and (3.20). The right-hand side of equation (4.9) is a fourth-order differential operator and motivates the use of a high-order method. We discretise equations (4.7), (4.8) and (4.9) with a spectral method and use a variational formulation. When $\mathcal{D}/\mathcal{N}$ boundary conditions are considered, the fields are expressed as tensor products of Lagrange polynomials based on the Gauss–Lobatto–Legendre quadrature points. When periodic boundary conditions hold in one or two directions ($\mathcal{P}/\mathcal{P}$ or $\mathcal{D}/\mathcal{P}$), a Fourier basis and equally spaced points in the corresponding directions are used. In any case, the fields are represented with their values at the $(N_x +$

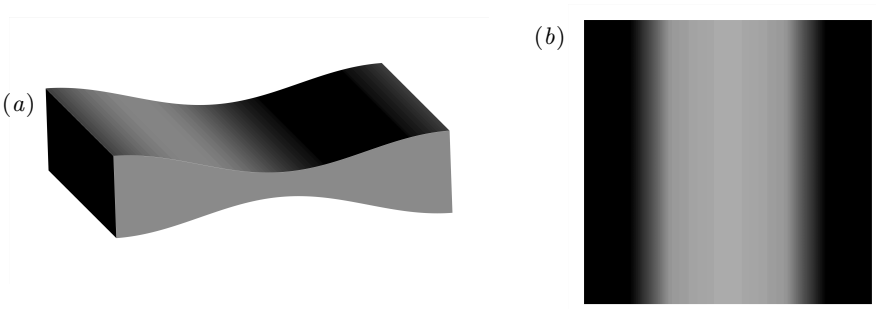

FIGURE 2. Illustration of the gap variations z_- given in (5.1) in perspective view for (a) and with greyscale variations (identically scaled) in the (X, Y) plane in (b). The amplitude is $\sigma = 7/13$ as used in Nishimura *et al.* (1989).

$1) \times (N_y + 1)$ nodes. The linear system arising from the discretisation is inverted with a biconjugate gradient method modified to handle linear systems in which the unknowns are complex.

4.3. *Determination of the flow, the flux and the stream-function*

Once the pressure field is known, the velocity $\mathbf{u}$ is obtained directly from expressions (3.7), (3.14) and (3.18) and the flux $\mathbf{q}$ from expressions (3.8), (3.15) and (3.19). Since the flux is divergence free, we define the instantaneous stream-function $\mathbf{\Psi} = (0, 0, \psi)$ as the solution of

$$\frac{\partial \psi}{\partial Y} = q_X \quad , \frac{\partial \psi}{\partial X} = -q_Y , \tag{4.11}$$

everywhere. This problem is discretised using Gauss–Lobatto–Legendre nodes and inverted with a direct method, namely, a successive diagonalisation method.

For a deeper insight into inertial effects, the stream-function can easily be separated into three contributions as

$$\psi(t) = \Re\{\tilde{\psi}_0 \, e^{it}\} + \frac{\epsilon Re}{2} \left(\psi_{1s} + \Re\{\tilde{\psi}_{1u} \, e^{2it}\} \right) . \tag{4.12}$$

Each instantaneous stream-function $\tilde{\psi}_0$, ψ_{1s} and $\tilde{\psi}_{1u}$ verifies a relation of the form (4.11) that is obtained by replacing the flux with the corresponding contribution (3.8), (3.15) or (3.19) respectively. Apart from the steady streaming stationary component ψ_{1s}, the instantaneous stream-function ψ is in no way directly related to the Lagrangian flow trajectories. Nevertheless, contours of stream-function provide a way of of visualising the flux $\mathbf{q}$ rendering its calculation worthwhile.

5. Numerical results

This section illustrates the intricate effect of weak inertia, Womersley number and geometrical complexity of the flow in confined wavy cavities.

5.1. *Two-dimensional configurations*

We first consider two-dimensional surface variations in order to compare our asymptotic analysis with previous contributions. For this, we consider a single mode variation of the

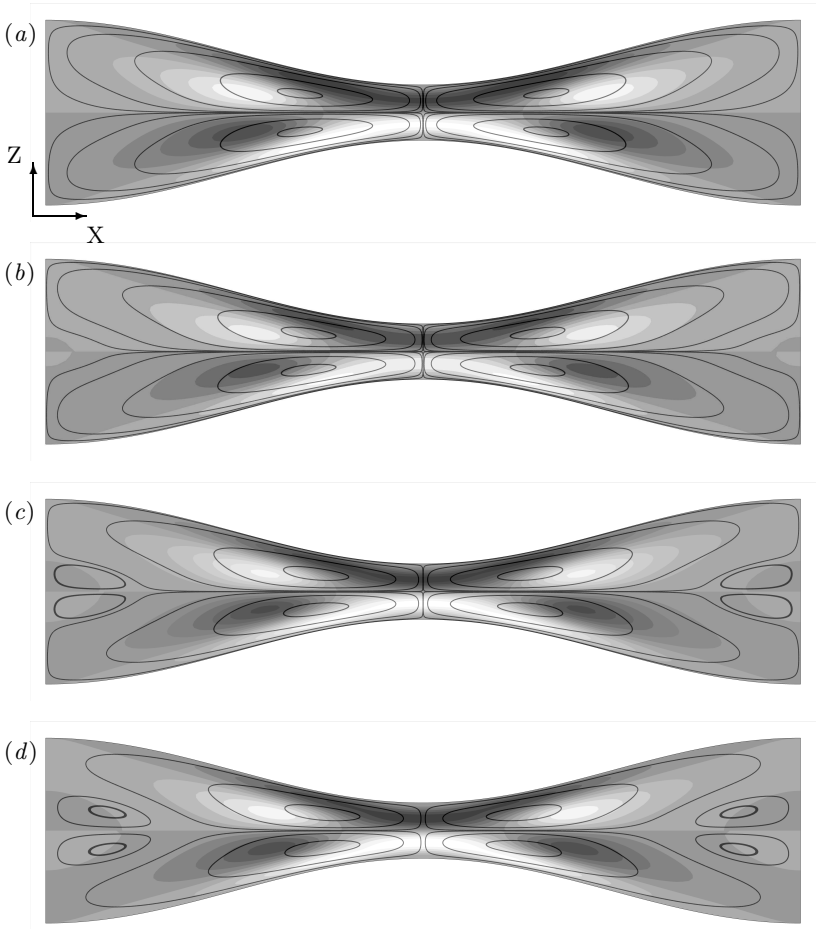

FIGURE 3. Steady streaming stream-lines in continuous lines and vertical velocity field w_{1s} in greyscale for various Womersley numbers α. The gap configuration is the one represented in figure 2(a,b) using periodic boundary conditions $\mathcal{P}/\mathcal{P}$ (4.5). (a) $\alpha = 12$, (b) $\alpha = 13$, (c) $\alpha = 14$, (d) $\alpha = 15$.

gap similar to those used by Nishimura *et al.* (1989) and Sobey (1980a,b) and illustrated in figure 2

$$z_-(X,Y) = \frac{1}{2}\left(1 + \sigma\cos(X)\right). \tag{5.1}$$

It is important to stress that the aspect ratio of the average gap to the chosen wavelength is not asymptotically small in these previous studies (e.g. $\epsilon \sim 0.4$), thus the analysis developed in this work can only be qualitative in comparison. Nevertheless, neither the numerical study conducted by Sobey (1980a) nor the experimental investigation (Sobey 1980b) provide an analysis of the steady-streaming component of the flow. Nishimura *et al.* (1989) do, however, give a qualitative representation of the steady-streaming flow patterns in the particular case of $\epsilon \simeq (2\pi)3/14$ and $\sigma = 7/13$. Figure 3 shows the stream-lines in the (X, Z) plane (where Z refers to the unscaled vertical coordinate) associated with the two-dimensional steady-streaming flow field $(u, w)_{1s}$ ($v = 0$ in this case). For low Womersley numbers, the steady-streaming flow field displays a symmetrical quadrupolar

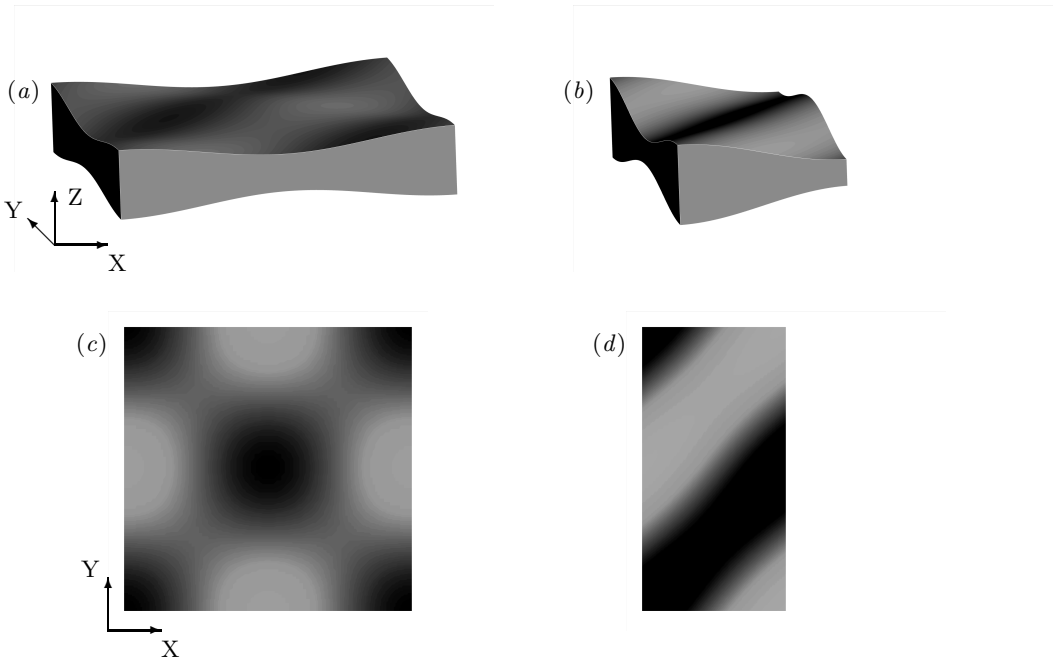

FIGURE 4. Illustration of the gap variations z_- given in (5.2) in perspective view for (a,b) and with greyscale variations (identically scaled) in the (X,Y) plane in (c,d). In subsets (a,c) X,Y is within $[0,2\pi]^2$, and symmetrical parameters $C_A = C_B = 1$ are chosen with a moderate amplitude $\sigma = 0.3$. In subsets $(b$–$d)$ X,Y is within $[0,\pi]\times[0,2\pi]$, and highly non-symmetrical parameters $C_A = 1$, $C_B = 10$ are chosen with a more pronounced amplitude $\sigma = 0.5$.

vortex structure, the stagnation point of which is placed exactly along the longitudinal position where the depth of the channel is minimum as shown in figure 3(a,b). Furthermore, as found in Nishimura *et al.* (1989), a threshold associated to a critical Womersley number above which the flow appears for which the flow field suddenly displays a supplementary central eddy which expands rapidly for increasing Womersley numbers, as illustrated in figure 3(c,d). This flow structure is exactly the same as the one discussed in Nishimura *et al.* (1989). We found a critical Womersley $\alpha_c = 13.5$ for the central eddy apparition which differs moderately from the one obtained in Nishimura *et al.* (1989), $\alpha_c \simeq 17$ (transposing their parameter definition to ours). The 20% difference obtained can be attributed to the finite aspect ratio $\epsilon = (2\pi)3/14 \simeq (2\pi)0.21$ of their geometry, which is not that small.

5.2. *Three-dimensional configurations*

5.2.1. *Analysis of the flow field*

Let us first choose a general family of gap variations in the (X,Y) plane with a unique spatial wavelength in both directions

$$z_-(X,Y) = \frac{1}{2}\left(1 + \sigma\frac{C_A\cos(X+Y) + C_B\cos(X-Y)}{C_A + C_B}\right), \tag{5.2}$$

where $C_A \geqslant 0$ and $C_B \geqslant 0$. These parameters permit the position of the bump to be varied in the (X,Y) plane and σ is the amplitude of the variation, which can be of order one. Examples of geometries are shown in figure 4. On the numerical side, solving configurations for which $\sigma \approx 1$ is difficult, mainly because z_- approaches zero,

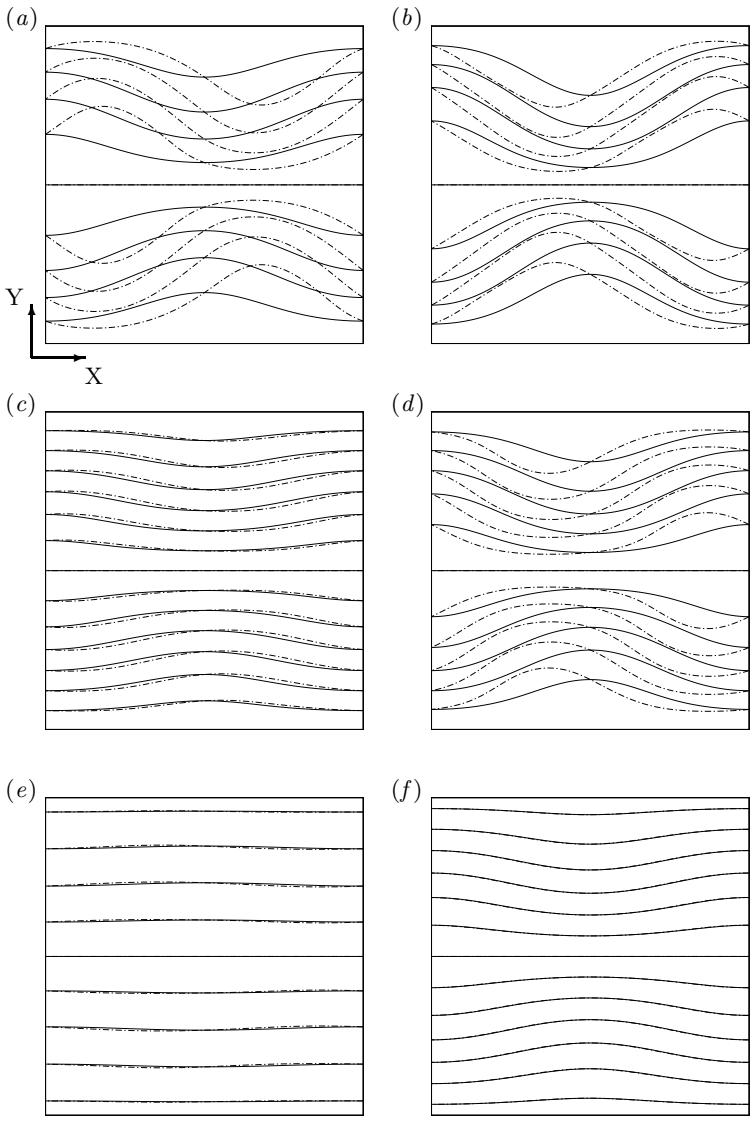

FIGURE 5. Comparison between the instantaneous complete stream-function $\tilde{\psi} = \tilde{\psi}_0 + \epsilon Re\, \tilde{\psi}_1$ in dashed-dotted lines and the lubrication non-inertial contribution $\tilde{\psi}_0$ in continuous lines for various Womersley numbers $\alpha = 1, 3, 6$. The gap configuration is the one represented in figure 4(a,c) using periodic boundary conditions $\mathcal{P}/\mathcal{P}$ (4.5). (a) $\tilde{\psi}(t=0)$ and $\tilde{\psi}_0(t=0) = \Re\{\tilde{\psi}_0\}$, $\alpha = 1$. (b) $\tilde{\psi}(t = 3\pi/4)$ and $\tilde{\psi}_0(t = 3\pi/4) = \Im\{\tilde{\psi}_0\}$, $\alpha = 1$. (c) same as (a) for $\alpha = 3$. (d) same as (b) for $\alpha = 3$. (e) same as (a) for $\alpha = 6$. (f) same as (b) for $\alpha = 6$.

inducing singularities in functions G_i (equations (3.16) and (3.20)). With 256 nodes in each direction, it was possible to find accurate solutions for values as high as $\sigma = 0.7$.

