

Université de Montréal

**Étude numérique des origines hémodynamiques
des oscillations dans des réseaux de capillaires**

par

Yasmine Tawfik

Département de mathématiques et de statistique

Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Maître ès sciences (M.Sc.)
en mathématiques

janvier 2013

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

**Étude numérique des origines hémodynamiques
des oscillations dans des réseaux de capillaires**

présenté par

Yasmine Tawfik

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Jacques Bélair

(président-rapporteur)

Robert G. Owens

(directeur de recherche)

Anne Bourlioux

(membre du jury)

Mémoire accepté le:

23 janvier 2013

SOMMAIRE

En simulant l'écoulement du sang dans un réseau de capillaires (en l'absence de contrôle biologique), il est possible d'observer la présence d'oscillations de certains paramètres comme le débit volumique, la pression et l'hématocrite (volume des globules rouges par rapport au volume du sang total). Ce comportement semble être en concordance avec certaines expériences *in vivo*. Malgré cet accord, il faut se demander si les fluctuations observées lors des simulations de l'écoulement sont physiques, numériques ou un artefact de modèles irréalistes puisqu'il existe toujours des différences entre des modélisations et des expériences *in vivo*.

Pour répondre à cette question de façon satisfaisante, nous étudierons et analyserons l'écoulement du sang ainsi que la nature des oscillations observées dans quelques réseaux de capillaires utilisant un modèle convectif et un modèle moyenné pour décrire les équations de conservation de masse des globules rouges. Ces modèles tiennent compte de deux effets rhéologiques importants : l'effet Fåhræus-Lindqvist décrivant la viscosité apparente dans un vaisseau et l'effet de séparation de phase schématisant la distribution des globules rouges aux points de bifurcation. Pour décrire ce dernier effet, deux lois de séparation de phase (les lois de Pries et al. [1] et de Fenton et al. [2]) seront étudiées et comparées.

Dans ce mémoire, nous présenterons une description du problème physiologique (rhéologie du sang). Nous montrerons les modèles mathématiques employés (moyenné et convectif) ainsi que les lois de séparation de phase (Pries et al. [1] et Fenton et al. [2]) accompagnés d'une analyse des schémas numériques implémentés. Pour le modèle moyenné, nous employons le schéma numérique explicite traditionnel d'Euler ainsi qu'un nouveau schéma implicite qui permet de résoudre ce problème d'une manière efficace. Ceci est fait en utilisant une méthode de Newton-Krylov avec gradient conjugué préconditionné [3] et la méthode de GMRES [4]

pour les itérations intérieures ainsi qu'une méthode quasi-Newton (la méthode de Broyden [5]). Cette méthode inclura le schéma implicite d'Euler et la méthode des trapèzes. Pour le schéma convectif, la méthode explicite de Kiani et al. [6] sera implémentée ainsi qu'une nouvelle approche implicite. La stabilité des deux modèles sera également explorée. À l'aide de trois différentes topologies, nous comparerons les résultats de ces deux modèles mathématiques ainsi que les lois de séparation de phase afin de déterminer dans quelle mesure les oscillations observées peuvent être attribuables au choix des modèles mathématiques ou au choix des méthodes numériques.

Mots clés : Réseaux capillaires sanguins - oscillations - débit volumique - hémocrite

SUMMARY

While simulating blood flow in a microvascular network (in the absence of biological control), it is possible to observe the presence of oscillations in certain parameters such as blood flow, nodal pressure and hematocrit (red blood cell concentration in blood). This behaviour seems consistent with certain *in vivo* experiments. Despite this agreement, one has to wonder if the fluctuations observed in simulations are physical in nature, numerical or an artefact of unrealistic models since there are always differences between modelling and *in vivo* experiments.

To settle this question satisfactorily, we will study and analyze blood flow and the nature of the fluctuations in different microvascular networks using a convective model and a well-mixed model to depict the governing equations for conservation of red blood cell mass. These models take into account two important rheological effects : the Fåhræus-Lindqvist effect describing the apparent viscosity of blood flow in a vessel and the plasma skimming effect which describes the separation of red blood cells at diverging nodes. To describe the latter effect, we will implement two plasma skimming models (Pries et al. [1] and Fenton et al. [2]).

In this thesis, we will present a description of the physiological problem (blood rheology). We will introduce the mathematical models used (well-mixed and convective) as well as the plasma skimming models (Pries et al. [1] and Fenton et al. [2]) accompanied by a detailed analysis of the numerical methods implemented. For the well-mixed model, we use the traditional explicit Euler method as well as a new implicit scheme that allows us to solve the problem in an efficient manner. This is done using a Newton-Krylov method with a preconditioned conjugate gradient [3] and GMRES method [4] for the inner iterations as well as a quasi-Newton method (Broyden's method [5]). The implicit method will include the

backward Euler and trapezoidal methods. For the convective model, the explicit method of Kiani et al. [6] will be implemented as well as a new numerical implicit approach. The stability of these numerical schemes will be explored. Using three different topologies, we will compare the results of the two mathematical models as well as the two plasma skimming models and the various numerical methods in order to ascertain to what extent the oscillations that have been observed using the traditional schemes may be attributable to the choice of the mathematical models or the choice of the numerical methods.

Key words : Microvascular network - oscillations - blood flow - hematocrit

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire	iii
Summary	v
Liste des figures	x
Liste des tableaux	xii
Remerciements	xiii
Introduction	1
Chapitre 1. Problème physiologique	8
1.1. Réseaux de capillaires.....	8
1.2. Types de noeuds	8
1.2.1. Noeuds frontières et noeuds intérieurs.....	8
1.2.2. Noeuds divergents	9
1.2.3. Noeuds convergents.....	9
1.3. Rhéologie du sang	10
1.3.1. Composition du sang	10
1.3.2. Résistance et Viscosité.....	11
1.3.3. Effet Fåhræus-Lindqvist.....	12
1.3.4. Effet Fåhræus	15
1.3.5. Effet de séparation de phase	15
1.3.5.1. Modèle de Pries et al. [1]	17
1.3.5.2. Modèle de Fenton et al. [2].....	18

1.3.5.3.	Modèle de Klitzman et Johnson et Dellimore et al. [29, 39]	19
1.4.	Description mathématique de l'écoulement sanguin.....	20
Chapitre 2.	Modèle moyenné	27
2.1.	Conservation de masse des globules rouges	27
2.2.	Schémas numériques	29
2.3.	Résolution des méthodes implicites.....	30
2.3.1.	Méthode de Newton-Krylov	30
2.3.2.	Méthode quasi-Newton de Broyden	34
Chapitre 3.	Modèle convectif	36
3.1.	Conservation de masse des globules rouges	36
3.2.	Schéma explicite de Kiani et al.....	37
3.3.	Schéma implicite.....	39
Chapitre 4.	Stabilité linéaire	40
4.1.	Modèle moyenné	40
4.2.	Modèle convectif	41
Chapitre 5.	Résultats	47
5.1.	Grands réseaux	47
5.1.1.	Modèle moyenné.....	48
5.1.2.	Modèle convectif.....	49
5.2.	Réseau A	56
5.2.1.	Stabilité linéaire	58
5.2.2.	Modèle moyenné.....	61
5.2.3.	Modèle convectif.....	64