Before discussing the results, we summarise the symmetry properties of the lubrication equations and boundary conditions that will help us to understand the effect of the inertial nonlinearities. We first consider the case where $C_A = C_B$ (figures 4(a,c)) with $\mathcal{D}/\mathcal{N}$ boundary conditions. It is easy to show that the equations of the lubrication approxi-

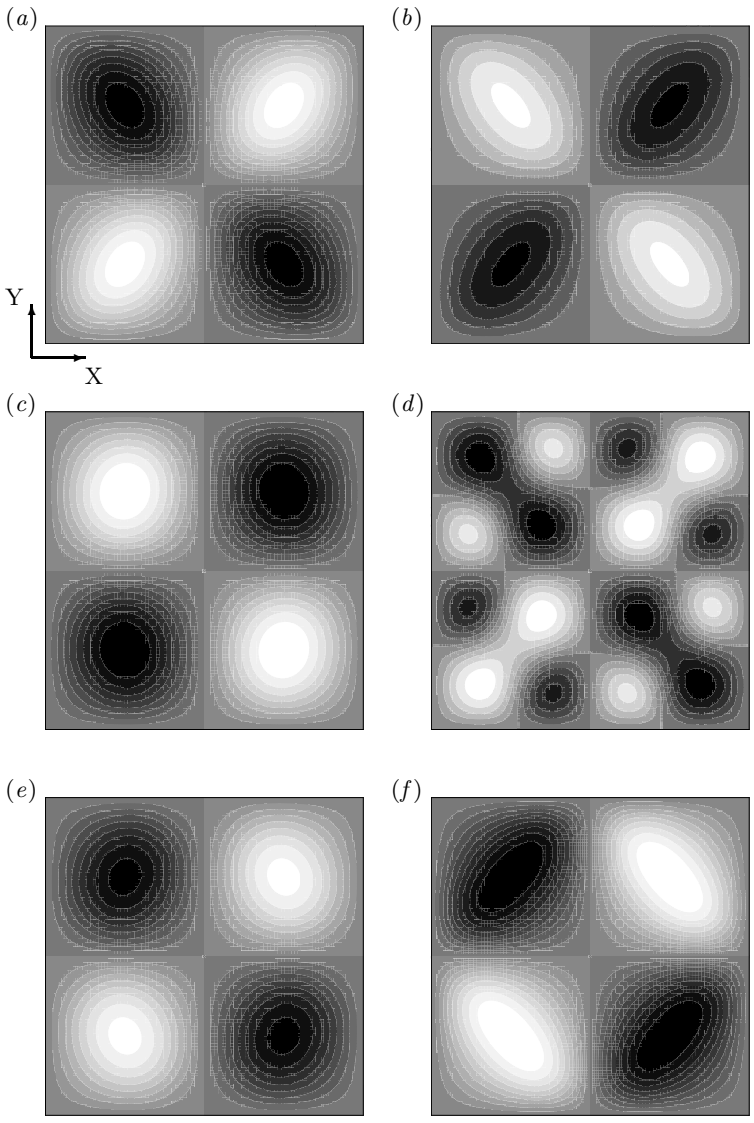

FIGURE 6. Pulsating inertial corrections $\tilde{\psi}_{1u}$ represented in greyscale for various Womersley numbers α. The gap configuration is the one represented in figure 4(a,c) using periodic boundary conditions $\mathcal{P}/\mathcal{P}$ (4.5). (a) $\Re\{\tilde{\psi}_{1u}\}$, $\alpha = 1$. (b) $\Im\{\tilde{\psi}_{1u}\}$, $\alpha = 1$. (c) $\Re\{\tilde{\psi}_{1u}\}$, $\alpha = 3$. (d) $\Im\{\tilde{\psi}_{1u}\}$, $\alpha = 3$. (e) $\Re\{\tilde{\psi}_{1u}\}$, $\alpha = 6$. (f) $\Im\{\tilde{\psi}_{1u}\}$, $\alpha = 6$.

mation with their corresponding boundary conditions are invariant under the reflections S_X and S_Y with respect to $X = \pi$ and $Y = \pi$ defined as

$$S_X : \ (X, Y) \longrightarrow (2\pi - X, Y), \qquad (\tilde{p}_0', q_{0_X}, q_{0_Y}, \psi_0) \longrightarrow (-\tilde{p}_0', q_{0_X}, -q_{0_Y}, \psi_0), \quad (5.3)$$

$$S_Y : \ (X, Y) \longrightarrow (X, 2\pi - Y), \qquad (\tilde{p}_0', q_{0_X}, q_{0_Y}, \psi_0) \longrightarrow (\tilde{p}_0', q_{0_X}, -q_{0_Y}, -\psi_0), \quad (5.4)$$

where $\tilde{p}_0' = \tilde{p}_0 - X/2\pi$ and $\mathbf{q}_0 = (q_{0_X}, q_{0_Y})$. The invariance of z_- with respect to S_X and S_Y is of course partially responsible for these symmetry properties. Note that this

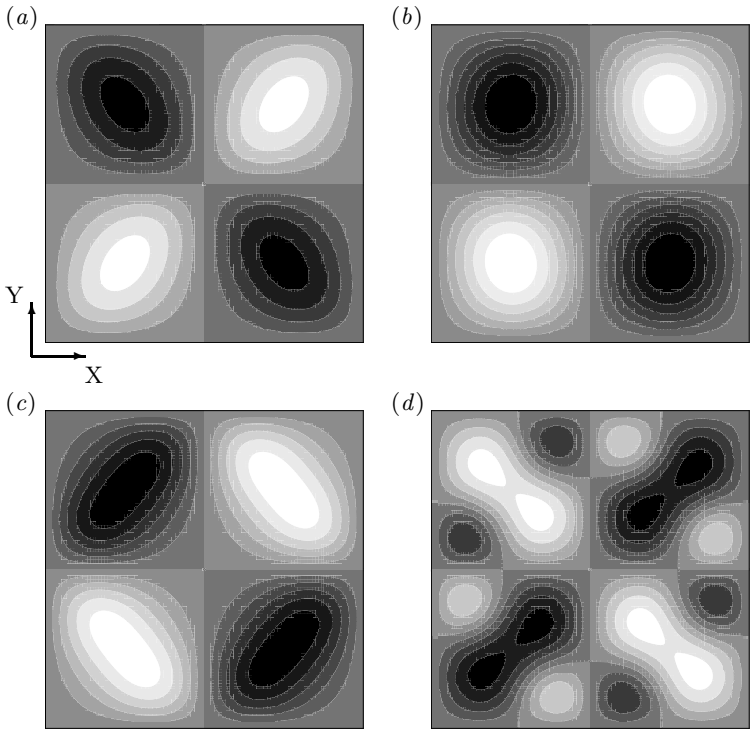

FIGURE 7. Steady streaming corrections ψ_{1s} represented in greyscale for various Womersley numbers α. The gap configuration is the one represented in figure 4(a,c) using periodic boundary conditions $\mathcal{P}/\mathcal{P}$ (4.5). (a) $\alpha = 1$, (b) $\alpha = 3$, (c) $\alpha = 6$, (d) $\alpha = 9$.

invariance is preserved for $\mathcal{D}/\mathcal{N}$ boundary conditions and $\mathcal{P}/\mathcal{P}$ boundary conditions when $\tilde{p}_0'$ is replaced by $\tilde{p}_0$. Figure 5 presents the flow structure of the leading and first order inertial approximation at a given instant and for different Womersley numbers $\alpha = 1, 3$ and 6. As expected, the lubrication stream-function $\tilde{\psi}_0$ is S_X and S_Y invariant (note that the stream-function changes sign across the line $Y = \pi$). The figure also shows that the inertial terms preserve the S_Y-invariance but break the S_X-invariance. This S_X-reflection invariance of $\tilde{\psi}_0$ is related to the Stokes reversibility of the stream-lines. The loss of this symmetry is stronger for small α (compare $\alpha = 1$ in figure 5(a,b) with $\alpha = 6$ in figure 5(e,f). Figures 6 and 7 describe the flow structure of the steady and time-dependent corrections to the lubrication stream-function. The loss of the S_X invariance is produced by the S_X antisymmetry of the steady streaming and pulsating inertial corrections. Figures 6 and 7 show that nonlinearities produce higher spatial harmonics than those originally present in the lubrication and aperture fields. This is more visible in figures 6(d) and 7(d) where second harmonic spatial structures now occur. Whether these higher harmonics dominate the original variations depends on the Womersley number. Figure 6 shows that a maximum is reached at a value close to $\alpha = 3$.

The relation between the flow structure and the aperture field is given in figure 8. Figure 8(a) shows that at small amplitude, only a single quadrupolar spatial mode exists. This suggests that the small amplitude "weak disorder" expansion performed in Lo Jacono *et al.* (2005) for small σ in the stationary limit $\alpha = 0$ should also be correct here for any α. When the amplitude of the aperture variations increases (figure 8(a) to 8(d)),

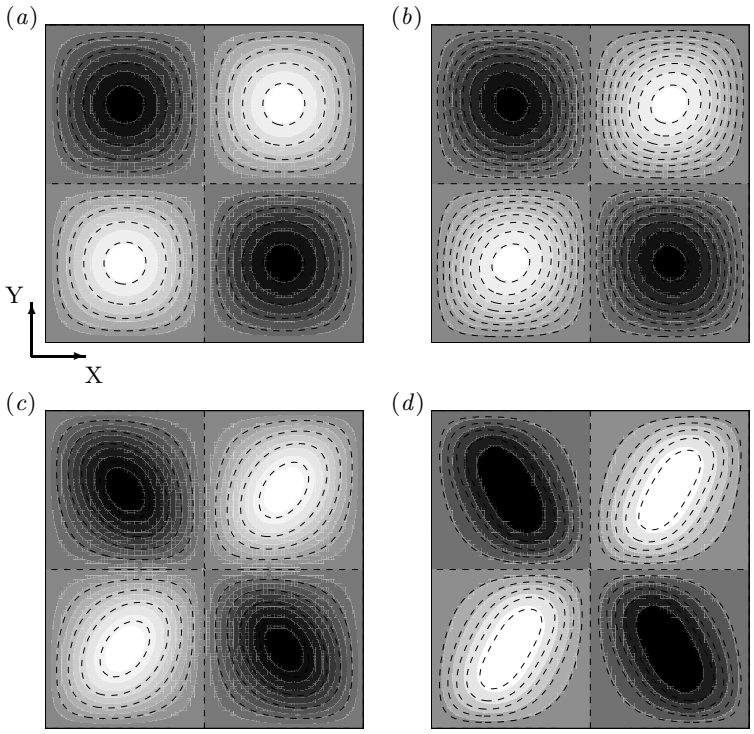

FIGURE 8. Inertial correction to the stream-function when varying the amplitude parameter of the wavy confined channel σ for a Womersley number $\alpha = 1$. The in-phase component of the double-frequency oscillating stream-function $\Re\{\tilde{\psi}_{1u}\}$ is represented in greyscale while the steady streaming component ψ_{1s} is shown with dashed lines. (a) $\sigma = 0.0005$, (b) $\sigma = 0.1$, (c) $\sigma = 0.3$, (d) $\sigma = 0.5$.

second spatial harmonics complexify the flow and deform the quadratic shape of figure 8(a) into the elongated elliptic shape of figure 8(d).

Let us now examine more complex configurations for which the geometry variations are associated with several spatial modes. First, we examine the situation for which one mode is present along the longitudinal direction whilst its wavelength doubles along the transverse one:

$$z_-(X,Y) = \frac{1}{2}\left[1 + 0.3\left(\cos(X+2Y) + \cos(X-2Y)\right)\right]. \tag{5.5}$$

The cavity associated with the gap variations given in (5.5) is represented in figure 9. The resulting steady streaming is also shown in figure 10. A comparison between figures 7 and 10 obtained with the same amplitude $\sigma = 0.3$ and identical Womersley numbers indicates that the presence of higher modes in the cavity's transverse direction directly impacts the steady-streaming flow. A period doubling of the quadrupolar vortex structure is observed in the Y direction in figure 10 whilst the flow evolution with the Womersley number is very similar. We now turn to cavities having two harmonic contributions in both the X and Y directions.

$$z_-(X,Y) = \frac{1}{2}\left(1 + 0.3\left(\cos(X+Y) + \cos(X-Y)\right) + \frac{1}{5}\left(\cos 2(X+Y) + \cos 2(X-Y)\right)\right). \tag{5.6}$$

In the case of the cavity associated with (5.6) we again used 256×256 grid points in

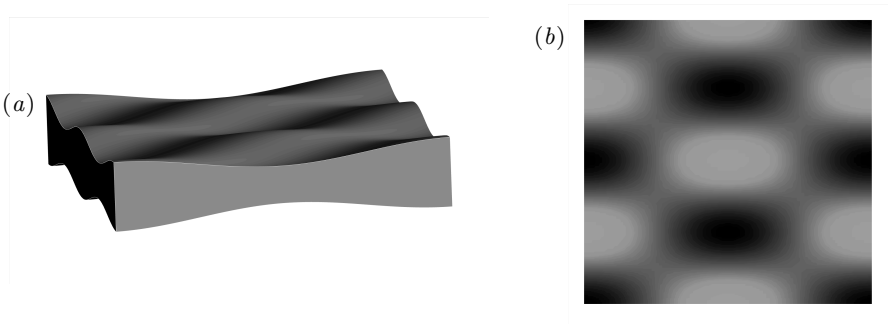

FIGURE 9. Illustration of the gap variations associated with spatial variations (5.5).

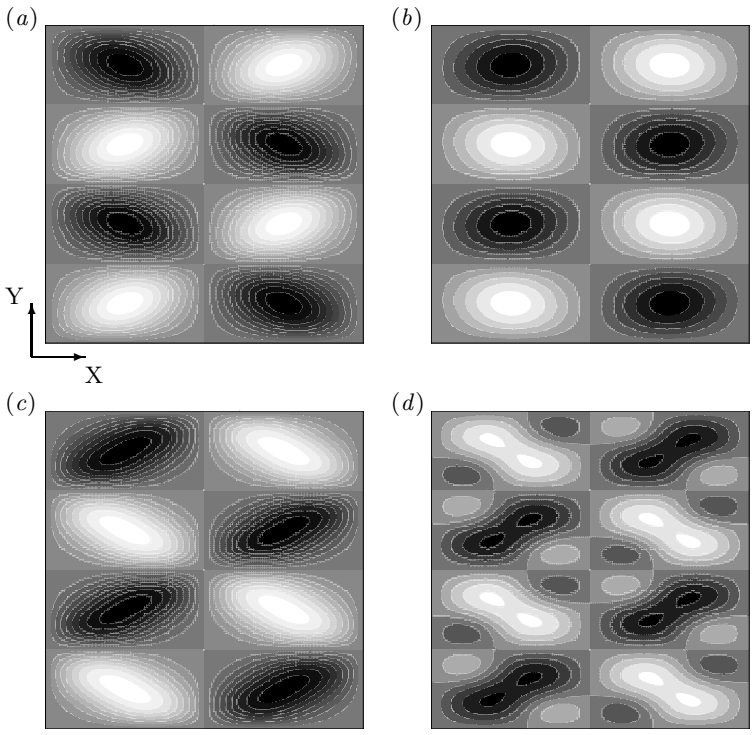

FIGURE 10. Steady streaming corrections ψ_{1s} represented in greyscale for various Womersley numbers α. The gap configuration is the one represented in figure 9(a,b) using periodic boundary conditions $\mathcal{P}/\mathcal{P}$ (4.5). (a) $\alpha = 1$, (b) $\alpha = 3$, (c) $\alpha = 6$, (d) $\alpha = 9$.

order to be able to capture the highest modes resulting from nonlinearities. We found that the resulting steady streaming is more sensitive to the presence of higher spatial modes for some Womersley numbers than for others. The comparison between figure 7(a,b) and 12(a,b) does not reveal any significant differences whilst, in contrast, the harmonics shown in 7(d) are blurred in 12(d) due to some destructive interaction with the cavity's harmonics.

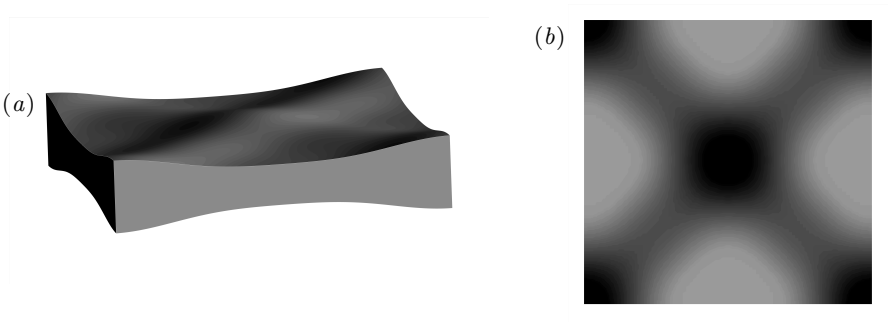

FIGURE 11. Illustration of the gap variations associated with spatial variations (5.6).