5.3. Discussion	75
Chapitre 6. Conclusion	79
Bibliographie	81

LISTE DES FIGURES

1.1	Un noeud divergent.....	9
1.2	Un noeud convergent.....	9
1.3	Composition du sang.....	11
1.4	Viscosité apparente relative <i>in vivo</i> de (1.3.6) (Pries et al. [28]) pour quatre valeurs de H_D	14
1.5	Un noeud convergent et les débits des trois vaisseaux reliés.....	16
1.6	Un noeud divergent et les débits de trois vaisseaux reliés.....	16
1.7	Diagramme d'une jonction de trois vaisseaux.....	20
3.1	Profil latéral de quatre bolus cylindriques de sang, chacun d'hématocrite uniforme, se déplaçant de gauche à droite avec la même vitesse sans déformation dans un vaisseau.....	36
5.1	Représentation du réseau 1.....	48
5.2	Représentation du réseau 2.....	48
5.3	Hématocrites moyens calculés avec le modèle moyenné (Euler explicite) pour réseau 1.....	50
5.4	Hématocrites entrants de six vaisseaux calculés avec le modèle convectif explicite pour réseau 1 (Fenton ($D_{GR} = 4, 6$)).....	51
5.5	Hématocrites entrants de quatre vaisseaux calculés avec le modèle convectif explicite pour réseau 2 (Fenton ($D_{GR} = 4, 6$)).....	52
5.6	Configuration du réseau A.....	56

5.7	Valeurs propres dominantes du modèle convectif et spectre du modèle moyenné (Fenton $D_{GR} = 8, 33735$) du réseau A.....	60
5.8	Hématocrites moyens du réseau A calculés avec le modèle moyenné (Pries) et trois schémas numériques.....	62
5.9	Hématocrites moyens du réseau A calculés avec le modèle moyenné (Fenton $D_{GR} = 8, 33735$) et trois schémas numériques.....	63
5.10	Hématocrites entrants du réseau A calculés avec le modèle convectif explicite (Pries).....	65
5.11	Hématocrites entrants du réseau A calculés avec le modèle convectif implicite (Pries).....	66
5.12	Hématocrites entrants du réseau A calculés avec le modèle convectif explicite (Fenton $D_{GR} = 8, 33735$).....	67
5.13	Hématocrites entrants du réseau A calculés avec le modèle convectif implicite (Fenton $D_{GR} = 8, 33735$).....	68
5.14	D_{GR} de la loi de Fenton et al. [2] en fonction de l'amplitude (ε) des oscillations de l'hématocrite entrant du vaisseau 4 du réseau A pour les méthodes explicite et implicite avec $\Delta t = 0, 5\tau_{min}$	71
5.15	D_{GR} de la loi de Fenton et al. [2] en fonction de l'amplitude (ε) des oscillations de l'hématocrite entrant du vaisseau 4 du réseau A pour les méthodes explicite et implicite avec $\Delta t = 0, 1\tau_{min}$	72
5.16	Oscillations de l'hématocrite entrant du réseau A autour de la solution stationnaire, modèle convectif, schéma implicite, loi de Fenton et al. [2] avec $D_{GR} = 8, 33735$, $\Delta t = 0, 1\tau_{min}$, $[0, 40s]$	74
5.17	Comparaison entre $\bar{H} + \delta H_0 \cos(Im(\lambda_c^\pm)(t - t_0))$ et l'hématocrite numérique du vaisseau 5, modèle convectif, schéma implicite, loi de Fenton et al. [2] avec $D_{GR} = 8, 33735$, $\Delta t = 0, 1\tau_{min}$	74

LISTE DES TABLEAUX

5.1	Moyenne des amplitudes des oscillations de l'hématocrite entrant pour six vaisseaux du réseau 1 dans l'intervalle $[3, 5s]$	54
5.2	Longueurs et diamètres des vaisseaux du réseau A.....	57
5.3	Conditions frontières et initiales du réseau A.....	57
5.4	Valeurs propres conjuguées dominantes dans l'analyse de la stabilité linéaire du modèle convectif avec la loi de séparation de phase de Fenton et al. [2].....	59
5.5	Moyenne des périodes des oscillations de l'hématocrite entrant du réseau A des méthodes explicite et implicite à deux pas de temps.....	72

REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord remercier Robert G. Owens, mon directeur de recherche, sans qui ce mémoire n'aurait certainement pas vu la lumière du jour. Sous sa direction, son soutien, ses conseils judicieux et ses encouragements, M. Owens a su cultiver mon intérêt pour la recherche en me présentant un sujet qui a tout simplement captivé mon imagination et il m'a guidée dans le parcours de la recherche parfois nébuleux et requérant beaucoup de patience. Son enthousiasme pour l'analyse numérique et pour les mathématiques en général est contagieux et il a bien su me le transmettre. Son aide pédagogique a renforcé mes aptitudes mathématiques et m'a permis d'élargir mes connaissances.

Durant ces dernières années, ma mère, mon père et ma soeur m'ont offert un appui inconditionnel autant financier qu'affectif dont je suis éternellement reconnaissante et espère un jour être en mesure de payer au suivant. Tout ce que je suis je le dois à mes parents qui m'ont donné toutes les opportunités pour réussir, pour entreprendre mes études sans souci et ils m'ont encouragée tout au long de mes études avec tant de conviction. Ma soeur m'a offert un soutien incommensurable et a toujours pu mettre en perspective mes préoccupations académiques. Avec eux, je partage tous mes souvenirs et mes accomplissements.

Je désire également remercier le personnel du département de Mathématiques et Statistiques de l'Université de Montréal qui travaille sans relâche pour assurer son bon fonctionnement et un bon environnement. Je remercie également tous mes amis qui m'ont fait oublier le monde académique n'est-ce que pour quelques moments.

J'aimerais finalement remercier le professeur Paul Arminjon qui nous a quittés en avril 2011. M. Arminjon m'a initiée au monde de la recherche et m'a donné les outils pour poursuivre mes études.