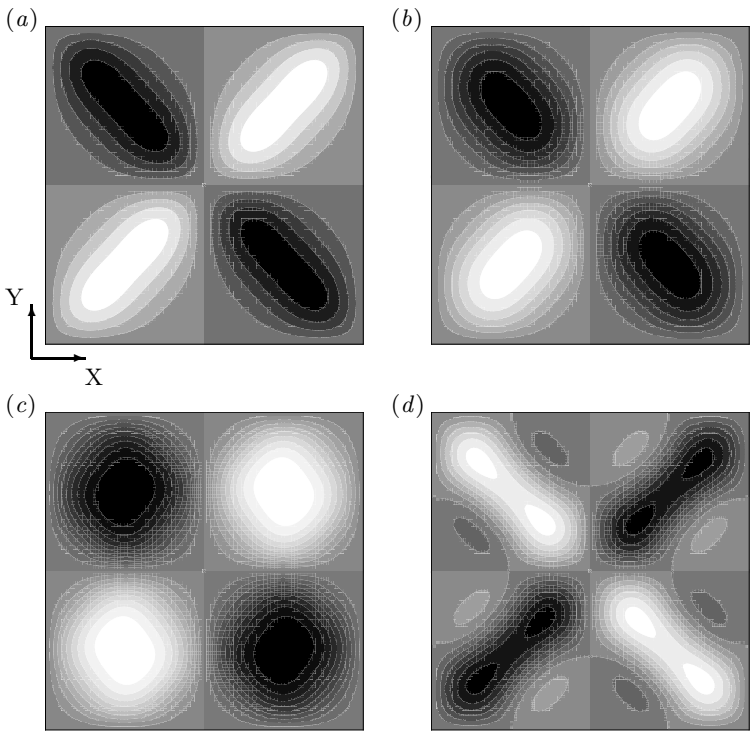

FIGURE 12. Steady streaming corrections ψ_{1s} represented in greyscale for various Womersley numbers α. The gap configuration is the one represented in figure 11(a,b) using periodic boundary conditions $\mathcal{P}/\mathcal{P}$ (4.5). (a) $\alpha = 1$, (b) $\alpha = 3$, (c) $\alpha = 6$, (d) $\alpha = 9$.

5.2.2. *Pressure–flux relationship*

At the leading order, the linear relation between the pressure and the flux produces a complex hydraulic conductance that depends on the Womersley number and cavity shape. At the next order, conditions are investigated in which a persistent non-zero time average flux is induced by nonlinear inertial effects. In this subsection, we seek a general

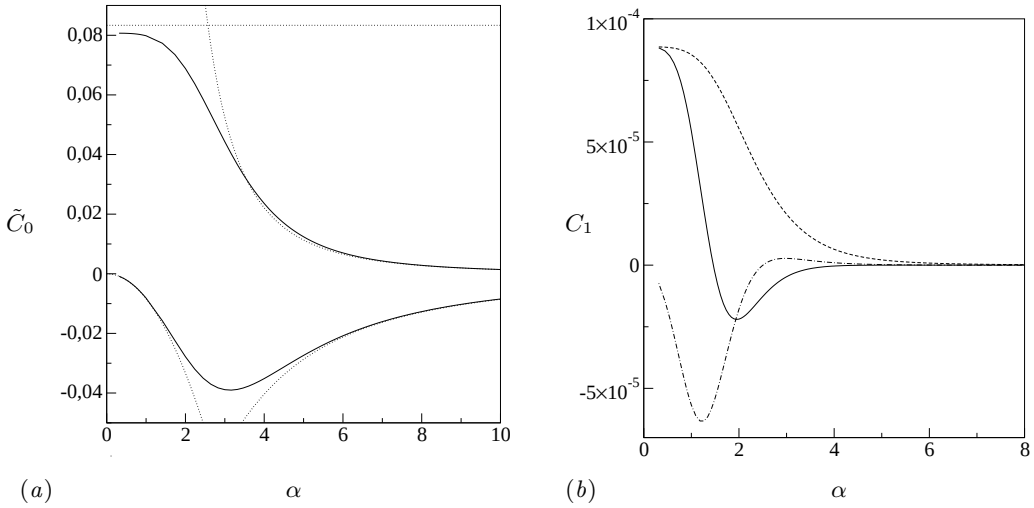

FIGURE 13. Hydraulic conductances for lubrication leading order in (a) and quadratic inertial corrections in (b). (a) The gap variations represented in figure 4(a,c) were chosen. $\Re\{\tilde{C}_0\}$ is the upper continuous curve and $\Im\{\tilde{C}_0\}$ is the lower continuous one. Dotted lines show the asymptotic behaviour of the homogeneous case (5.8). (b) The gap variations represented in figure 4(b,d) were chosen with $\mathcal{D}/\mathcal{N}$ boundary conditions (4.2). $\Re\{C_{1u}\}$ is the continuous curve and $\Im\{C_{1u}\}$ is the lower dashed-dotted line. The steady streaming contribution C_{1s} is also represented by a dashed line.

expression for the dimensionless flux $Q(\Delta p)$ defined in (3.3) of the form

$$Q = \Re\{\tilde{C}_0\, e^{it}\}\Delta p + \frac{\epsilon Re}{2}\left(C_{1s} + \Re\{\tilde{C}_{1u}\, e^{2it}\}\right)\Delta p^2, \tag{5.7}$$

where Δp is the dimensionless pressure difference.

5.2.3. *Lubrication hydraulic conductance*

The first term on the right-hand side of (5.7) is the lubrication contribution of the complex total hydraulic conductance $\tilde{C}_0$ of the flow. As a result of the in-phase applied pressure $\Delta P e^{it}$, there is either an in-phase response of the flux associated with $\Re\{\tilde{C}_0\}$ or an out-of-phase response associated with $\Im\{\tilde{C}_0\}$ and physically produced by the delayed viscous response in the Stokes layers. In the case of two parallel plates, for which $\sigma = 0$ and the pressure drop ΔP is applied over a longitudinal distance L along X (the cavity length is not necessarily equal to the typical in-plane variations $\lambda/2\pi$ chosen as the dimensional reference length-scale), $\tilde{C}_0$ is equal to $LK_0/\lambda \equiv (L/\lambda)K_0(z_- = 1/2)$. This was obtained from relation 3.8b evaluated at $z_- = 1/2$ which is the limit of (5.2) when $\sigma = 0$. Thus, for two parallel plates this total hydraulic conductance reads

$$\tilde{C}_0 = \frac{L}{\lambda k^2}\left(1 - \frac{2}{k}\tanh\frac{k}{2}\right) \tag{5.8a}$$

$$\alpha \ll 1 \quad \tilde{C}_0 = \frac{L}{\lambda}\left(-\frac{1}{12} - i\frac{\alpha^2}{120} + \,..\right) \tag{5.8b}$$

$$\alpha \gg 1 \quad \tilde{C}_0 = \frac{L}{\lambda}\left(-\frac{i}{\alpha^2} + (1+i)\frac{\sqrt{2}}{\alpha^3} \;+..\right), \tag{5.8c}$$

where (5.8b) and (5.8c) are the small and large Womersley limit of (5.8a). The large or small Womersley number asymptotic behaviour given in (5.8b,c) is shown for easier comparison with the results in a non-parallel cavity. In the case of the variable aperture field of figure 4(a,c), whose longitudinal length is $L = \lambda$ so that the dimensionless cavity longitudinal size is 2π, the variations of $\tilde{C}_0$ are reported in figure 13(a). It follows the same algebraic dependence on α as (5.8) but with different prefactors which depend on the aperture z_- through parameters C_A, C_B and the amplitude σ. Figure 13(a) does not reveal any great difference between the asymptotic behaviour of the parallel plate configuration (5.8) and the hydraulic conductance $\tilde{C}_0$ found in the case $C_A = C_B = 1$, $\sigma = 0.3$. This is due to the prefactors correcting the parallel case which are of order $O(\sigma^2)$ and therefore smaller than the order one prefactors of (5.8). Neither the real nor the imaginary part changes sign with the Womersley number: there is obviously no back-flow to the applied pressure drop. Furthermore, it is interesting to note that the "inductive effects" associated with $\Im\{\tilde{C}_0\}$ are maximal for an intermediate Womersley number close to 3. For larger values, $\Re\{\tilde{C}_0\}$ decays as $\sim 1/\alpha^3$ whilst $\Im\{\tilde{C}_0\}$ decays as $\sim 1/\alpha^2$ as expected (Leal 1992).

Figure 13(a) also investigates the effect of the boundary conditions on the hydraulic conductance $\tilde{C}_0$ for the aperture field illustrated in Figure 4(a,c). The boundary conditions $\mathcal{P}/\mathcal{P}$ (4.5) or $\mathcal{D}/\mathcal{P}$ (4.6) did not produce conductances that differed significantly from each other.

5.2.4. *Inertial hydraulic conductances*

We next investigate the possible contribution of nonlinear effects to the second and third terms of the right-hand side terms of relation (5.7) although such effects do not occur in many configurations. For periodic lateral boundary conditions $\mathcal{P}/\mathcal{P}$ (4.5) and $\mathcal{D}/\mathcal{P}$ (4.6), we find that C_{1s} and $\tilde{C}_{1u}$ are both zero for any z_- of the form (5.2). More precisely with these configurations, for any parameter C_A, C_B or σ, we obtained $C_{1s} = \tilde{C}_{1u} = 0$. A similar result was also obtained at the stationary limit by Lo Jacono *et al.* (2005). This is reminiscent of what has already been found in porous media by Mei & Auriault (1991) that homogeneous micropore geometry has zero quadratic macroscopic inertial corrections. This theoretical result led to a number of discussions in the porous media research community because most experimental observations reported the opposite, i.e. a quadratic correction. It was finally discovered by Firdaouss *et al.* (1997) that some quadratic corrections could be obtained if some disorder was introduced at the pore scale or if finite size effects (non-converged statistical averages) were considered.

In the present situation, we investigate the possibility of quadratic effects occuring in a finite sized cavity. With $\mathcal{D}/\mathcal{N}$ (4.3) boundary conditions and a domain bounded in the transverse reflection, these nonlinear effects may make a non-zero contribution to the flux, provided that the flow breaks the transverse reflection invariance S_Y. We found numerically that the magnitude of this contribution depended on how much the symmetry was broken: it increased with the departure from the S_Y invariant case. This effect with the geometries is sketched in figure 4(b,d) using $C_A = 1$ and $C_B = 10$. Figure 13(b) represents the inertia hydraulic conductances C_{1s} and $\tilde{C}_{1u}$ of the steady streaming and oscillating terms respectively. Their variations are of the same order of magnitude but three orders smaller than the leading order $\tilde{C}_0$.

The steady-streaming component nevertheless represents the only time-averaged non-zero contribution to the flux (5.7). Hence, although small, it is the only systematic continuous out-going flux associated with the applied pulsating pressure drop. The existence of non-zero C_{1s} reflects the symmetry breaking of the steady streaming flow along the longitudinal direction. The variation of C_{1s} in figure 13(b) shows a uniform decay as Womers-

ley number increases, associated with the shrinkage of the thickness of the Stokes layers. Hence, from the interplay of nonlinear effects and broken symmetries, some continuous fluxes can be driven out of a wavy cavity of finite size.

6. Discussion and conclusion

6.1. *Discussion*

This section reviews the limitations and possible extensions of the proposed analysis. First, since our analysis relies heavily on the lubrication approximation, many complex flow patterns found in large amplitude geometries cannot be captured in this special limit. More precisely, we consider the dimensionless amplitude $\sigma \sim O(1)$ but the lubrication approximation breaks down when $\sigma \sim O(1/\epsilon)$ or $\epsilon \sim O(1)$. For example, in the case of varicose shape variation considered in this study it is clear that the filling vortex found in short wavelength transversely invariant furrowed channels in Sobey (1980*a*,*b*) cannot be captured. In particular, the vortices found for sinusoidal channel shapes are already present at zero Reynolds number and are reminiscent of Moffat's eddies. They appear when the ratio between the mean channel depth and the wavelength is close to $\epsilon = (2\pi)0.8$ (Pozrikidis 1987) in the limit $\alpha = 0$. Nevertheless, when considering the influence of inertial effects (§ 5), we found a flow pattern of transverse steady-streaming vortices qualitatively similar to those found for a finite aspect ratio. These results qualitatively explain the experimental results found in Nishimura *et al.* (1989) and Sobey (1980*b*) where it is shown that central eddies are inertially driven.

Furthermore, interesting effects associated with sinuous variations are not present in this analysis. We did not *a priori* neglect or ignore the impact of sinuous effects since any long-wavelength channel shape is indeed considered. They do affect the leading order third component of the velocity w_0^+. Nevertheless, it turns out that sinuous variations do not influence the in-plane flow at the leading order, whether inertial effects are included or not, when $O(\epsilon^2)$ terms are neglected. The inclusion of $O(\epsilon^2)$ terms when taking into account the curvature terms could be a possible extension of this work and should provide the flow influence of sinuous variations.

As mentioned previously, the analysis presented is a long-wavelength $\epsilon \ll 1$, moderate Reynolds number analysis $\epsilon Re \ll 1$. These hypotheses are consistent with both intra-thecal space variations $h/\lambda \sim 1/10$ and Reynolds number $Re \sim 1 - 10$ evaluated from human in-vivo measurements by Balédent *et al.* (2007). We expected the influence of inertia effects on the flow to be very weak. We have shown that, although small, inertia effects induce the only non-zero temporal averaged quantities in this analysis and could be of importance. In this paper, we have investigated inertia driven stationary flux production. It might be a possible mechanism for the CSL renewal which is known to be drained from brain tissue to venous compartments at very low flow rates. Some other issues associated with the convective steady-streaming transport of some drugs delivered inside the intra-thecal space might also be of interest for future studies.

Although lubrication generally provides fairly robust approximations, a more quantitative estimate of the influence of either $O(\epsilon^2)$ curvature effects or mean curvature $O(h/D)$ contributions in realistic cavities should be interesting to evaluate. The moderate Reynolds hypothesis has also previously shown intriguing robustness to values as large as $Re \sim 10/\epsilon$ for stationary conditions (Lo Jacono *et al.* 2005). A careful analysis of the discarded terms of (2.6) shows a supplementary constraint on the lower value of the Reynolds number: $Re \gg \max(\epsilon, \epsilon\alpha^2)$. The first condition is not difficult to meet since if $Re \leqslant \epsilon$ inertial effects are negligible, and thus not interesting. The second condition

can be more restrictive if α^2 becomes very large. It should be noted that the interesting physiological range of values for CSL flow is α^2 within $0.5 - -3$, so the constraint on the largest Reynolds number values associated with the Womersley number $\epsilon^2\alpha^2 \ll 1$ can safely be met for ϵ ratios smaller than $1/\sqrt{3} \simeq 0.57$.

Finally we would like to discuss the possibility of taking general multi-mode temporal variations in the pressure forcing into account in a similar analysis. The leading-order lubrication flow being linear, the flow field can be obtained easily for these more general conditions from the Fourier transform of the applied pressure temporal variations. The lubrication solution will then decompose into the linear superposition of all the Fourier modes, and it is thus easy to obtain from our analysis. Further nonlinear effects are more complicated to evaluate since linear superposition no longer applies for the forcing terms associated with the Reynolds stress. The lubrication solution enters into the Reynolds stress forcing in relations (3.13) and (3.17) through a convolution product between Fourier modes. In this analysis we have evaluated the effect of each velocity mode $\mathcal{U}_0(\alpha)$ on itself in the nonlinear Navier's momentum convection term. In order to analyse more general time-dependent forcing, one should compute the effect of one mode $\mathcal{U}_0(\alpha)$ on another mode $\mathcal{U}_0(\alpha')$, which means computing the interaction between modes. It might then be possible to find the solution of inertial corrections by computing first the response to each coupled mode interaction and latter proceeding to the convolution product by summing all possible coupled contributions. A treatment similar to the one used in this manuscript should then be applied to evaluate the flow forced by Reynolds stress coupled mode interactions. This might lead to an expression similar to relations (3.14) and (3.18), which are indeed the results obtained for the cross contribution of the same mode. Such computations would nevertheless require a non-negligible algebraic effort.