INTRODUCTION

Plusieurs systèmes dynamiques présentent des comportements oscillatoires. L'écoulement du sang dans un réseau de capillaires est un exemple de système biologique démontrant des variations temporelles. L'étude de ces fluctuations a soulevé un grand intérêt puisqu'elles ont lieu dans un bon nombre de contexte comme en physiologie et dans des réseaux neurologiques pour n'en nommer que quelques-uns. Plusieurs articles offrent une introduction complète à ce sujet tels que Liao et al. [7], et les références que ces derniers auteurs emploient (Glass [8], Selverston et Moulins [9], Buzsáki et Draguhn [10] et Vogels et al. [11]). Malgré des études approfondies au sujet de ces oscillations soutenues observées *in vivo*, un point d'intérêt demeure la détermination de la ou les causes de ces fluctuations dans des grands réseaux de capillaires. Dans ce mémoire, nous nous intéressons aux oscillations soutenues de l'hématocrite dans des réseaux de capillaires sanguins. Cette introduction¹ établit le contexte et la motivation derrière cette étude. Le phénomène a été observé pour la première fois par August Krogh [13] en 1922. Il a fait la remarque suivante :

“In single capillaries the flow may become retarded or accelerated from no visible cause; in capillary anastomoses the direction of flow may change from time to time”.

Plusieurs expériences *in vivo* dans des réseaux de capillaires ont depuis été faites vérifiant cette assertion. Les oscillations de l'hématocrite et de la vitesse des globules rouges observées dans des réseaux de capillaires ont traditionnellement été attribuées à un bon nombre de facteurs reliés au contrôle biologique tels que le battement cardiaque, les fluctuations périodiques dans la production des globules blancs dans la leucémie (Glass et Mackey [14]), contraction et dilatation des

¹Aperçu de l'introduction dans l'article soumis de Tawfik et Owens [12].

sphincters pré-capillaires, vasomotricité (oscillations dans la tonicité musculaire, fluctuation spontanée du diamètre des vaisseaux), la pression pulsative des artères et artérioles et des variations de nature statistique dans les propriétés des cellules et des vaisseaux (Fung [15]). Ces dernières causes ne sont que quelques facteurs liés au contrôle biologique qui peuvent influencer la dynamique d'un système et causer des oscillations soutenues. L'écoulement sanguin manifeste une grande variabilité dans la distribution spatiotemporelle des globules rouges (Ellis et al. [16]). Cette hétérogénéité crée des changements dynamiques dans la résistance effective du fluide à travers son effet sur la viscosité apparente du sang. Lew [17] et Forouzan et al. [18] ont trouvé que ceci peut être un des facteurs contributeurs sous-jacents du comportement oscillatoire. La vasomotricité est une des causes de cette variation dans la concentration des globules rouges (Fagrell et al. [19]).

Outre le contrôle biologique et son influence sur les fluctuations soutenues dans des réseaux de capillaires, des études numériques et expérimentales indiquent que des facteurs hémorhéologiques (en absence de contrôle biologique) peuvent causer des oscillations dans les paramètres de l'écoulement sanguin tels que l'hématocrite, le débit volumique, la pression et la vitesse des globules rouges. Des expériences récentes *in vitro* de Geddes et al. [20] employant un réseau de trois noeuds et deux vaisseaux frontières d'écoulement affluent d'une solution saline avec des globules rouges en suspension ont démontré des oscillations dans le tube reliant les deux noeuds d'entrées. Forouzan et al. [18] ont tenté de reconstituer le plus fidèlement possible la dynamique des modèles simulés en fixant toutes les conditions frontières. Ils ont fait écouler des globules rouges purifiés dans du plasma et dans une solution tampon dans des réseaux de capillaires artificiels (fabriqués pour ressembler le plus possible à de vrais capillaires). Ces expériences permettent un bon contrôle des propriétés rhéologiques du sang utilisé et permettent de simuler l'écoulement sous des conditions réalistes. Les résultats ont démontré la présence de fluctuations dues à des facteurs hémorhéologiques en l'absence de contrôle biologique. Un aspect limitant les conditions réalistes des simulations de Forouzan et al. [18] est l'emploi de capillaires ayant des coupes transversales rectangulaires au lieu de circulaires. Toutes ces études permettent

de croire que certains facteurs hémorhéologiques dans les réseaux peuvent influencer les variations temporelles dans les paramètres de l'écoulement. Même à l'aide d'études approfondies tentant de recréer fidèlement des simulations numériques, la dynamique causant les oscillations reste ambiguë, c'est-à-dire qu'il n'existe pas une conclusion définitive indiquant quels facteurs hémorhéologiques contribuent de façon prononcée aux fluctuations dans les paramètres de l'écoulement sanguin.

Le développement de divers modèles mathématiques simulant l'écoulement sanguin a permis d'étudier la dynamique dans de grands réseaux en absence de contrôle biologique facilitant l'analyse des causes des oscillations soutenues. Kiani et al. [6] sont les premiers à avoir suggérer que des facteurs hémorhéologiques pouvaient causer à eux seuls des oscillations spontanées soutenues indépendamment de toute activité biologique. Ces auteurs ont simulé l'écoulement sanguin dans le mésentère d'un rat dans quatre différents réseaux utilisant un modèle mathématique (modèle convectif explicite) qu'ils ont développé. Avec des conditions frontières fixes, ils ont tout de même trouvé des variations temporelles de l'hématocrite et de la vitesse des globules rouges dans environ 30% des vaisseaux, des oscillations qui avaient la même fréquence que celles mesurées expérimentalement *in vivo* dans le muscle crémaster d'un hamster doré. Maintes autres simulations numériques et expériences ont été faites dans le but de divulguer et d'investiguer la source des fluctuations soutenues

Il est clair cependant des limitations des expériences de Forouzan et al. [18] qu'il existe des différences entre des expériences *in vivo* ou *in vitro* (Geddes et al. [20] et Forouzan et al. [18]) et des simulations numériques (Kiani et al. [6]), c'est-à-dire qu'il est difficile d'implémenter des modèles qui restent fidèles à la réalité, qui reproduisent l'écoulement sanguin exactement surtout en absence de contrôle biologique. Ceci nous indique qu'il est difficile de réconcilier les modèles mathématiques et les expériences de laboratoire. Ainsi, nous ne pouvons pas conclure que les causes des oscillations observées lors des expériences sont les mêmes que les sources des fluctuations observées lors des simulations numériques. Nous nous concentrons dès lors sur des modèles mathématiques pour élucider des sources possibles de fluctuations soutenues où aucune considération ne semble

avoir été accordée au rôle que peuvent jouer le choix du modèle utilisé, le choix de la loi de séparation de phase, le choix du modèle de viscosité et le choix de la méthode numérique dans les résultats observés.