6.2. *Conclusion*

We have conducted a theoretical analysis of weak-inertial lubricated confined flows oscillating in a wavy open channel. We considered channels in which the variations in the two horizontal directions had long wavelengths compared with the mean vertical distance h between the channel walls ($h/\lambda \ll 1$). The flow is governed by two independent dimensionless parameters: the lubricated Reynolds number ϵRe and the Womersley number α. We calculated the first inertial correction to the lubrication theory and obtained a complete analytical expression of the flow field dependence on both the channel transverse (vertical) direction and the Womersley number. These variations are decoupled from the spatial variations in the two other horizontal directions. The pressure problem in the horizontal coordinates has been formulated at the lubrication limit and at the first order including inertial corrections. The inertial pressure corrections are coupled to the leading order lubrication pressure through fourth-order nonlinear forcing terms and must be solved numerically. We show that some of the symmetry invariances of the lubricated flow are broken by inertial effects. The inertial flow correction has two distinct components: a stationary steady-streaming flow and a harmonic oscillating one. Both of them have been computed for various cavity shapes. In the case of two-dimensional transversely invariant shapes we recover previously published results on the steady-streaming quadrupolar vortex flow. We consistently found a critical Womersley number for the appearence of a central eddy. For one-mode three-dimensional cavities, we show that the steady streaming also displays a quadrupolar flow in the horizontal (X, Y) plane of the cavity.

When increasing the Womersley number, this quadrupolar flow shows a transition towards an octupolar structure when the amplitude of the wall variations is sufficiently great for large Womersley numbers. When some higher harmonic variations are present

in the cavity shape, they can also influence the steady streaming. We first showed that the cavity wavelength had a direct influence on the steady streaming wavelength. Furthermore we also observed that the cavity harmonics could influence the steady streaming harmonics at large Womersley number.

Finally we have analysed the total flux–pressure relationship. It involves different hydraulic conductances, which have been computed. We first computed the linear conductance and analysed its asymptotic behaviour for large or small Womersley number. We found a very small influence of the applied boundary conditions for this linear conductance in contrast to the ones associated with inertial contributions. For periodic boundary conditions we found zero contribution of inertial effects to the mean flux. Conversely, when breaking the channel shape symmetry and when considering Dirichlet–Neumann boundary condition we found a non-zero inertial contribution to the mean flux. The time averaged flux showed a non-trivial continuous contribution from the steady streaming, which could be triggered by changing the Womersley number.

We are grateful to Pr. Peter Monkewitz, Pr. E. J. Hinch, Dr R. Nelissen, Dr D. Lasseux and Pr. M. Zagzoule for interesting discussions. This work was supported by GDR n 2760 " Biomécanique des fluides et des transferts - Interaction fluide/structure biologique", the ASUPS A05 of Paul Sabatier University, Toulouse, France and the ANR project ANR-06-BLAN-0238-01. We would also like to thank one referee for particularly thoughtful deep and profitable insights in their correction of the manuscript.

Appendix A. Velocity field analytic expressions

$$
\begin{aligned}
F_{1s} &= \frac{\hat{z}^2 - z_-^2}{2} \\
F_{2s} &= \frac{1}{2k^4}\left(\frac{z_-^2-\hat{z}^2}{2} + \frac{\sinh(kz_-)\sinh(k^*z_-) - \sinh(k\hat{z})\sinh(k^*\hat{z})}{2kk^*\cosh(kz_-)\cosh(k^*z_-)} + \frac{1}{k^2}\left(\frac{\cosh(k\hat{z})}{\cosh(kz_-)} - \frac{\cosh(k^*\hat{z})}{\cosh(k^*z_-)}\right)\right) \\
F_{3s} &= \frac{\tanh(k^*z_-)}{2k^4}\left(\frac{1}{k^*}\left[1 - \frac{\cosh(k^*\hat{z})}{\cosh(k^*z_-)}\right] + \frac{\sinh(k\hat{z})\sinh(k^*\hat{z}) - \sinh(kz_-)\sinh(k^*z_-)}{2k\cosh(kz_-)\cosh(k^*z_-)}\right) \\
F_{4s} &= \frac{\tanh(kz_-)}{k^3[kz_-\cosh(kz_-) - \sinh(kz_-)]}\left(\frac{\sinh(kz_-)(\hat{z}\sinh(k^*\hat{z}) - z_-\sinh(k^*z_-))}{2k^*\cosh(k^*z_-)}\right. \\
&\quad \left. + \frac{z_-}{4k}\left(\cosh(kz_-) - \frac{\cosh(k\hat{z})\cosh(k^*\hat{z})}{\cosh(k^*z_-)}\right) + \frac{\sinh(kz_-)}{k^2}\left(\frac{\cosh(k^*\hat{z})}{\cosh(k^*z_-)} - 1\right)\right)
\end{aligned}
\tag{A 1}
$$

$$
\begin{aligned}
F_{1u} &= \frac{1}{2k^2}\left(\frac{\cosh(\sqrt{2}k\hat{z})}{\cosh(\sqrt{2}kz_-)} - 1\right) \\
F_{2u} &= \frac{1}{4k^6}\left(\left(\frac{\cosh(\sqrt{2}k\hat{z})}{\cosh(\sqrt{2}kz_-)} - 1\right)\left(\frac{1}{\cosh^2(kz_-)} - 4\right) + \left(\frac{\cosh(k\hat{z})}{\cosh(kz_-)} + 2\right)^2 - 9\right) \\
F_{3u} &= \frac{\tanh(kz_-)}{2k^5}\left(\frac{\cosh(\sqrt{2}k\hat{z})}{\cosh(\sqrt{2}kz_-)}\left[3 - \frac{1}{\cosh^2(kz_-)}\right] - \frac{\sinh^2(k\hat{z})}{\cosh^2(kz_-)} - \frac{2\cosh(k\hat{z})}{\cosh(kz_-)}\right) \\
F_{4u} &= \frac{\sinh(kz_-)}{k^4(kz_-\cosh(kz_-) - \sinh(kz_-))}\left(\frac{\tanh(kz_-)}{\cosh(kz_-)}\left(\hat{z}\sinh(k\hat{z}) + \frac{2\cosh(k\hat{z})}{k}\right)\right. \\
&\quad \left. + \frac{z_-}{2}\frac{\cosh^2(k\hat{z})}{\cosh^2(kz_-)} + \frac{\cosh(\sqrt{2}k\hat{z})}{\cosh(\sqrt{2}kz_-)}\left[\frac{z_-}{2}\left(\frac{2}{\cosh^2(kz_-)} - 3\right) - \frac{2\tanh(kz_-)}{k}\right]\right).
\end{aligned}
\tag{A 2}
$$

REFERENCES

Balédent, O., Ambarkia, K., Kongolob, G., Bouzerara, R., Gondry-Jouetc, C. & Meyer, M.E. 2007 Cerebral flow modeling using electrical analogue: MRI velocimetry validation. *Medecine Nucleaire* **31** (1), 16–28.

Duck, P. W. & Smith, F. T. 1979 Steady streaming induced between oscillating cylinders. *J. Fluid Mech.* **91**, 93–110.

Firdaouss, M., Guermond, J.L. & Quéré, P. Le 1997 Non-linear corrections to darcy's law at low reynolds numbers. *J. Fluid Mech.* **343**, 331–350.

Grotberg, J. B. 1984 Volume-cycled oscillatory flow in a tapered channel. *J. Fluid Mech.* **141**, 249–264.

Gupta, S., Poulikakos, D. & Kurtcuoglu, V. 2008 Analytical solution for pulsatile viscous flow in a straight elliptic annulus and application to the motion of the cerebrospinal fluid. *Phys. Fluids* **20**, 093607.

Hall, P. 1974 Unsteady viscous flow in a pipe of slowly varying cross-section. *J. Fluid Mech.* **64**, 209–226.

Leal, L. G. 1992 *Laminar flow and convective transport processes*. Boston: Butterworth-Heinemann Series in chemical engineering.

Lo Jacono, D., Plourabouée, F. & Bergeon, A. 2005 Weak-inertial flow between two rough surfaces. *Phys. Fluids* **17**, 063602.

Manton, M. J. 1971 Low Reynolds number flow in slowly varying axisymmetric tubes. *J. Fluid Mech.* **49**, 451–459.

Mei, C. C. & Auriault, J.-L. 1991 The effect of weak inertia on flow through a porous medium. *J. Fluid Mech.* **222**, 647–663.

Nelissen, R. M. 2008 Fluid mechanics of intrathecal drug delivery. PhD thesis, École Polytechnique Fédérale de Lausanne.

Nishimura, T., Arakawa, S., Shinichiro, M. & Kawamura, Y. 1989 Oscillatory viscous flow in symmetric wavy-walled channels. *Chem. Eng. Sci.* **44**, 2137–2148.

Padmanabhan, N. & Pedley, T. J. 1987 Three-dimensional steady streaming in a uniform tube with an oscillating elliptical cross-section. *J. Fluid Mech.* **178**, 325–343.

Pozrikidis, C. 1987 Creeping flow in two-dimensionnal channels. *J. Fluid Mech.* **180**, 495–514.

Ralph, M. E. 1986 Oscillatory flows in wavy-walled tubes. *J. Fluid Mech.* **168**, 515–540.

Ramachandra Rao, A. & Devanathan, R. 1973 Pulsatile flow in tubes of varying cross-sections. *Z. angew. Math. Phys.* **24**, 203–213.

Selderov, K. P. & Stone, H. A. 2001 Peristaltically driven channel flows with applications toward micromixing. *Phys. Fluids* **13**, 1837–1855.

Sobey, I. J. 1980*a* On the flow furrowed channels. Part 1. Calculated flow patterns. *J. Fluid Mech.* **96** (1), 1–26.

Sobey, I. J. 1980*b* On the flow furrowed channels. Part 2. Observed flow patterns. *J. Fluid Mech.* **96** (1), 27–32.

Sobey, I. J. 1985 Dispersion caused by separation during oscillatory flow through a furrowed channel. *Chem. Eng. Sci.* **40**, 2129–2134.

Stroock, A. D., Dertinger, S. K. W., Ajdari, A., Mezić, I., Stone, H. A. & Whitesides, G. M. 2002 Chaotic mixer for microchannels. *Science* **295**, 647–651.

Waters, S. L. 2001 Solute uptake through the walls of a pulsating channel. *J. Fluid Mech.* **433**, 193–208.

Bibliographie

Aref, H. 2002 The development of chaotic advection. *Phys. Fluids* **14** (4), 1315–1325.

Aris, R. 1956 On the dispersion of a solute in a fluid flowing through a tube. *P. Roy. Soc. A-Math. Phys.* **235** (1200), 67–77.

Aris, R. 1960 On the dispersion of a solute in pulsating flow through a tube. *P. Roy. Soc. A-Math. Phys.* **259** (1298), 370–376.

Assemat, P. 2008 Dynamique non-linéaire des écoulements confinés. PhD thesis, Université Paul Sabatier, Toulouse, France.

Duck, P. W. & Smith, F. T. 1979 Steady streaming induced between oscillating cylinders. *J. Fluid Mech.* **91** (1), 93–110.

Gupta, S., Poulikakos, D. & Kurtcuoglu, V. 2008 Analytical solution for pulsatile viscous flow in a straight elliptic annulus and application to the motion of the cerebrospinal fluid. *Phys. Fluids* **20**.

Hall, P. 1974 Unsteady viscous flow in a pipe of slowly varying cross-section. *J. Fluid Mech.* **64** (2), 209–226.

Lo Jacono, D., Plourabouée, F. & Bergeon, A. 2005 Weak-inertial flow between two rough surfaces. *Phys. Fluids* **17**.

Nelissen, R. M. 2008 Fluid mechanics of intrathecal drug delivery. PhD thesis, Ecole Polythechnique Fédérale de Lausanne, Laussane, Suisse.

Nishimura, T., Arakawa, S., Shinichiro, M. & Kawamura, Y. 1989 Oscillatory viscous flow in symmetric wavy-walled channels. *Chem. Eng. Sci.* **44** (10), 2137–2148.

Padmanabhan, N. & Pedley, T. J. 1987 Three-dimensional steady streaming in a uniform tube with an oscillating elliptical cross-section. *J. Fluid Mech.* **178**, 325–343.

Ray, S. & Durst, F. 2004 Semianalytical solutions of laminar fully developed pulsating flows through ducts of arbitrary cross sections. *Phys. Fluids* **16** (12), 4371–4385.

Riley, N. 2001 Steady streaming. *Annu. Rev. Fluid Mech.* **33**, 43–65.

Selverov, K. P. & Stone, H. A. 2001 Peristaltically driven channel flows with applications toward micromixing. *Phys. Fluids* **13** (7), 1837–1859.

Stroock, A. D., Dertinger, S. K. W., Ajdari, A., Mezić, I., Stone, H. A. & Whitesides, G. M. 2002 Chaotic mixer for microchannels. *Science* **295**, 647–651.

Taylor, G. I. 1953 Dispersion of soluble matter in solvent flowing slowly through a tube. *P. Roy. Soc. A-Math. Phys.* **219**, 186–203.

Wang, D. M. & Tarbell, J. M. 1992 Nonlinear analysis of flow in an elastic tube (artery) : steady streaming effects. *J. Fluid Mech.* **239**, 341–358.

Waters, S. L. 2001 Solute uptake through the walls of a pulsating channel. *J. Fluid Mech.* **433**, 193–208.

Yi, M., Bau, H. H. & Hu, H. 2002 Peristaltically induced motion in a closed cavity with two vibrating walls. *Phys. Fluids* **14** (1), 184–197.

Chapitre 8

Conclusions & Perspectives

Cette thèse a abordé différents sujets de micro-hydrodynamique confinée en géométries complexes. Une majeure partie des travaux proposés concerne la modélisation de la micro-circulation, alors que le dernier chapitre de cette thèse a été consacré à une étude menée dans le cadre de mon master recherche sur la dynamique des écoulements pulsés confinés. Ces deux études avaient pour points communs des écoulements rencontrés en bio-mécanique et dans des géométries complexes. Elles ont nécessité la mise au point de méthodes d'approximation spécifiques que nous avons présentées en détail dans les différents chapitres de ce document. Nous souhaitons dégager dans ce dernier chapitre les résultats importants de nos travaux. Nous évoquerons également leurs finalisations proches ainsi que leurs perspectives plus lointaines.

L'étude des écoulements micro-vasculaires cérébraux que nous proposons est très largement basée sur celles précédemment proposées dans la littérature. Elles diffèrent cependant de ces dernières qui ont principalement considéré des organes possédant une architecture et une topologie beaucoup plus simples (en grande partie le mésentère) que celles que nous avons abordées. Bien qu'elle apporte un progrès réel pour la compréhension l'organisation des organes dans leur complexité structurale réelle, cette ambition nécessite d'importants efforts méthodologiques. Nous détaillons ci-dessous les différentes étapes de la modélisation où le développement de méthodes numériquement efficaces a été indispensable.

L'utilisation d'un protocole spécifique d'imagerie associé au rayonnement synchrotron a permis la numérisation de volumes considérables de données sur les réseaux micro-vasculaires intracorticaux. Cette imagerie présente l'avantage de conjuguer une excellente résolution spatiale, la capacité d'explorer de très larges volumes et une qualité d'image très contrastée. Différentes techniques d'analyse d'image ont été ensuite utilisées pour numériser et vectoriser la description des vaisseaux en suppri-

mant les artefacts relatifs aux traitements d'images. La mise en place des méthodes existantes, pour la simulation des écoulements, et des outils spécifiques, destinés à la rendre possible ont ainsi pu bénéficier d'une base très solide d'outils numériques.

Un ensemble de méthodes classiques adaptées a été mis en place en parallèle des ces outils de traitement d'image. Un premier sous-ensemble réalise un pré-traitement du réseau afin de permettre l'imposition des conditions aux limites représentatives des conditions physiologiques. Un second volet permet la mise en équation du système linéaire associé au problème en pression et sa résolution par des méthodes robustes, adaptées à la structure du réseau. Cette formulation numérique tient compte de la rhéologie complexe du sang ainsi que des très nombreuses informations décrivant la géométrie des segments vasculaires. Un premier élément important à souligner dans cette conclusion est donc que ce travail a conduit au développement et à l'adaptation de différentes méthodes de résolution numériques dédiées à la résolution d'écoulements micro-vasculaires dans des réseaux d'une complexité jusqu'ici inégalée. Notre méthode permet aujourd'hui d'envisager le calcul du débit dans l'ensemble (plusieurs dizaines de milliers de segments vasculaires) des vaisseaux qui irriguent plusieurs dizaines de millimètre cubes de cortex. De plus ces calculs nécessitent un temps de calcul tout à fait raisonnable sur une station de travail (quelques heures lorsque l'on tient compte des modèles rhéologiques et de séparation de phase). Ils permettent donc d'envisager des études systématiques à une large échelle sans produire de contraintes rédhibitoires et leurs applications à différents contexte est aujourd'hui possible. En parallèle avec l'implémentation des modèles de rhéologie sanguine proposés dans la littérature, nous avons aussi été amené à proposer une formulation alternative pour la prise en compte du phénomène de séparation de phase. Notre approche a permis de montrer que l'hétérogénéité d'hématocrite peut ne pas résulter d'un phénomène local de séparation de phase. Au contraire nous avons pu exhiber des solutions à hématocrite hétérogène qui résultent de couplages hydrodynamiques non locaux exclusivement liés aux lois classiques de conservation du débit et de la masse. Ces solutions d'hématocrite hétérogène possèdent une propriété d'invariance par réversibilité du sens de l'écoulement que les autres solutions n'ont pas. Ces différents éléments nous ont encouragé à comparer nos solutions à celles obtenues avec les autres modèles de la littérature afin de susciter de futures comparaisons expérimentales sur des réseaux simples. Nous avons cependant pris le parti d'utiliser les modèles les plus couramment utilisés pour les simulations des écoulements ultérieures. Il est par ailleurs important de noter que la séparation de phase ne jouant pas un rôle majeur dans l'hémodynamique, ce choix n'est pas rédhibitoire aux résultats ultérieurs obtenus.