Maintes simulations ont démontré qu'une condition nécessaire à la présence d'oscillations soutenues dans des réseaux de capillaires est la présence de jonctions divergentes (donc de loi de séparation de phase, Carr et Lacoïn [21]). Un réseau de capillaires sanguins n'ayant que des noeuds convergents n'aura jamais une dynamique oscillatoire peu importe la taille du réseau, le modèle mathématique ou le schéma numérique employé. Des études expérimentales de l'effet de séparation de phase (Pries et al. [22], Griffith [23], Forouzan [18]) aux noeuds divergents démontrent qu'un sang d'hématocrite plus élevé que celui du vaisseau mère peut entrer un des vaisseaux filles, impliquant qu'un sang d'hématocrite plus faible que celui du vaisseau mère entre l'autre vaisseau fille. Une autre constatation est que la fraction volumique des globules rouges qui entre un vaisseau fille peut être inégale à la fraction volumique du sang total s'écoulant dans ce vaisseau puisque typiquement, le vaisseau fille ayant une fraction du débit volumique inférieure reçoit du sang d'hématocrite inférieur à celui du vaisseau mère et le vaisseau fille ayant une fraction du débit volumique supérieure reçoit du sang d'hématocrite supérieur à celui du vaisseau mère (Pries et al. [22]). Ce phénomène pouvant causer des oscillations est décrit par Griffith [23] qui explique que la fraction proportionnelle plus élevée de globules rouges reçue par le vaisseau ayant la fraction du débit volumique du sang total plus élevée augmente la résistance de l'écoulement dans ce vaisseau. Ceci entraîne maintenant la plus grande fraction du débit volumique à se diriger vers le vaisseau fille ayant une plus petite résistance. De la loi de conservation de masse, ceci indique que le débit volumique du premier vaisseau diminue causant une instabilité. Cette observation n'explique cependant pas pourquoi seulement un certain nombre de vaisseaux présentent des oscillations (Carr et Lacoïn [21]). Cette explication n'est donc pas complète puisque pas toutes les bifurcations et pas toutes les conditions frontières mènent à des fluctuations. Bref, ce n'est pas parce qu'un réseau possède des noeuds divergents qu'il

présentera des variations temporelles de l'hématocrite et d'autres paramètres de l'écoulement.

Outre la présence de bifurcations, plusieurs études numériques de l'écoulement sanguin indiquent que la présence d'oscillations dépend de la topologie du réseau (longueurs et diamètres des vaisseaux), des conditions frontières, des modèles mathématiques et rhéologiques employés tels que la loi de séparation de phase choisie et l'application de l'effet de Fåhræus-Lindqvist (effet qui décrit la dépendance de la viscosité du sang dans un vaisseau au diamètre et à l'hématocrite dudit vaisseau). Des petites modifications dans les paramètres mentionnés peuvent complètement altérer la dynamique d'un système. L'effet Fåhræus, indiquant que l'hématocrite de décharge est toujours plus grand que l'hématocrite du tube dû à la migration des globules rouges vers le centre du vaisseau, ne modifie pas qualitativement la dynamique du système (Carr et Lacoïn [21] et Davis et Pozrikidis [24]). Cette distinction entre les hématocrites de tube et de décharge modifie les équations de conservation de masse des globules rouges lors de l'implémentation de certains modèles mathématiques (voir les équations (1) et (2) de Pop et al. [25]). Dans leur analyse de la stabilité linéaire, Pop et al. [25] ont démontré que l'ajout de l'effet Fåhræus n'a presque aucun impact sur le comportement du mode le plus instable. Ainsi, nous nous permettons de mettre de côté cette loi lors de nos simulations.

Trois modèles mathématiques sont devenus populaires pour décrire les équations régissant les variations d'hématocrite soient le modèle moyenné (Carr et Lacoïn [21], Davis et Pozrikidis [24]), le modèle de suivi des particules (Schmid-Schönbein [26] et Obrist et al. [27]) et le modèle convectif explicite développé par Kiani et al. [6]. Le modèle moyenné considère l'hématocrite dans chaque vaisseau comme un paramètre uniforme qui varie à chaque itération. Selon tout auteur, ce modèle mène toujours à un état stationnaire peu importe la loi de séparation de phase et le pas de temps employés. Le modèle de suivi des particules consiste à suivre des globules rouges et des globules blancs individuellement. Le modèle convectif considère le sang d'un vaisseau comme un ensemble de bolus

cylindriques chacun d'hématocrite uniforme donnant lieu à une équation d'advection de dimension un résolue par une méthode des différences finies. Utilisant le modèle convectif explicite, Kiani et al. [6] ont signalé la présence d'oscillations dans les paramètres de l'écoulement qui ont apparemment été causées par des facteurs hémorhéologiques aux points de bifurcations seulement et non pas dues à des conditions frontières fluctuantes, ni à la vasomotricité ni à toute autre forme de contrôle biologique. Carr et Lacoïn [21], considérant des sous-sections des grands réseaux de Kiani et al. [6], ont démontré numériquement la possibilité d'oscillations soutenues en utilisant ce même modèle convectif. Ces auteurs ont employé le modèle *in vivo* de Pries et al. [28] pour la viscosité apparente relative et la loi de séparation de phase de Fenton et al. [2]. À l'aide de trois réseaux de tailles similaires (tous petits), mais de topologies complètement différentes et de conditions frontières distinctes, Carr et Lacoïn [21] ont montré que certains choix mènent à des oscillations soutenues, à des oscillations décroissantes ou à aucune oscillation. À l'aide de la loi de séparation de phase de Dellimore et al. [29], Carr et al. [30] ont montré que des oscillations soutenues sont possibles dans un réseau de deux noeuds intérieurs. Ces auteurs ont dérivé l'équation caractéristique à l'aide de l'étude de la stabilité linéaire, mais n'ont pas pu discerner les valeurs des paramètres menant au comportement instable. Cette difficulté résulte de la dépendance des paramètres à la topologie des réseaux et à la rhéologie du fluide. Pop et al. [25] ont confirmé les résultats de Carr et al. [30], mais ont questionné la validité de cette loi de séparation de phase à modéliser l'écoulement sanguin puisqu'ils ont remarqué que l'utilisation du paramètre q de la loi de séparation de phase de Dellimore et al. [29] n'était pas dans l'intervalle de valeurs physiologiques. Dans ce même réseau de deux noeuds, Geddes et al. [20] ont démontré qu'une bifurcation de Hopf pouvait avoir lieu. En retraçant les points de la bifurcation dans l'espace des paramètres, Geddes et al. [20] ont pu discerner quelles caractéristiques du réseau pouvaient mener à des oscillations soutenues. Davis et Pozrikidis [24] ont confirmé, à l'aide d'un réseau arborescent, que la transition vers un comportement oscillatoire passe par une bifurcation de Hopf surcritique. Bref, lors de simulations numériques, il semble y avoir plusieurs

facteurs hémorhéologiques qui peuvent influencer la présence d'oscillations soutenues et leur allure. La source des fluctuations reste donc encore difficile à discerner puisque plusieurs éléments (topologie des réseaux, loi de séparation de phase, effet Fåhræus-Lindqvist, conditions frontières, modèles mathématiques des équations de conservation de masse des globules rouges) interagissent ensemble.