La grande diversité des modèles existants pour décrire à la fois la viscosité sanguine effective et la séparation de phase, nous a mené à faire des comparaisons systématiques entre modèles afin d'évaluer les impacts respectifs des phénomènes en jeu ainsi que de vérifier (et valider) leurs cohérences. Nous rapportons dans ce docu-

ment plusieurs résultats qui nous semblent importants. Nous observons tout d'abord, qu'une description détaillée de la forme complexe des vaisseaux est un facteur clé. La négliger impacte fortement sur l'écoulement. Ceci appuie considérablement l'intérêt d'une technique d'imagerie haute résolution, un des aspects forts de la méthodologie suivie. Ensuite, nous avons pu établir que la séparation de phase est le phénomène hydrodynamique qui contribue le plus modérément à la structuration de l'écoulement. Cette observation qui n'était pas forcément évidente *a priori*, ouvre des perspectives importantes pour simplifier la simulation numérique des écoulements micro-vasculaires en négligeant éventuellement ce phénomène si l'on s'intéresse exclusivement à la distribution des débits sanguins par exemple. Il est bien entendu intéressant de souligner que l'hétérogénéité de la distribution d'hématocrite est cependant un phénomène très important en dehors de ce cadre purement hydrodynamique, en particulier pour les problématiques de transfert couplé. Au contraire, nos analyses ont montré que le choix du modèle décrivant la rhéologie sanguine s'avère primordial. Les importantes différences observées, notamment entre les modèles (parfois abusivement dénommés) *in vitro* et *in vivo*, indiquent l'aspect déterminant de cette sélection. Nos observations sur les grandeurs macroscopiques, laissent penser que la plus forte résistance à l'écoulement des hématies, que retranscrit le modèle *in vivo*, représente probablement l'alternative la plus réaliste.

La description de l'écoulement micro-vasculaire intracortical obtenu par cette approche réseau, nous a donné la possibilité d'étudier et de quantifier le débit de perfusion. Cette quantité, très largement utilisée et mesurée, peut alors être analysée sous différents aspects. Nous rapportons dans ce manuscrit une étude détaillée de sa distribution à différentes échelles et dans différentes directions. Nos calculs numériques montrent une variation du débit de perfusion proportionnelle à la surface du volume considéré et non pas proportionnelle au volume lui même comme nous aurions pu l'attendre au vu des conventions de normalisation du CBF couramment utilisées. Ce constat étayé par des résultats statistiques clairs, et une interprétation convaincante des résultats obtenus, ouvre différentes perspectives pour réexaminer les disparités de mesures de CBF précédemment rapportées dans la littérature. Nous avons également mis en évidence le caractère isotrope du débit de perfusion pour les plus larges volumes, mais aussi des propriétés d'anisotropie au dessous de 0.5 mm avec une direction préférentielle associée aux directions des artères et veines perforantes.

Notre travail a également permis de proposer de nouvelles spécifications à la notion de territoire vasculaire qui est communément abordée dans l'idée de lier la structure à la fonctionnalité. Deux concepts qui s'appuient sur la connaissance de l'écoulement ont été proposés. Le premier permet d'évaluer d'une part la suppléance du réseau (territoire de recouvrement). Le second permet d'identifier les structures fonctionnelles de ces écoulements (territoire de drainage). De premières analyses statistiques de ces territoires ont permis de mettre en évidence l'existence de taille ca-

ractéristique associé à ces territoires qui demandent toutefois encore à être précisées par des analyses complémentaires. Un autre enjeu majeur de l'approche est de permettre l'étude de différentes situations pathologiques. Il est par exemple possible de modéliser des événements thrombotiques, plus ou moins sévères. Les perturbations induites peuvent alors être quantifiées et localisées de manière précise. Nous observons que les territoires associés au segment vasculaire bouché sont différemment atteints selon la proportion de l'occlusion. Nous avons aussi observé qu'une suppléance importante se produit dans le réseau suite à ce type d'occlusion sans toutefois rétablir complètement des conditions de débit normal.

Ces premiers résultats intéressants et originaux sont donc le principal apport de notre travail. Il apparaît cependant que notre approche laisse entrevoir de nombreuses autres possibilités d'autant plus que nous disposons maintenant d'un grand nombre d'échantillons. Toutes les étapes étant maintenant clairement établies et automatisées sur le plan numérique, il nous sera donc possible de faire des analyses statistiques plus complètes pour enrichir les observations que nous avons rapportées. Les prochaines étapes, qui feront suite à ces travaux seront très certainement consacrées à l'approfondissement des situations (physiologiques ou pathologiques) relatives aux variations des diamètres vasculaires. Il nous est possible d'accéder à une large gamme d'écoulements perturbés, comme par exemple des occlusions dans la profondeur, ou encore des écoulements modifiées, représentant les mécanismes de vasoconstriction et vasodilatation qui gèrent la régulation sanguine. Une autre perspective que nous avons par ailleurs indiquée dans le corps du texte est l'analyse de l'influence de la gravité sur les écoulements. Il serait alors possible d'étudier la distribution de l'écoulement en condition d'hypergravité.

Annexe A

Publication dans Mécanique & Industries

Mécanique & Industries 10, 255–260 (2009)
www.mecanique-industries.org
DOI: 10.1051/meca/2009061
© AFM, EDP Sciences 2009

Mécanique & Industries

Le réseau micro-vasculaire structure la distribution de la pression sanguine

Romain Guibert[1,2,3,4,a], Caroline Fonta[3,4] et Franck Plouraboué[1,2]

[1] Université de Toulouse, INPT, UPS, IMFT (Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse), Allée Camille Soula, 31400 Toulouse, France
[2] CNRS, IMFT, 31400 Toulouse, France
[3] Université de Toulouse, UPS, Centre de Recherche Cerveau et Cognition, 31400 Toulouse, France
[4] CNRS, CerCo, 31400 Toulouse, France

Reçu le 20 avril 2009

Résumé – La rhéologie sanguine est complexe et non-linéaire. Elle présente, dans les plus petits vaisseaux, des variations de viscosité effective importantes liées au confinement des globules rouges dans les capillaires et des dissymétries de répartition des globules rouges aux bifurcations. Ces deux effets, appelés effet Fåhræus-Lindquist et ségrégation de phase, conduisent à une modélisation non-linéaire du flux sanguin en réponse à une différence de pression imposée. Le calcul numérique complet de différents modèles non-linéaires de rhéologie sanguine, dans des géométries réelles tridimensionnelles de micro-réseaux vasculaires, permet d'exhiber certaines propriétés remarquables de ces écoulements et de ces modèles. D'une part, nous constatons que différents modèles conduisent à des répartitions de la pression sanguine très proches, pour une gamme d'hématocrite systémique imposée physiologique. D'autre part, différents modèles de ségrégation de phase conduisent à des répartitions d'hématocrite très différentes. Toutefois, la répartition de l'hématocrite n'affecte que très faiblement la répartition de la pression. Ce constat nous montre que c'est la micro-structure vasculaire qui impose la distribution de pression, alors que les variations de viscosité sanguine avec l'hématocrite impactent finalement faiblement sur cette distribution.

Mots clés : Micro-circulation / rhéologie sanguine / effet Fåhræus-Lindquist / cortex / viscosité apparente / séparation de phase / micro-tomographie

Abstract – Cerebral micro-vascular networks control the blood pressure distribution when considering in vitro blood rheology models. Blood rheology is complex and non-linear. In small vessels, the effective viscosity variations are important due to red blood cells packing in capillaries, the so-called Fåhræus-Lindquist effect, whilst concomitantly phase segregation appears in bifurcations. Direct numerical simulations of different non-linear rheological models of the blood are performed on realistic three-dimensional micro-vascular networks. These simulations exhibit two significant results. First, various rheological models lead to very similar pressure distribution over the whole range of physiologically relevant hematocrits. Secondly, different models for phase segregation lead to very distinct hematocrit distributions in the micro-vacular network. Nevertheless, the hematocrit distribution very weakly affects the pressure distribution. Hence, our results suggest that the micro-vacular network structure mainly controls the pressure distribution in micro-circulation, whilst the effect of hematocrit distribution is weak.

Key words: Micro-circulation / blood rheology / Fåhræus-Lindquist effect / cortex / apparent viscosity / phase separation / micro-tomography

1 Introduction

Les développements récents des techniques d'imagerie permettent, entre autres, une meilleure connaissance des systèmes biologiques, et plus particulièrement des réseaux micro-vasculaires cérébraux. Ces réseaux ont déjà été décrits qualitativement dans la littérature [1], mais leur topologie et leur morphologie quantitative sont plus difficilement accessibles. De nouvelles techniques d'imagerie tridimensionnelle haute résolution permettent aujourd'hui leur description exhaustive [2]. La reconstruction numérique de la topologie complète de ces réseaux à partir de leur imagerie à haute résolution [3] permet

[a] Auteur pour correspondance : Romain.Guibert@imft.fr

Nomenclature

d	diamètre d'un vaisseau (μm)
d_α, d_β	diamètres segments fils d'une bifurcation (μm)
d_f	diamètre du segment père d'une bifurcation (μm)
μ_a	viscosité apparente du sang (Pa.s)
μ_p	viscosité du plasma sanguin (Pa.s)
h	taux d'hématocrite (taux volumique des globules rouges) systémique
h_α	taux d'hématocrite dans un segment fils
h_f	taux d'hématocrite dans le segment père
q	débit sanguin (m^3.s)
q_α	débit dans un segments fils (m^3.s)
q_f	débit dans le segment père (m^3.s)
p	pression sanguine intra-vasculaire (Pa)

d'envisager la modélisation des écoulements micro-vasculaires. Cette modélisation met en jeu une rhéologie non-linéaire couplée à une topologie complexe très hétérogène. La modélisation et la simulation de ces écoulements sont largement abordées dans la littérature de ces vingt dernières années sur des réseaux simples [4,5]. Une approche continue est alors utilisée pour décrire la rhéologie sanguine, et des modèles de perte de charge de type « réseaux » sont utilisés pour décrire la relation entre le débit sanguin et la différence de pression entre deux bifurcations.

Notre contribution a pour but de quantifier la distribution de la pression sanguine au sein de réseaux vasculaires intra-corticaux, et d'évaluer l'impact des différents modèles proposés de viscosité et de séparation de phase sur cette distribution.

2 Acquisition et traitements

Les réseaux micro-vasculaires étudiés sont prélevés dans le cortex cérébral de primate (marmousets). La préparation des échantillons consiste en l'injection d'un agent de contraste dans l'ensemble du système vasculaire. Une préparation spécifique permet de traiter puis de fixer le tissu injecté avant de l'inclure dans une résine. Les échantillons sont ensuite imagés par micro-tomographie aux rayons X. Cette technique permet d'imager des échantillons avec une résolution proche du micron sur un volume de l'ordre d'une dizaine de millimètres cube sur toute la profondeur du cortex (on trouvera plus de détails sur la préparation dans [2]).

Les volumes de données obtenus sont très importants et difficiles à manipuler sous la forme d'images en niveaux de gris. Le très bon contraste de ces données permet de les traiter sans perte d'information par des méthodes classiques de traitements d'images. La binarisation est effectuée par une segmentation par hystérésis. Les images binaires sont ensuite filtrées à l'aide d'opérateurs de dilatation-érosion avec un élément structurant cubique tridimensionnel qui permet la suppression des îlots isolés de pixels, et des « trous » de pixels noirs dans les vaisseaux. L'image est ensuite squelettisée pour obtenir une description vectorisée du réseau, plus légère et facilement manipulable, qui contient toutes les informations relatives à la topologie. Finalement, une méthode spécifique de raccordement des vaisseaux interrompus est utilisée [3] pour la meilleure reconstruction de la topologie du réseau. L'ensemble de ces traitements a été développé dans le cadre de la thèse de L. Risser [6].

3 Éléments de micro-circulation

3.1 Les effets Fåhræus et Fåhræus-Lindquist

De nombreuses études in vitro se sont intéressées à la modélisation de la rhéologie sanguine dont les spécificités sont principalement liées à la présence des globules rouges, et à leur aptitude à se déformer lorsqu'ils se déplacent dans les plus petits vaisseaux. Ces études ont mis en évidence que le taux de globules rouges qui s'écoulent dans un tube (hématocrite de tube) est plus faible que le taux d'hématocrite systémique. Ce phénomène est nommé effet Fåhræus. Par ailleurs, lorsque le diamètre des tubes devient comparable à ceux rencontrés dans les vaisseaux de la micro-circulation, la viscosité apparente du sang décroît avec ce diamètre. Ce phénomène remarquable s'appelle l'effet Fåhræus-Lindquist. Il s'explique par la structuration de l'écoulement diphasique plasma/globules rouges qui concentre la position des globules au centre des vaisseaux. Le plasma sanguin lubrifie alors l'écoulement et minimise les frottements, ce qui a pour conséquence de faire décroître la viscosité apparente du sang. Ce comportement sature lorsque les globules ne peuvent plus suffisamment se déformer. Ces deux phénomènes sont couplés.

Les modèles continus *in vitro* proposés par Pries et al. [7] ou Kiani et al. [8] sont construits sur le taux d'hématocrite systémique que l'on notera h. Ces deux modèles, illustrés sur les figures 1a, 1b, ont des comportements très proches pour des taux d'hématocrite $h < 0{,}6$, qui sont dans la gamme des valeurs physiologiquement intéressantes. Le seuil de viscosité minimale est cependant atteint pour des diamètres légèrement différents pour les deux modèles. En revanche, pour la gamme

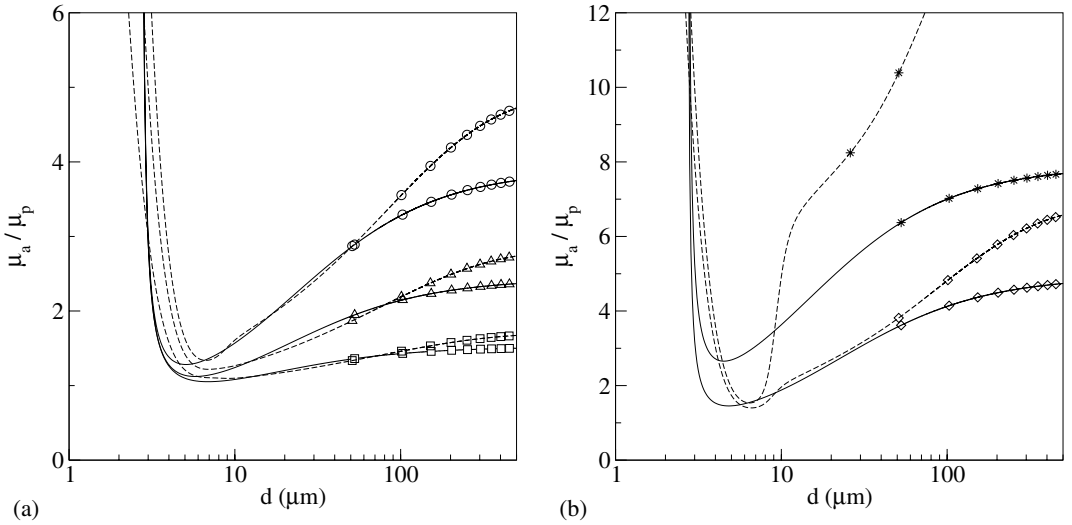

Fig. 1. Viscosité apparente relative en fonction du diamètre d'après les modèles de Kiani et al. (traits continus) et Pries et al. (traits pointillés) pour différents taux d'hématocrite systémique (a) $h = 0{,}2$ (carré), $h = 0{,}4$ (triangle haut) et $h = 0{,}6$ (cercle), (b) $h = 0{,}7$ (losange) et $h = 0{,}9$ (étoile).

d'hématocrite $h > 0{,}6$, les comportements sont significativement différents entre les deux modèles.