Ainsi, nous tenterons d'élucider ces causes en décrivant le problème physiologique et les propriétés rhéologiques importantes au réalisme des simulations soient l'effet de séparation de phase et l'effet Fåhræus-Lindqvist. Nous dériverons et étudierons deux modèles mathématiques décrivant la conservation de masse des globules rouges utilisant deux lois de séparation de phase (Pries et al. [1] et Fenton et al. [2]) et une loi de viscosité apparente *in vivo* (Pries et al. [28]) tenant compte de l'effet Fåhræus-Lindqvist. Pour les deux modèles (moyenné et convectif), des nouveaux schémas numériques implicites seront implémentés pour discerner leurs effets sur la précision des résultats et la dynamique des systèmes et pour les comparer aux schémas explicites traditionnels. Ceci sera suivi d'une analyse de la stabilité linéaire des deux modèles mathématiques. La dernière section sera constituée d'une présentation et discussion des résultats numériques des deux modèles à l'aide de trois différents réseaux.

Chapitre 1

PROBLÈME PHYSIOLOGIQUE

1.1. RÉSEAUX DE CAPILLAIRES

Un capillaire est un vaisseau fait de cellules endothéliales entourées d'une membrane basale. Les capillaires sont les plus fins vaisseaux sanguins. Les cellules endothéliales et les péricytes (cellules localisées au niveau de la lame basale) peuvent causer la vasomotricité. Dans nos modèles mathématiques, les capillaires sont considérés comme des vaisseaux cylindriques de diamètre variant entre 5 et 20 μm . La longueur des capillaires varie de façon plus prononcée allant de 0,03 et 7676 μm pour un des réseaux que nous considérons. Pour modéliser l'écoulement sanguin, la topologie d'un réseau doit être fournie, c'est-à-dire que nous devons décrire les connexions entre les noeuds, nous imposons le nombre de vaisseaux, la valeur des diamètres, des longueurs, le nombre de vaisseaux frontières ainsi que les conditions initiales et frontières des réseaux.

1.2. TYPES DE NOEUDS

Un noeud ou une jonction est le point de liaison entre les vaisseaux. Dans les réseaux de capillaires sanguins étudiés, nous n'aurons que quelques types de noeuds à considérer.

1.2.1. Noeuds frontières et noeuds intérieurs

Les noeuds frontières sont des jonctions qui ne sont reliées qu'à un seul vaisseau. Ce sont des noeuds d'entrée (point où l'écoulement débute) ou des noeuds de sortie (point où l'écoulement achève). À l'opposé, dans notre modélisation, un noeud intérieur est une jonction qui relie trois vaisseaux.

1.2.2. Noeuds divergents

Un noeud divergent est tout d'abord un point de jonction entre trois vaisseaux ; c'est donc un noeud intérieur. Deuxièmement, un noeud divergent possède un vaisseau mère et deux vaisseaux filles tel qu'illustré à la figure 1.1. C'est une bifurcation, un point où le sang provenant d'un vaisseau se sépare en deux. Puisque le sang dans un vaisseau mère doit se diviser en deux, les globules rouges doivent donc être distribués dans les vaisseaux filles. Dans les modèles utilisés, la façon dont cette distribution se fait est décrite par l'effet de séparation de phase.

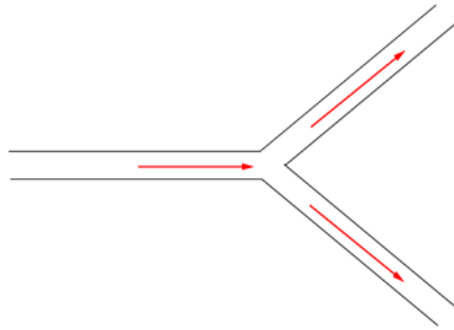


FIG. 1.1. Un noeud divergent.

1.2.3. Noeuds convergents

Un noeud convergent comme divergent est tout d'abord une jonction de trois vaisseaux. À l'opposé d'un noeud divergent, un noeud convergent possède deux vaisseaux mères et un vaisseau fille tel qu'illustré à la figure 1.2. C'est donc une jonction où le sang provenant de deux vaisseaux se joint et est redirigé vers un seul vaisseau.

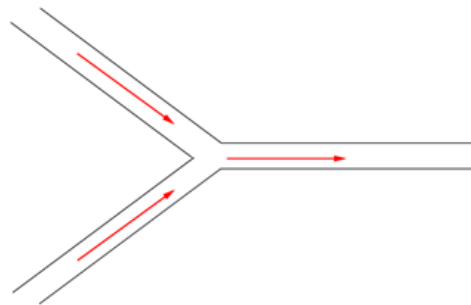


FIG. 1.2. Un noeud convergent.

1.3. RHÉOLOGIE DU SANG

La rhéologie est définie comme l'étude de l'écoulement et de la déformation de la matière. Pour bien comprendre la dynamique de l'écoulement sanguin dans des réseaux de capillaires, il est important d'introduire certains concepts dont la composition du sang, le comportement des constituants du sang et quelques effets rhéologiques tels que l'effet Fåhræus-Lindqvist et l'effet de séparation de phase.

1.3.1. Composition du sang

Le sang est un fluide non-homogène contenant des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes tel que présenté à la figure 1.3². Ces composantes sont en suspension dans le plasma, une solution aqueuse contenant des minéraux électrolytes. Le plasma est considéré comme un fluide newtonien incompressible et compose environ 55% du sang. Un fluide newtonien est un fluide dont la viscosité est indépendante du gradient de vitesse et du temps (indépendant des contraintes appliquées). C'est un fluide dont la relation entre le tenseur déviateur et le gradient de vitesse est linéaire et isotrope. Les fluides qui ne respectent pas ces conditions sont dits des fluides non-newtoniens. Lors des simulations de l'écoulement du sang, nous nous intéressons principalement aux globules rouges, aussi appelés érythrocytes ou hématies, puisque ces petits disques biconcaves, de diamètre d'environ $7,61 \pm 0,63 \mu m$ pour des êtres humains (Fabry et al. [32]), affectent grandement l'écoulement du sang en influençant la viscosité du sang. Ceci est dû au fait que les globules rouges sont majoritaires constituant environ 45% du sang. L'hématocrite, la fraction volumique des globules rouges dans le sang entier, est une valeur résidant dans l'intervalle $[0, 1]$. Les globules blancs et les plaquettes sanguines représentent une très petite fraction volumique (moins de 1%) du sang comparativement aux érythrocytes. Les plaquettes sanguines étant plus petites que les globules rouges ne contribuent pas de façon significative à la résistance de l'écoulement. Les globules blancs étant plus rigides que les globules

²Cette image provient de Whitmore et al. [31].

rouges qui eux ont une capacité extraordinaire de déformation peuvent contribuer de façon significative à la résistance de l'écoulement. Ce comportement a été étudié par Schmid-Schönbein et al. [26] et Forouzan et al. [18], mais dans le cas des capillaires, vaisseaux sanguins de petits diamètres, l'influence des globules rouges sur les propriétés de l'écoulement sanguin est plus importante que celle des globules blancs. Ainsi, les modèles simulés dans ce mémoire ne considèrent pas l'effet des globules blancs ni des plaquettes. Le sang est donc considéré comme des globules rouges en suspension dans le plasma.

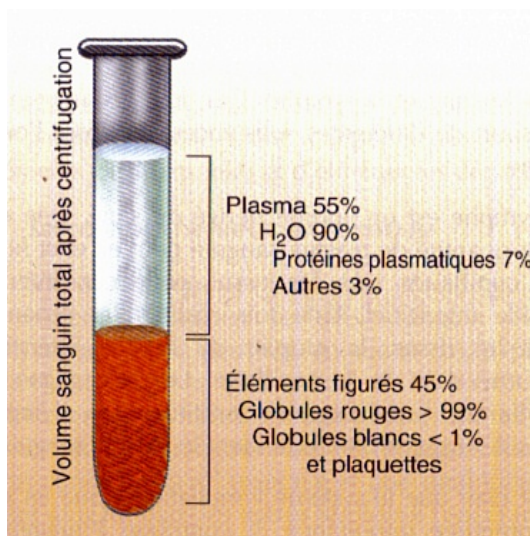


FIG. 1.3. Composition du sang.

1.3.2. Résistance et Viscosité

La résistance à l'écoulement d'un fluide est décrite par la viscosité dudit fluide. Plus un fluide est visqueux, plus la capacité du fluide à s'écouler devient difficile. Pour des vaisseaux de diamètre supérieur à $300\mu m$, l'écoulement sanguin peut être modélisé en terme des équations de Navier-Stokes puisque le sang peut être considéré comme un continuum et non pas comme un fluide à deux phases. Ceci n'est pas le cas pour des vaisseaux de diamètre inférieur à $300\mu m$. Puisque les globules rouges sont en suspension dans le sang et sont en grand nombre, ils influencent grandement la viscosité dans des vaisseaux de diamètre inférieur à

300 μm . La résistance, R , d'un fluide newtonien est décrite par la loi de Hagen-Poiseuille suivante

$$R = \frac{128L\eta_{app}}{\pi D^4}, \quad (1.3.1)$$

où D est le diamètre du capillaire, L sa longueur et η_{app} est la viscosité apparente, c'est-à-dire la viscosité qu'aurait un fluide newtonien dont le débit volumique Q est le même pour la même différence de pression ΔP .

1.3.3. Effet Fåhræus-Lindqvist

L'étude de la viscosité du sang dans des capillaires a été un sujet de grand intérêt. Plusieurs études ont été faites à ce sujet (Martini et al. [33] et Fåhræus et Lindqvist [34]). Pour des vaisseaux de diamètre inférieur à 300 μm , Fåhræus et Lindqvist [34] ont remarqué que la viscosité du sang dépend entre autres de la taille et de la forme des vaisseaux et est caractérisée par la viscosité apparente, η_{app} , ou par la viscosité apparente relative, η_{rel} , à la viscosité du plasma, η_{plasma} . La viscosité du plasma est considérée entre 1,3 et 1,7 cP. Ces trois viscosités sont reliées par la formule suivante

$$\eta_{rel} = \frac{\eta_{app}}{\eta_{plasma}}. \quad (1.3.2)$$

Ces derniers auteurs ont remarqué que pour des vaisseaux de diamètre variant de 20 μm à 300 μm , la viscosité diminuait lorsque le diamètre des vaisseaux diminuait. De plus, ils ont constaté que la viscosité apparente est non seulement fonction du diamètre des vaisseaux mais également fonction de l'hématocrite. Cette propriété est surnommée l'effet Fåhræus-Lindqvist. Ce phénomène est dû en partie aux globules rouges agissant comme des cellules en suspension dans le plasma. Les érythrocytes ont tendance à se déplacer vers le centre du vaisseau créant une couche de plasma à la paroi du vaisseau. Pour des vaisseaux de

diamètres plus petits que $20 \mu m$, cette tendance est renversée et la viscosité apparente tend vers l'infini lorsque le diamètre approche une valeur critique de $3,5 \mu m$.

La dépendance de la viscosité apparente du sang à l'hématocrite de décharge (H_D) et au diamètre des tubes a été modélisée de façon approfondie *in vitro* et *in vivo* (Pries et al. [1, 28, 35]). À l'aide d'une grande base de données d'études menées sur une période de soixante ans, Pries et al. [35] ont obtenu un ajustement empirique de la viscosité apparente relative *in vitro* en fonction du diamètre d'un tube et de l'hématocrite de décharge qui est le suivant

$$\eta_{app,rel,vitro} = 1 + (\eta_{0,45} - 1) \cdot \frac{(1 - H_D)^C - 1}{(1 - 0.45)^C - 1}, \quad (1.3.3)$$

avec

$$C = (0.8 + e^{-0.075D}) \cdot \left(-1 + \frac{1}{1 + 10^{-11} \cdot D^{12}} \right) + \frac{1}{1 + 10^{-11} \cdot D^{12}}, \quad (1.3.4)$$

et

$$\eta_{0,45} = 220 \cdot e^{-1,3D} + 3.2 - 2.44e^{-0.06D^{0.645}}. \quad (1.3.5)$$

C décrit la dépendance de la viscosité apparente au diamètre et $\eta_{0,45}$ est la viscosité apparente relative du sang pour un hématocrite fixe de 0,45. La viscosité apparente relative *in vitro* calculée à partir de ce modèle décrit bien l'effet Fåhræus-Lindqvist.

La prise de mesure de la viscosité apparente dans de vrais capillaires sanguins du mésentère d'un rat a été accomplie par Pries et al. [28]. Une importante constatation de leur travail fut l'écart entre la viscosité apparente *in vitro* et la viscosité apparente *in vivo*. Les auteurs ont observé que les modèles et expériences dans des tubes en verre sous-évaluent l'importante résistance dans les capillaires. Cette grande résistance de l'écoulement *in vivo* est pensée être due à l'interaction entre les globules rouges et la surface intérieure des capillaires (le glycocalyx de la surface endothéliale). Les auteurs ont pris ceci en compte et ont introduit un nouveau modèle de viscosité *in vivo* basé sur des valeurs indirectes (Cokelet [36]).