Par ailleurs, il est intéressant de montrer les variations de la viscosité apparente avec le taux d'hématocrite. La figure 2a illustre la faible influence du taux d'hématocrite sur la viscosité apparente lorsque sa valeur est inférieure à 0,6. Plus précisément on observe des variations inférieures à 20 % pour des hématocrites dans la gamme $0 < h < 0{,}6$. Cette caractéristique de la rhéologie sanguine est générique dans tous les modèles de la littérature que nous avons analysés. Elle montre que la viscosité apparente est beaucoup plus sensible aux variations des diamètres des vaisseaux qu'au taux d'hématocrite. Les contributions respectives de la structure du réseau (associée au diamètre des vaisseaux) et de la rhéologie sanguine sur la distribution de la pression sanguine semblent donc bien différentes. Des simulations complètes de la distribution de pression permettront d'approfondir cette observation qualitative sur les modèles de rhéologie.

3.2 La séparation de phase

La séparation de phase se caractérise par une répartition non uniforme des globules rouges dans les branches d'une bifurcation. Ici encore, différents modèles empiriques non-linéaires ont été proposés par Dellimore et al. [9] Pries et al. [7], pour décrire des observations expérimentales effectuées in vivo. Le premier modèle [9] considère seulement l'influence des débits sanguins dans les branches père/fils de la bifurcation sur la distribution des hématocrites. En revanche le modèle proposé en [7], plus complexe, tient compte à la fois de la répartition des débits mais aussi des diamètres des différentes branches, et de l'hématocrite père. Ces modèles se basent sur une approche locale du phénomène de ségrégation de phase et nécessitent la connaissance locale du sens de l'écoulement. En effet, c'est seulement dans les bifurcations pour lesquelles l'écoulement se produit du vaisseau père (indicé f) vers les fils (indicés α et β) que ces modèles s'appliquent. Dans la suite nous appellerons bifurcations « entrantes », celles pour lesquelles il y a un débit entrant et deux débits sortants, dans la mesure où le débit qui entre est celui du vaisseau père de la bifurcation. Dans les autres bifurcations pour lesquelles il y a deux débits entrants et un seul sortant, et que nous appellerons « sortantes », seule la conservation du débit d'hématocrite devra être appliquée.

La figure 2b illustre le rapport d'hématocrite prédit par ces modèles dans les bifurcations entrantes. Il est important de noter que ces deux modèles peuvent conduire à des rapports d'hématocrite supérieurs à un dans une certaine gamme de rapports de débits entre le vaisseau père et les vaisseaux fils, et pour certains diamètres. Par conséquent, ces modèles peuvent prédire des hématocrites fils supérieures à un lorsque le taux d'hématocrite père est élevé, ce qui n'est pas acceptable du point de vue de la modélisation. Nous ne donnons pas ici pour être synthétique les détails mathématiques des différents modèles cités ci-dessus qui peuvent être trouvés dans les références proposées.

4 Modèle hydrodynamique

Les vaisseaux de la micro-circulation ont tous la propriété d'être fortement allongés de sorte que le rapport diamètre/longueur est de l'ordre de 1/10. L'approximation de lubrification peut alors être utilisée avec profit pour évaluer les pertes de charge dans des tubes complexes. A partir de l'analyse asymptotique de l'équation de Stokes, il est possible de trouver une loi de Darcy locale qui caractérise l'écoulement de fluide dans une conduite cylindrique dont le diamètre local est petit devant les variations longitudinales de celle-ci. Le débit q est alors

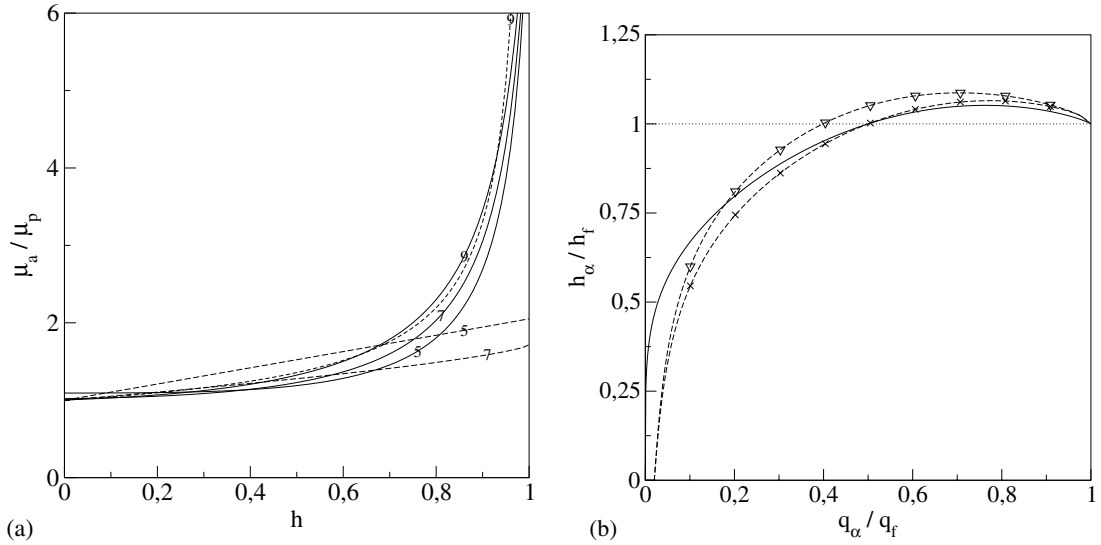

Fig. 2. (a) Viscosité apparente relative en fonction du taux d'hématocrite d'après les modèles de Kiani et al. (traits continus) et Pries et al. (traits pointillés) pour différents diamètres $d = 5, 7, 9$ μm. (b) Rapport des hématocrites en fonction du rapport des débits d'après les modèles de séparation de phase de Dellimore et al. (traits continus) et Pries et al. (traits pointillés) pour les bifurcations caractérisés par $d_f = d_\alpha = d_\beta = 20$ μm (croix) et $d_f = d_\beta = 20$ μm, $d_\alpha = 15$ μm (triangle bas).

proportionnel au gradient de pression longitudinal ∇p, de sorte que

$$q = -\frac{\pi\, d^4}{128\, \mu_a} \nabla p \tag{1}$$

où le coefficient de proportionnalité qui relie q et ∇p appelé conductance hydraulique dépend de la puissance quatre du diamètre local, et dans une moindre mesure des propriétés rhéologiques du fluide puisqu'il est seulement inversement proportionnel à la viscosité de celui-ci. En intégrant la relation (1) entre deux bifurcations, on obtient une relation de perte de charge qui relie les pressions locales aux bifurcations et qui tient compte de la viscosité apparente du fluide ainsi que des variations du diamètre des vaisseaux. Les modèles précédemment cités sont utilisés ici pour évaluer la viscosité apparente. Pour évaluer la limite quasi-statique des distributions de pressions dans ces réseaux, on écrit la conservation des débits en chaque nœud associée à chaque bifurcation :

$$\sum_i q_i = 0 \tag{2}$$

La relation (2) conduit à l'élaboration d'un système linéaire creux appliqué aux nœuds de pression. Sa résolution s'effectue à l'aide d'une méthode directe adaptée aux matrices creuses, en tenant compte des conditions aux limites imposées sur les nœuds de pression situés au bord du domaine. La résolution du problème de pression constitue en fait la première étape d'un processus itératif proposé en [7]. La seconde étape consiste en la résolution de l'hématocrite associée à chaque bifurcation. Les variations d'hématocrites résultant de la prise en compte du phénomène de séparation de phase nécessitent une seconde loi de conservation dans les bifurcations « sortantes »

$$\sum_i h_i\, q_i = 0 \tag{3}$$

Cette seconde relation (3) est appliquée sous forme locale. Dans le cas des bifurcations « entrantes » elle n'est pas nécessaire car les modèles de ségrégation de phase la vérifient automatiquement. En revanche, dans les bifurcations « sortantes » elle est appliquée de bifurcation en bifurcation en suivant les valeurs décroissantes de la pression. En pratique, il faut ordonner les nœuds du réseau de sorte à toujours connaître le taux d'hématocrite père. Le champ d'hématocrite calculé à partir des modèles de séparation de phase est ensuite utilisé pour la résolution de la pression de l'itération suivante. La convergence de cette procédure itérative peut s'avérer difficile, voire impossible dans certains cas, notamment lorsque les taux de saturation atteignent des valeurs inadmissibles lors d'une itération.

5 Résultats

Pour étudier l'impact des modèles de viscosité et de séparation de phase, nous avons évalué la distribution des pressions et d'hématocrites sur un volume de réseau micro-vasculaire cérébral réel de 1 mm^3. La figure 3 illustre la structure complexe de ce réseau situé au dessous de la pie-mère (sous la surface du cerveau). On y distingue les colonnes corticales, ou artères perforantes, qui traversent tout le volume, et alimentent un lit capillaire hétérogène. Ce réseau est formé d'une unique composante connexe, et comporte plus de 2200 segments de vaisseaux. La distribution des diamètres de ce réseau est centrée autour d'un diamètre de 10 μm. Les champs statiques de

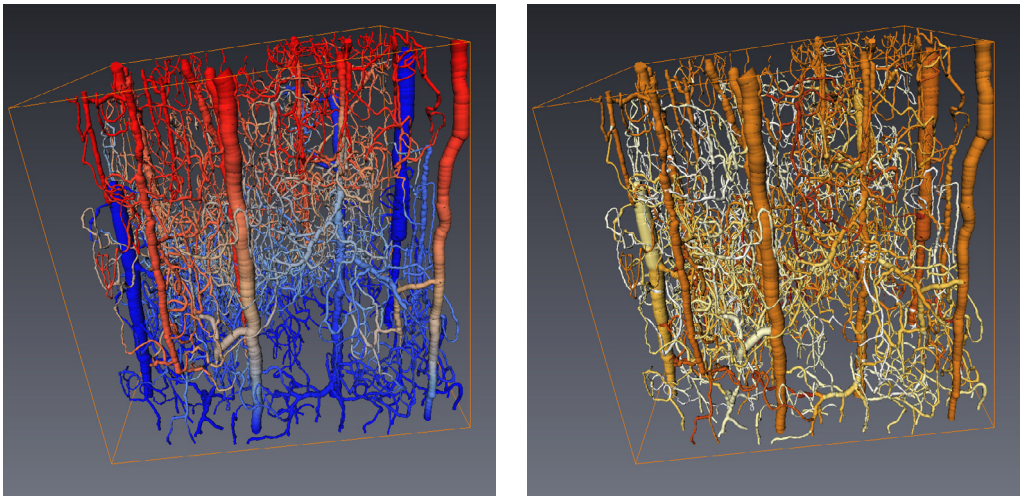

Fig. 3. Distributions des pressions (à gauche) et des hématocrites (à droite) avec les modèles de Pries et al. pour la viscosité et la séparation de phase. L'hématocrite systémique est de 0,45. La colorisation est décroissante du rouge vers le bleu pour les pressions et du foncé vers le clair pour le taux hématocrite.

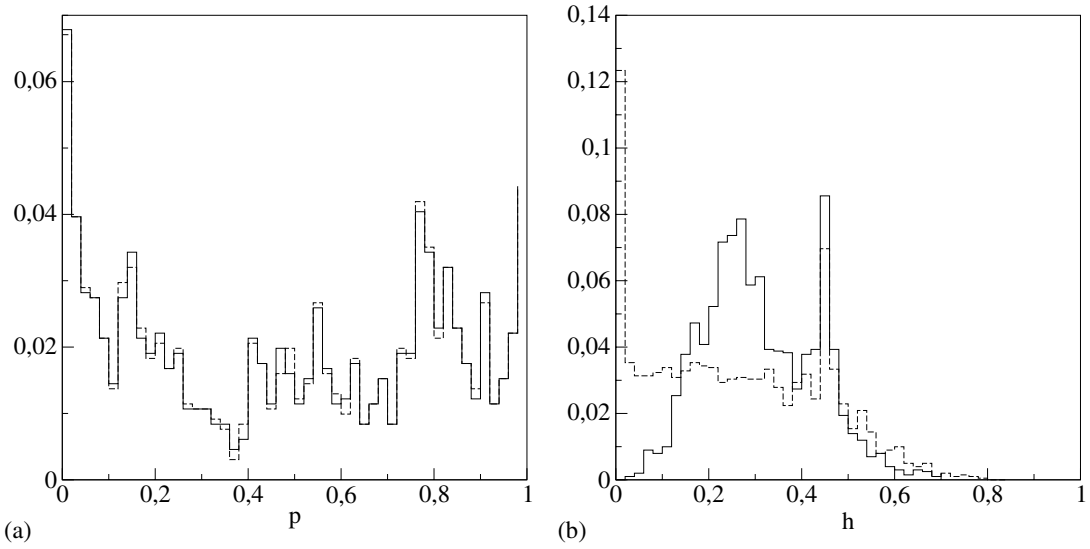

Fig. 4. Histogrammes (a) des pressions et (b) des hématocrites, pour la loi de viscosité de Pries et al. et les modèles de séparation de phase de Dellimore et al. (traits pleins) et Pries et al. (traits pointillés). Les valeurs imposées ne sont pas prises en compte.

pressions et d'hématocrite, colorisés sur cette même figure 3, sont calculés en utilisant les modèles proposés par Pries et al. [7].

On envisage alors quatre couples de modèles de viscosité et de loi de séparation de phase. Si l'on s'intéresse à la différence maximale de pression sur tout le réseau, dans le cas où l'on tient compte de la séparation de phase et dans celui où l'on ignore ce phénomène, on ne constate pas de différences supérieures à 10 % liées à des configurations particulières de la topologie. Si l'on estime la différence moyenne relative observée pour les quatre couples de modèles, celle-ci n'excède pas 1,5 %. La figure 4 représente les histogrammes de pressions et d'hématocrites obtenus en utilisant la loi de viscosité de Pries et al. couplée avec les deux modèles de séparation de phase de Dellimore et al. [9] et Pries et al. [7]. On peut constater sur cette figure que les différences observées sur la pression sont minimes, pour une rhéologie de viscosité effective donnée. La répartition de l'hématocrite dans le réseau diffère largement d'un modèle à un autre, mais cette forte différence impacte très faiblement sur la distribution de la pression.

6 Conclusion

Il existe différents modèles continus pour décrire la rhéologie sanguine dans la littérature. Nous avons développé un code de calcul permettant d'appliquer ces modèles dans le cadre de réseaux micro-vasculaires réels tridimensionnels. Nos calculs ont mis en évidence certaines caractéristiques importantes de la rhéologie

sanguine. Nous avons montré que l'impact des modèles de ségrégation de phase est finalement faible sur la distribution de pression. La structuration complexe de l'hématocrite au sein de la topologie hétérogène a un impact négligeable sur la distribution de la pression. Ce sont donc essentiellement les variations de diamètres du réseau qui sont responsables de la distribution de la pression. Ces observations peuvent être reliées à la prééminence du diamètre dans la conductance locale (2), mais aussi à la faible dépendance de la viscosité avec l'hématocrite observée en figure 2. Ces éléments permettent d'établir une bonne fiabilité des prédictions de la distribution de la pression sanguine qui montrent une excellente robustesse vis-à-vis du choix du modèle de séparation de phase. Nos résultats montrent aussi que la modélisation de la rhéologie sanguine peut négliger le phénomène de séparation de phase sans affecter la distribution de la pression de plus de 1,5 %. Etant donné certaines faiblesses de ces modèles, les difficultés numériques qu'ils posent, et la forte disparité des résultats qu'ils engendrent, ce résultat ouvre des perspectives intéressantes pour la simplification et la fiabilité de la modélisation des écoulements sanguins micro-vasculaires.

Remerciements. Ce travail a été soutenu par le GDR n° 2760 - Biomécanique des Fluides et des Transferts - Intéraction Fluide/Structure Biologique, l'ASUPS A05 de l'Université Paul Sabatier de Toulouse, France, et le projet ANR ANR-06-BLAN-023801.

Références

[1] H.M. Duvernoy, S. Delon, J.L. Vannson, Cortical blood vessels of the human brain, Brain Res. Bull. 7 (1981) 519–579

[2] F. Plouraboué, P. Clotens, C. Fonta, A. Steyer, F. Lauwers, J.-P. Marc-Vergnes, X-ray high-resolution vascular network imaging, J. Microsc. 215 (2004) 139–148

[3] L. Risser, F. Plouraboué, X. Descombes, Gap filling of 3D micro-vascular networks by tensor voting, J. Cereb. Blood Flow Metab. 27 (2008) 674–687

[4] J. Lee, N.P. Smith, Theoretical modeling in hemodynamics of microcirculation, Microcirculation 15 (2008) 699–714

[5] A.S. Popel, P.C. Johnson, Microcirculation and hemorheology, Annu. Rev. Fluid Mech. 37 (2005) 43–69

[6] L. Risser, Analyse quantitative du réseau micro-vasculaire intra-cortical, Thèse, Université Paul Sabatier, Toulouse, France, 2007

[7] A.R. Pries, T.W. Secomb, P. Gaehtgens, J.F. Gross, Blood flow in microvascular networks – experiments and simulation, Circ. Res. 67 (1990) 826–834

[8] M.F. Kiani, A.G. Hudetz, A semi-empirical model of apparent blood viscosity as a function of vessel diameter and discharge hematocrit, Biorheology 28 (1991) 65–73

[9] J.W. Dellimore, M.J. Dunlop, P.B. Canham, Ratio of cells and plasma in blood flowing past branches in small plastic channels, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 244 (1983) 635–643

Annexe B

Proceeding Micro and Nano Flow 2009

Blood pressure distribution in micro-vascular networks

Romain GUIBERT [1,2,3,4,*], Caroline FONTA [3,4], Franck PLOURABOUE [1,2]

* Corresponding author: Tel.: +33 (0) 5 61 28 58 87; Fax: +33 (0) 5 61 28 58 99; Email: guibert@imft.fr
1: Université de Toulouse ; INPT, UPS ; IMFT (Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse) ;
Allée Camille Soula, F-31400 Toulouse, France
2: CNRS ; IMFT ; F-31400 Toulouse, France
3: Université de Toulouse ; UPS ; Centre de Recherche Cerveau et Cognition ; France
4: CNRS ; CerCo ; F-31400 Toulouse, France

Abstract: Blood rheology is complex and non-linear. The effective viscosity variations are important due to red blood cells packing inside capillaries, the so-called Fåhræus-Lindquist effect, whilst concomitantly phase segregation appears in bifurcations. We have performed direct numerical simulations of different non-linear rheological models of the blood on realistic three-dimensional micro-vascular networks. These simulations point out two significant results. First, various rheological models lead to very similar pressure distributions over the whole range of physiologically relevant hematocrits. Secondly, different models for phase segregation lead to very distinct hematocrit distributions in the micro-vascular network. Moreover, for all the investigated rheological models, the hematocrit distribution very weakly affects the pressure distribution, when prescribing uniform pressure boundary conditions.

Keywords: Cerebral cortex, Micro-tomography, Micro-circulation, Blood rheology, Apparent viscosity, Fåhræus-Lindquist effect, Plasma skimming.

1. Introduction

Recent developments of imaging techniques allow a better understanding of biological systems, and more particularly intra-cortical micro-vascular networks. These networks have already been described qualitatively in the literature (Duvernoy *et al.*, 1981), but their topology and morphology are difficult to quantify. New imaging techniques permit high resolution three-dimensional acquisitions and accurate quantitative description of such networks (Plourabouè *et al.*, 2004).

The digital reconstruction of networks topology from high resolution images permits the modeling and simulation of micro-vascular blood flows. This modeling involves the coupling of a non-linear rheology with a very complex heterogeneous topology. This coupling has been mainly addressed on simple networks in the literature of the last twenty years (Lee and Smith, 2008; Popel and Johnson, 2005).

A continuous approach is traditionally used to describe blood rheology. Discrete network models based on pressure drop computation between two successive bifurcations are used to compute the blood flow between two vascular junctions.

The purpose of our contribution is to provide a quantitative evaluation of blood pressure distribution within brain intra-cortical micro-vascular networks, and to evaluate the impact of different viscosity and plasma skimming models.

2. Acquisition and processing

The micro-vascular networks studied are extracted from primate cerebral cortex (marmosets). Sample preparation consists in injecting a contrast agent through the entire

vascular system. The injected tissue is treated using a specific preparation before resin inclusion. These samples are then imaged using synchrotron high resolution X-ray micro-tomography at the European Synchrotron Radiation Facility (Grenoble, France). Further details on the preparation and imaging have been described by Plouraboué *et al.* (2004).

This technique permits us to obtain ten millimeters cube scans over the entire depth of cortical gray matter with micron resolution.
The volumes of data obtained are huge and difficult to handle in the form of gray-scale images. The very good contrast of these data allows to treat them by traditional image processing methods without loss of information.

The binarization is performed with an hysteresis thresholding method. Binary images are then filtered using erosion-dilation operators with a three-dimensional cubic structuring element to remove isolated islands of pixels, as well as pixels holes inside vessels. The image is then skeletonized to obtain a vectorized description of the network which is lightweight, easy to manipulate, and contains all the necessary information. Finally, a specific method which fills the gaps between the closest discontinuous vessels has been developed to recover the complete real network topology (Risser *et al.*, 2008; 2009).

3. Background about micro-circulation

3.1 Fåhræus and Fåhræus-Lindquist effects

Many studies have focused on blood rheology modeling whose specificities are mainly related to the presence of red blood cells and their ability to deform when they move into smallest vessels. These studies have shown that red blood cells rate flowing in a tube (tube hematocrit) is lower than the systemic hematocrit. This effect is called the Fåhræus effect.

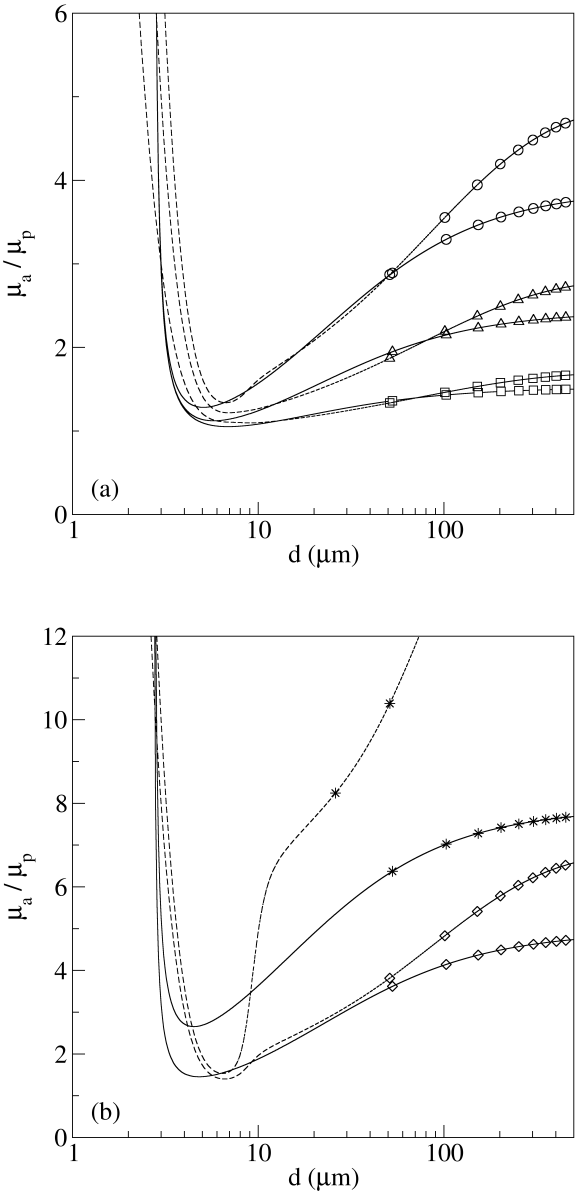

Figure 1. Relative apparent viscosity versus vessel diameter using Kiani and Hudetz (1991) (solid lines) and *in vitro* Pries *et al.* (1990) (dashed lines) models for different systemic hematocrit (a) h = 0.2 (square), h = 0.4 (triangle), h = 0,6 (circle) and (b) h = 0.7 (diamond), h = 0,9 (star).

Furthermore, when tube diameter reaches values comparable to capillary size, i.e. 5-10 μm, the apparent viscosity of blood decreases as the diameter value goes down. This remarkable phenomenon is the Fåhræus-Lindquist effect. It reflects the structure of the two-phase flow which minimized the viscous dissipation. Red blood cells concentrate at the

vessels center, the plasma lubricates the flow, so that the apparent viscosity of blood decreases. This behavior saturates when red blood cells can not more deform.

The *in vitro* viscosity models proposed by Pries *et al.* (1990) and Kiani and Hudetz (1991) are based on systemic hematocrit that we note h. These two models are illustrated in figures 1a,b. They exhibit very similar behaviors within the relevant physiological hematocrit range $0 < h < 0.6$ (figure 1a). However, the viscosity minimum is achieved at a slightly different diameter for both models. The behavior of the two models significantly differs in the hematocrit range $0.6 < h < 1$ (figure 1b).

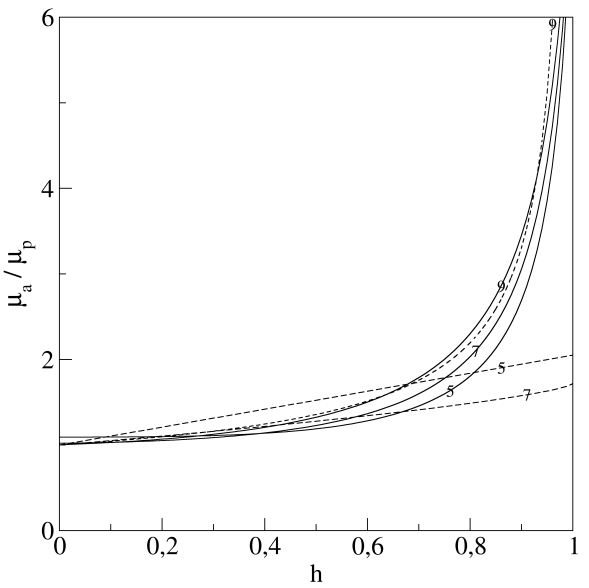

Figure 2. Relative apparent viscosity function of hematocrit using Kiani and Hudetz (solid lines) and *in vitro* Pries *et al.* (dashed lines) models for different tube diameters d = 5, 7, 9 µm.

It is also interesting to visualize the apparent viscosity variations versus the hematocrit. Figure 2 illustrates the weak influence of the hematocrit on the *in vitro* apparent viscosity when its value is lower than 0.6. More precisely, we observe less than 20% variations for hematocrits in the range $0 < h < 0.6$. This is not the case for *in vivo* viscosity laws which present a more important dependence on the hematocrit as illustrated in figure 3.

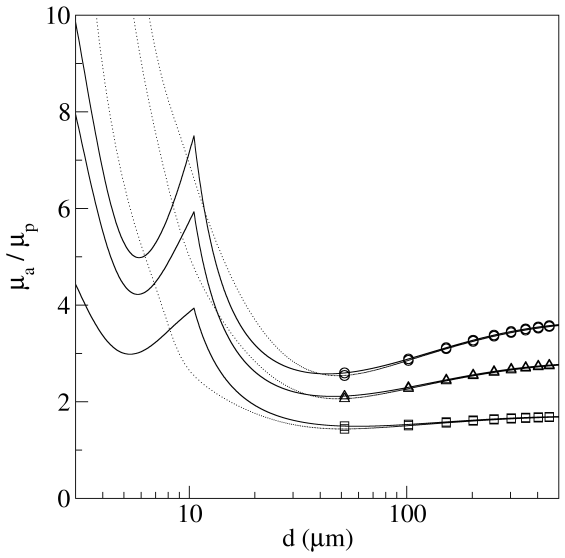

Figure 3. Relative apparent viscosity versus vessel diameter using Pries *et al.* (1994) (dotted lines) and Pries and Secomb (2005) (continuous lines) *in vivo* viscosity laws for different systemic hematocrit: h = 0.2 (square), h = 0.4 (triangle), h = 0,6 (circle).

Pries *et al.* (1994) then Pries and Secomb (2005) have also proposed several forms of *in vivo* viscosity laws. Theses laws have been established by minimizing the difference between experimental *in vivo* measurements and direct simulations. The viscosity values are higher than the ones predicted by *in vitro* laws, due to the presence of endothelial surface layer.

Using these different laws, the respective contributions of the network structure (associated with the vessel diameter) and the blood rheology on the blood pressure distribution may therefore be quite different.
Further complete pressure simulations will be necessary to investigate this qualitative observation about the models of rheology.

3.2 Plasma skimming

The phase separation is characterized by a non-uniform distribution of red blood cells in the branches of a bifurcation. Again, different non-linear empirical models have been proposed by Dellimore *et al.* (1983) and Pries *et al.* (1990, 1994) to describe *in vitro* and *in*

vivo experimental observations.

The first model (Dellimore *et al.*, 1983) only considers the blood flow influence on the hematocrit distribution in mother/daughter branches of a junction. However, the more complex model proposed by Pries *et al.* (1990, 1994) and Pries and Secomb (2005), also takes into account the influence of flow distributions, input hematocrit and diameters. These models are based on a local approach of plasma skimming phenomenon and require local knowledge of the flow direction. They can only be used when the flow is directed from the mother branch (indexed m) into the daughter branches (indexed α and β). In the following we call "incoming bifurcations" those for which there are one inflow and two outflows. We also call "outgoing bifurcations" those for which there are two inflows and one outgoing. Only red blood cells flow conservation is applied for this last one.

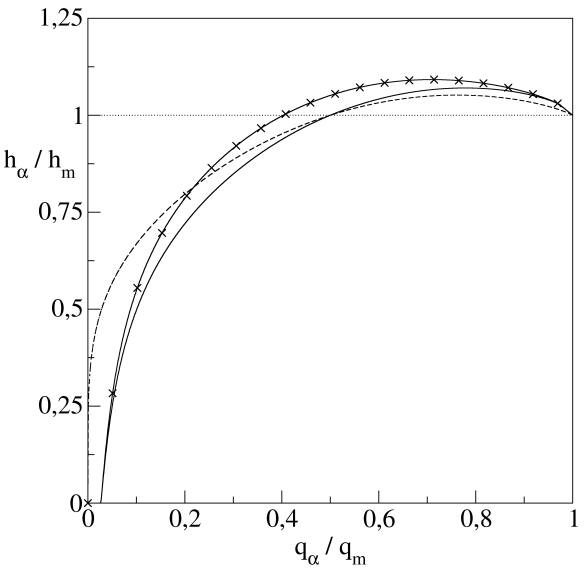

Figure 4. Hematocrit ratio versus flow ratio using plasma skimming models of Dellimore *et al.* (dashed lines) and Pries and Secomb (2005) (continuous lines) for bifurcations characterized by $d_m = d_\alpha = d_\beta = 20$ µm and $d_m = d_\beta = 20$ µm, $d_\alpha = 15$ µm (cross).

Figure 4 illustrates hematocrit ratio predicted by these models for incoming bifurcations. It is important to note that both models can lead to hematocrit ratio higher than unity for a particular range of flow ratio between mother and daughter vessels and for some diameters. Therefore, in certain circumstances arising in complex networks these models can predict daughter hematocrit larger than one when mother hematocrits are high, which is unacceptable from the modeling point of view. The version proposed by Pries and Secomb (2005) is adjusted to contain the hematocrit rates.
Mathematical details of the different models mentioned above can be found within the provided references.

4. Hydrodynamic model

The brain micro-vessels have the property to be highly elongated so that the diameter/length ratio is about 1/10. The lubrication approximation can be profitably used to assess the induced pressure drop in tube having diameter variations.

From the asymptotic analysis of the Stokes equation, it is possible to find a Poiseuille's law, which characterizes the flow in a tube. The flow rate q is proportional to the longitudinal pressure gradient ∇p, *i.e.*

$$q = \frac{\pi d^4}{128\mu_a} \nabla p. \qquad (1)$$

The coefficient of proportionality which connects q and ∇p known as the hydraulic conductance shows a strong dependence with the fourth power of the local diameter. However it shows a smaller dependence with rheological properties of the fluid as it is only inversely proportional to the apparent viscosity. By integrating equation (1) between two successive bifurcations, we get a pressure drop relation, which connects local pressures at junctions and takes into account the apparent viscosity of the fluid as well as the local vessel diameter variations. The above mentioned viscosity models are used to evaluate the apparent viscosity.