Le modèle de Pries et al. [28] pour décrire la viscosité apparente relative *in vivo* est

$$\eta_{app,rel,vivo} = \left[1 + (\eta_{0,45} - 1) \cdot \frac{(1 - H_D)^C - 1}{(1 - 0,45)^C - 1} \cdot \left(\frac{D}{D - 1,1} \right)^2 \right] \cdot \left(\frac{D}{D - 1,1} \right)^2, \quad (1.3.6)$$

$$\eta_{0,45} = 6 \cdot e^{-0,085D} + 3,2 - 2,44e^{-0,06D^{0,645}}, \quad (1.3.7)$$

avec C le même paramètre que dans l'équation (1.3.4). La dépendance de la viscosité apparente relative *in vivo* au diamètre est illustrée à la figure 1.4. Nous observons bien que la viscosité apparente relative diminue lorsque le diamètre passe de $1000 \mu m$ à $20 \sim 30 \mu m$. Pour des valeurs plus petites que $20 \mu m$, la viscosité augmente lorsque le diamètre diminue. Nous utilisons la loi (1.3.6) pour décrire la viscosité apparente relative lors de toutes nos simulations.

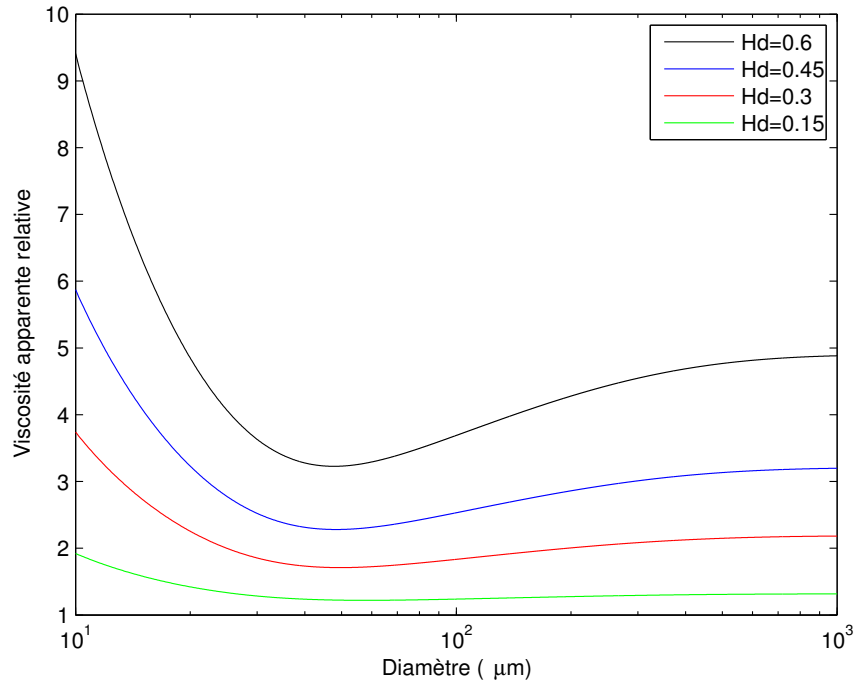


FIG. 1.4. Viscosité apparente relative *in vivo* de (1.3.6) (Pries et al. [28]) pour quatre valeurs de H_D .

1.3.4. Effet Fåhraeus

Fåhraeus [37] a également remarqué que l'hématocrite dans le tube était toujours plus petit que l'hématocrite de décharge. Ce phénomène est connu sous le nom de l'effet Fåhraeus.

En général, la vitesse moyenne des globules rouges est plus grande que la vitesse moyenne du sang. Ceci mène à une réduction du temps de transit des globules rouges dans un segment de tube et à une réduction de l'hématocrite du tube (H_T) relatif à l'hématocrite du sang sortant (hématocrite de décharge, H_D) telles qu'observées par Pries et al. [1]. La relation paramétrique entre l'hématocrite du tube et l'hématocrite de décharge a été trouvée de façon empirique par Pries et al. [1] en compilant les données de diverses expériences et est la suivante

$$\frac{H_T}{H_D} = H_D + (1 - H_D) \cdot (1 + 1,7e^{-0.415D} - 0.6e^{-0.011D}). \quad (1.3.8)$$

Dans nos simulations, cet effet n'est pas tenu en compte puisqu'il a été démontré par Carr et Lacoïn [21] et Davis et Pozrikidis [24] que cette loi ne modifie pas qualitativement la dynamique du système. Pop et al. [25] ont démontré que l'inclusion de cet effet pouvait mener à des ondes de choc dans les distributions d'hématocrite dans un des réseaux de Carr et al. [30].

1.3.5. Effet de séparation de phase

Soit Q_i le débit volumique du sang dans le i -ème vaisseau. Nous prescrivons les débits d'écoulement entrant de signe positif et les débits d'écoulement sortant de signe négatif. Nous dénotons $H_{E,i}$ l'hématocrite entrant dans le i -ème vaisseau et $H_{S,j}$ l'hématocrite sortant du j -ième vaisseau. En une jonction convergente telle celle de la figure 1.5 tout comme en une jonction divergente telle celle de la figure 1.6, la loi de conservation de masse s'écrit

$$Q_1 + Q_2 + Q_3 = 0. \quad (1.3.9)$$

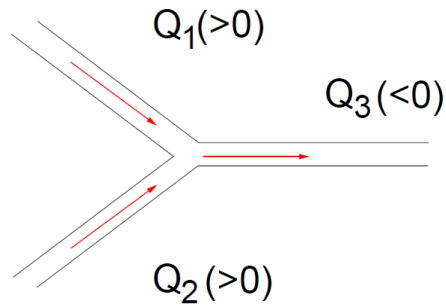


FIG. 1.5. Un noeud convergent et les débits des trois vaisseaux reliés. Les signes des débits, si l'écoulement est dans la direction indiquée, sont fournis entre parenthèses.

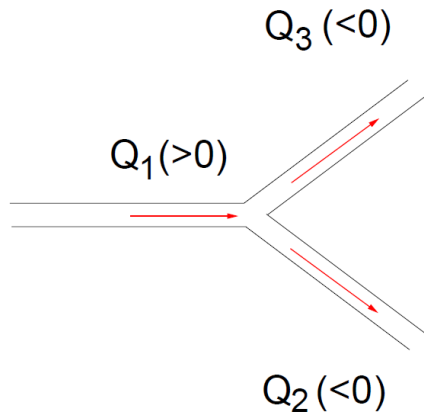


FIG. 1.6. Un noeud divergent et les débits de trois vaisseaux reliés. Les signes des débits, si l'écoulement est dans la direction indiquée, sont fournis entre parenthèses.

Le sang est considéré comme un fluide à deux phases (globules rouges et plasma). Ainsi, en un noeud divergent, ses composantes peuvent être distribuées de façon disproportionnelle entre les vaisseaux filles, un vaisseau recevant un sang d'hématocrite plus grand que le vaisseau mère et un vaisseau recevant un sang d'hématocrite plus petit. La branche qui reçoit une plus grande fraction du sang entier reçoit une fraction encore plus grande des globules rouges. August Krogh [38] a introduit le terme séparation de phase (“plasma skimming”) pour expliquer

cette distribution disproportionnelle des globules rouges aux points de bifurcation dans un réseau de capillaires *in vivo*.