Such integrated pressure drop between two successive bifurcations neglects the influence of the possibly complex flow arising in the vicinity of each bifurcation. Nevertheless it is expected that the contribution of these localized complex hydrodynamical effects is of order of the diameter/length ratio which is about 1/10 in physiological networks. Such effects would bring rather small corrections to the pressure drop and can then be safely discarded.

To determine the limit of the quasi-static pressure distribution in these networks, we write the flow conservation at each node of the network as:

$$\sum_i q_i = 0 \ . \qquad (2)$$

The equation (2) leads to a linear system applied to pressure nodes. It can be solved using a direct method adapted to sparse matrices, taking into account boundary conditions imposed on border pressure nodes. Using a dimensionless form of these equations, we impose p=1 for input nodes and p=0 for output ones. Solving the pressure problem is in fact the first step of an iterative process proposed by Pries *et al.* (1990).

The second step consists in the resolution of the hematocrit mass conservation written at each bifurcation. Hematocrit changes resulting from phase separation require a second conservation law for all bifurcations:

$$\sum_i h_i q_i = 0 \ . \qquad (3)$$

The relation (3) is locally applied. In the case of incoming bifurcations, equation (3) is applied through plasma skimming local models. In practice, using Pries *et al.* model, nodes have to be ordered to know the mother hematocrit.

The hematocrit field calculated from phase separation models is then used to solve the pressure field at next iteration. The convergence of this iterative procedure may be difficult. In some cases, over-relaxation is used to facilitate the convergence.

5. Results

To study the impact of viscosity and phase separation models, we evaluate pressure and hematocrit distribution in a real intra-cortical micro-vascular network of 1,5 mm^3. Figures 5 and 6 show the complex structure of this network located below the pial mater (under the brain surface). One can distinguish cortical columns, or perforating arteries, which pass through the entire volume, and feed a heterogeneous capillary bed. This network consists of a single connected component, and includes 3700 segments of vessels. The diameters distribution of this network is centered around a diameter of 10 µm. The quasi-static pressure and hematocrit distribution, colorized on these same figures, are calculated using the models proposed by Pries and co-workers.

We then consider four configurations C_i of viscosity law and phase separation models. At each node of the network we compute the pressure given by each configuration p^C.
For two configurations C_1 and C_2 we then compare the average relative difference between the pressure at each node i:

$$E = \frac{1}{N} max\left(\sum_i \frac{\left| p_i^{C_1} - p_i^{C_2} \right|}{p_i^{C_1}}, \sum_i \frac{\left| p_i^{C_1} - p_i^{C_2} \right|}{p_i^{C_2}} \right). \qquad (4)$$

We observe that this relative pressure difference E does not exceed 3,20 %, when comparing different viscosity laws and plasma skimming models as summarized in table 1. Moreover, we compare these pressure distributions to the ones obtained using an uniform hematocrit distribution, and we also observe weak differences (table 2).
Figures 7 and 8 show the pressure and hematocrit histograms obtained using the *in*

vivo viscosity law proposed by Pries and Secomb (2005) or Kiani and Hudetz (1991) coupled with the two plasma skimming models used above. Differences on pressure distribution are minimal for a given effective rheology viscosity law. The distribution of hematocrits in the network varies widely from one model to another, but this strong difference has a very low impact on the pressure distribution.

	V: Pries / Secomb S: Dellimore *et al.*	V: Kiani / Hudetz S: Dellimore *et al.*
V: Pries / Secomb S: Pries / Secomb	0.23 %	3.20 %
V: Kiani / Hudetz S: Pries / Secomb	3.12 %	0.27 %

Table 1. Average relative pressure difference E given in (4) for different couples of viscosity laws (indicated by V) and phase separation (indicated by S) models.

	V: Pries / Secomb	V: Kiani / Hudetz
S: Pries / Secomb	0.42 %	0.55 %
S: Dellimore *et al.*	0.26 %	0.40 %

Table 2. Analysis of the impact of plasma skimming models on the pressure distribution. We compare the pressure distribution in configuration V/S with the one resulting from a uniform hematocrit distribution associated with the same viscosity law V by evaluating the average relative difference E given in (4).

6. Conclusion

Different continuous models have been proposed to describe blood rheology in the literature and so the more for plasma skimming effect. We have computed numerically the flow distribution given by these models in the context of real three-dimensional micro-vascular networks. Our calculations have revealed some salient properties of confined blood rheology. We observe that the impact of phase segregation models is indeed very weak on the pressure distribution. The complex structure of the hematocrit inside heterogeneous networks has a negligible impact on pressure distribution. This result is even observed when considering *in vivo* viscosity laws which are more sensitive to the coupling between hematocrit and effective viscosity. Variations of vessel diameter are essentially responsible for the pressure distribution configuration. These observations are to be related to the drastic dependence of the local conductance (1) on the diameter. This observation leads to the conclusion that the blood pressure predictions may be a reliable quantity to compute because it weakly depends on the considered models, all the more so on the plasma skimming ones.

Our results also suggest that the modeling of blood rheology can ignore the plasma skimming phenomenon without affecting the pressure distribution by more than 3.5%. Given the possible weakness of these phase separation models, the numerical difficulties associated with their resolution, as well as the high disparity of their impact, this result opens interesting prospects for the simplification and the reliability of micro-vascular pressure computation. This result should nevertheless be tempered by the possible influence of the applied boundary conditions in the present study. Moreover, it is important to stress that even if the phase-segregation effect has a minor influence on the pressure distribution, it is of major importance for transport issues such as oxygen distribution in micro-vascular networks.

Acknowledgments

The authors thank the referees for their fruitful comments to this study. The research was supported by GDR n° 2760 - Biomécanique des fluides et des transferts - Interaction fluide/structure biologique, the ASUPS A03 and A05 of Paul Sabatier University, Toulouse, France and the ANR project ANR-06-BLAN-0238-01.

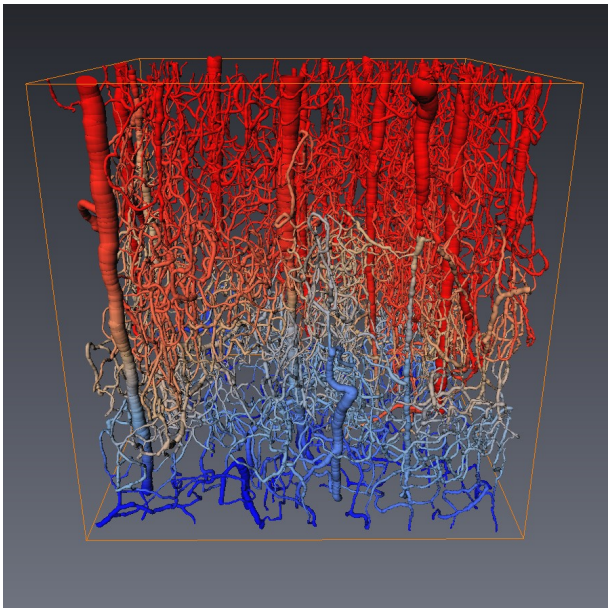

Figure 5. Pressure distribution using Pries *et al. in vivo* viscosity and plasma skimming models. Systemic hematocrit h = 0.45. Decreasing colour-coded representation from red to blue.

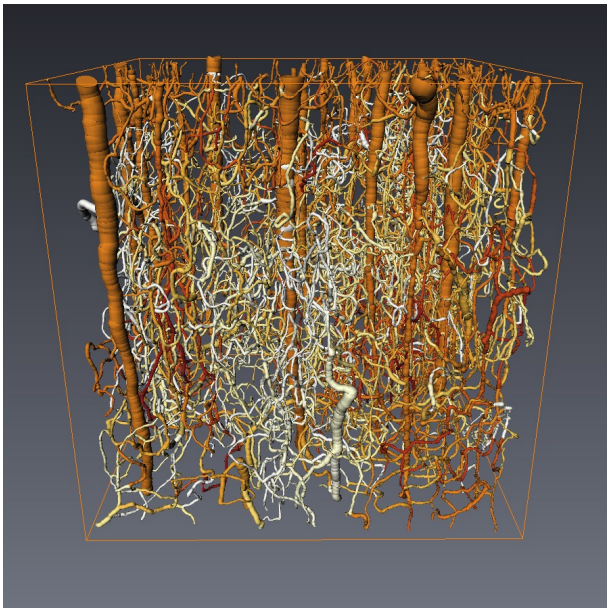

Figure 6. Hematocrit distribution using Pries *et al. in vivo* viscosity and plasma skimming models. Systemic hematocrit h = 0.45. Decreasing colour-coded representation from dark to light.

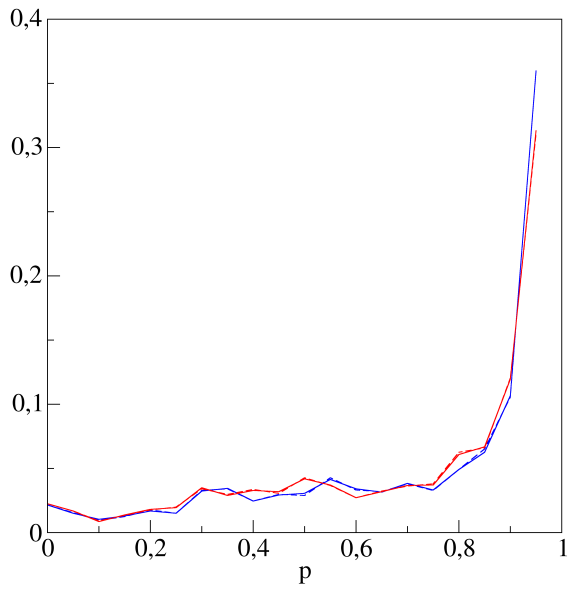

Figure 7. Node pressure histogram using *in vivo* Pries *et al.* (blue) or Kiani and Hudezt (red) viscosity laws, and Pries *et al.* (continuous lines) or Dellimore *et al.* (dashed lines) phase separation models. Pressure boundary conditions are not plotted. Continuous and dashed lines are superimposed.

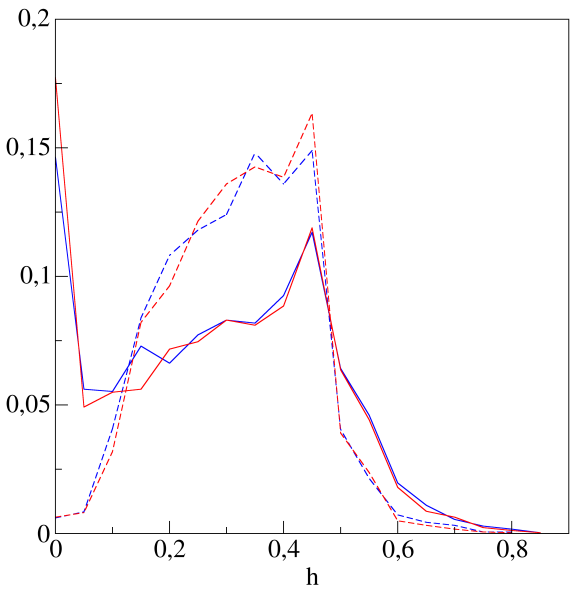

Figure 8. Segment hematocrit histogram using *in vivo* Pries *et al.* (blue) or Kiani and Hudezt (red) viscosity laws, and Pries *et al.* (continuous lines) or Dellimore *et al.* (dashed lines) phase separation models. Inlet hematocrit values are not plotted.

References

Dellimore, J. W., Dunlop, M. J., Canham, P. B, 1983. Ratio of cells and plasma in blood flowing past branches in small plastic channels. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 244, 635–643.

Duvernoy, H. M., Delon, S., Vannson, J. L., 1981. Cortical blood vessels of the human brain. Brain Res. Bull. 7, 519–579.

Kiani, M. F., Hudetz, A. G, 1991. A semi-empirical model of apparent blood viscosity as a function of vessel diameter and discharge hematocrit. Biorheology 28, 65–73.

Lee, J., Smith, N. P., 2008. Theoretical modeling in hemodynamics of microcirculation. Microcirculation 15, 699–714.

Plouraboué, F., Clotens, P., Fonta, C., Steyer, A., Lauwers, F., Marc-Vergnes, J.-P., 2004. X-ray high-resolution vascular network imaging. J. Microsc. 215, 139–148.

Popel, A. S., Johnson, P. C., 2005. Microcirculation and hemorheology. Annu. Rev. Fluid Mech. 37, 43–69.

Pries, A. R., Secomb, T. W., 2005. Microvascular blood viscosity in vivo and the endothelial surface layer. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 289, 2657–2664.

Pries, A. R., Secomb, T. W., Gaehtgens, P., Gross, J. F, 1990. Blood flow in microvascular networks. Experiments and simulation. Circ. Res. 67, 826–834.

Pries, A. R., Secomb, T. W., Gessner, T., Sperandio, M. B., Gross, J. F, Gaehtgens, P., 1994. Resistance to blood flow in microvessels in vivo. Circ. Res. 67, 826–834.

Risser, L., Plouraboué, F., Cloetens, P., Fonta, C., 2009, A 3D investigation shows that angiogenesis in primate cerebral cortex mainly occurs at capillary level. Int. J. Dev. Neurosci. 27, 185-196.

Risser, L., Plouraboué, F., Descombes, X., 2008. Gap filling of 3D micro-vascular networks by tensor voting. J. Cereb. Blood Flow Metab. 27, 674–687.

Author : Romain Guibert
Title : Analysis of cerebral micro-vascular blood flows
Supervisors : Caroline Fonta (CerCo) and Franck Plouraboué (IMFT)
Phd defence : Toulouse, December 1st 2009

Abstract : This work is concerned with the hydrodynamics of blood flow in micro-vascular cerebral networks. The micro-vascular networks are reconstructed from specimens using high resolution three-dimensional micro-tomography imaging and post-processing techniques. A numerical quasi-static approximation of blood flow is then developed. This approach allows to account for both the complex geometric structure of micro-vascular networks and the non-local hydrodynamic interactions of red blood cells flowing within them. The proposed method permits the evaluation of pressure, hematocrit and flow distributions over cortical brain volumes of about ten cubic millimeters containing tens of thousands of vascular segments. A systematic analysis of blood rheology models demonstrate the importance of the choice of viscosity model, in contrast to the low impact of the phase separation on the flow, a phenomenon for which we also offer alternative model. Moreover, we analyse the the cerebral blood perfusion and the general organisation of cortical blood flow. We quantify the vascular regions that are essentially micro-vascular functional units under normal physiological conditions and assess their evolution and robustness in pathological contexts such as for cerebral micro-strokes.

Keywords : microcirculation, cortex, heterogeneous network, phase separation, cerebral blood flow, vascular module.

Auteur : Romain Guibert
Titre : Analyse des écoulements micro-vasculaires cérébraux
Directeurs de thèse : Caroline Fonta (CerCo) et Franck Plouraboué (IMFT)
Lieu et date de soutenance : Toulouse, le 1er décembre 2009

Résumé : Ces travaux s'intéressent à la micro-hydrodynamique des écoulements sanguins cérébraux dans les réseaux micro-vasculaires. A partir d'images tridimensionnelles haute résolution obtenues par micro-tomographie, les réseaux micro-vasculaires sont numérisés après différentes étapes de traitement d'images. Une résolution numérique approchée des écoulements sanguins quasi-statique de type réseau est développée. Cette approche permet à la fois de prendre en compte la structure géométrique micro-vasculaire complexe et les interactions hydrodynamiques non-locales des hématies confinées qui s'écoulent en son sein. La méthode proposée permet l'évaluation des distributions de pression, d'hématocrite et de débit sur des volumes cérébraux d'une dizaine de millimètres cube où quelques dizaines de milliers de segments vasculaires sont présents. L'analyse systématique des modèles de rhéologie sanguine existant montrent la prépondérance du choix du modèle de viscosité, à opposer au faible impact de la séparation de phase sur l'écoulement, phénomène pour lequel nous proposons aussi une modélisation alternative. De plus, nous avons analysé la perfusion sanguine cérébrale, et l'organisation générale des écoulements corticaux. Dans la situation physiologique normale, nous quantifions les territoires vasculaires qui sont les unités fonctionnelles micro-vasculaires. Nous évaluons leur évolution et leur robustesse dans des contextes pathologiques modèles et notamment pour les micro-accidents vasculaires cérébraux.

Mots-clés : microcirculation, cortex, réseau hétérogène, séparation de phase, débit sanguin cérébral, territoire vasculaire.

Discipline : Dynamique des fluides

Laboratoires : Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse, Allée du Professeur Camille Soula, 31400 Toulouse. Centre de Recherche Cerveau et Cognition, Faculté de Médecine de Rangueil, 133 route de Narbonne, 31062 Toulouse.