Pour une jonction convergente telle que celle de la figure 1.5, la loi de conservation de masse des globules rouges reliant les trois vaisseaux en question mène à l'équation

$$-H_{E,3}Q_3 = H_{S,1}Q_1 + H_{S,2}Q_2. \quad (1.3.10)$$

Pour une jonction divergente (figure 1.6), la conservation de masse des globules rouges mène à

$$-H_{E,2}Q_2 = FQ_{E2}H_{S,1}Q_1, \quad (1.3.11)$$

$$-H_{E,3}Q_3 = FQ_{E3}H_{S,1}Q_1, \quad (1.3.12)$$

où FQ_{E2} et FQ_{E3} sont les fractions du débit des globules rouges distribuées dans les vaisseaux filles 2 et 3 respectivement. FQ_{E2} et FQ_{E3} doivent satisfaire l'équation $FQ_{E2} + FQ_{E3} = 1$ pour respecter la loi de conservation de masse des globules rouges. Les fractions du débit volumique du sang entier sont décrites par

$$FQ_{B2} := -\frac{Q_2}{Q_1} \quad (1.3.13)$$

$$FQ_{B3} := 1 - FQ_{B2} = -\frac{Q_3}{Q_1}. \quad (1.3.14)$$

Sans l'effet de séparation de phase, l'hématocrite entrant dans un vaisseau fille serait égal à l'hématocrite du vaisseau parent. De même, la fraction du débit des globules rouges dans le vaisseau fille d'une bifurcation (FQ_E) serait égale à la fraction du débit volumique du sang total entrant dans le même capillaire (FQ_B). Il faut donc des lois empiriques pour respecter cet effet et rester le plus fidèle possible à la réalité.

Plusieurs modèles ont été proposés pour relier la fraction du débit des globules rouges à la fraction du débit du sang total et quelques-unes de ces lois sont présentées aux sections qui suivent.

1.3.5.1. *Modèle de Pries et al.* [1]

Pries et al. [1] ont étudié l'effet de séparation de phase dans le mésentère d'un rat et ont développé une relation empirique pour décrire la distribution du débit du sang et des globules rouges en une bifurcation. La fraction du débit des globules rouges pour le vaisseau 2 (figure 1.6) est calculée à l'aide de la formule suivante

$$FQ_{E,2} = \begin{cases} 0, & FQ_{B,2} < Q_0, \\ \frac{e^{r_2(FQ_{B,2}-Q_0)^p}}{e^{r_2(FQ_{B,2}-Q_0)^p} + (1-FQ_{B,2}-Q_0)^p}, & Q_0 < FQ_{B,2} < 1 - Q_0, \\ 1, & Q > 1 - Q_0, \end{cases} \quad (1.3.15)$$

où

$$r_2 = \frac{-6,96}{D_1} \ln \left(\frac{D_2}{D_3} \right), \quad (1.3.16)$$

$$p = 1 + 6,98 \frac{1 - H_{D,1}}{D_1}, \quad (1.3.17)$$

et

$$Q_0 = \frac{0,4}{D_1}. \quad (1.3.18)$$

$H_{D,1}$ est l'hématocrite de décharge du vaisseau mère 1. D_i représente le diamètre du i -ème vaisseau. Les constantes p et Q_0 demeurent les mêmes pour les deux vaisseaux filles. Q_0 représente la fraction minimale de débit sanguin nécessaire pour tirer des globules rouges dans un vaisseau fille.

Une autre façon de voir la relation (1.3.15) est en terme de la fonction *logit*.

$$\text{logit} FQ_{E,i} = r_i + p \cdot \text{logit} \left(\frac{FQ_{B,i} - Q_0}{1 - 2Q_0} \right), \quad i = 2, 3, \quad (1.3.19)$$

où $\text{logit}(x) = \ln \left(\frac{x}{1-x} \right)$.

1.3.5.2. *Modèle de Fenton et al.* [2]

Une autre loi de séparation de phase commune est celle de Fenton et al. [2]. Le modèle proposé pour décrire la fraction du débit des globules rouges entrant dans un vaisseau fille (figure 1.6) est le suivant

$$FQ_{E,i} = a \cdot FQ_{B,i} + \frac{(1-a)}{2}, \quad i = 2, 3, \quad (1.3.20)$$

où a est un paramètre de séparation de phase dépendant du diamètre du vaisseau mère et du diamètre d'un globule rouge. Ce paramètre doit être plus grand que 1. Fenton et al. [2] ont proposé

$$a = \begin{cases} \frac{1}{1,4 - \sqrt{\frac{D_{GR}}{D_1}}} & , D_{GR} \leq D_1, \\ 2,5 & , D_{GR} > D_1, \end{cases} \quad (1.3.21)$$

où D_{GR} est le diamètre d'un globule rouge et D_1 est le diamètre du vaisseau mère.

1.3.5.3. *Modèle de Klitzman et Johnson et Dellimore et al.* [29, 39]

Un autre modèle populaire pour représenter l'effet de séparation de phase est celui de Klitzman et Johnson [39] et Dellimore et al. [29]. Nous n'avons pas utilisé cette loi pour nos simulations, mais nous la présentons puisqu'elle est souvent employée dans la littérature. Cette loi définit la relation $FQ_{E,i}$ par rapport à $FQ_{B,i}$ comme

$$FQ_{E,i} = \frac{FQ_{B,i}^q}{FQ_{B,2}^q + FQ_{B,3}^q}, \quad i = 2, 3, \quad (1.3.22)$$

où $q \geq 1$ est un paramètre de séparation de phase. Ce modèle est employé par Carr et al. [30], Geddes et al. [40], Pop et al. [25] et Davis et Pozrikidis [24]. Pop et al. [25] sanguin puisqu'ils ont remarqué que le paramètre q n'était pas dans l'intervalle de valeurs physiologiques. De plus, Obrist et al. [27] ont soutenu que les globules rouges entrent les vaisseaux filles d'une bifurcation avec

le plus grand gradient pression ce qui correspond à $q = \infty$, cas difficile à simuler numériquement.

1.4. DESCRIPTION MATHÉMATIQUE DE L'ÉCOULEMENT SANGUIN

Étant donné la géométrie d'un réseau de capillaires et le comportement rhéologique du sang décrits aux sections précédentes, la simulation de l'écoulement du sang fournit des prédictions du débit volumique et de l'hématocrite dans chaque segment. Les étapes de résolution consistent en deux grandes procédures : une partie linéaire et une partie non-linéaire qui sont répétées de manière alternée jusqu'à convergence vers une solution stationnaire ou du moins vers une solution périodique.

La première procédure ("analyse linéaire") consiste à calculer la pression à tous les noeuds et le débit volumique dans chaque vaisseau supposant les paramètres rhéologiques (viscosité apparente, conductance (inverse de la résistance)) connus.

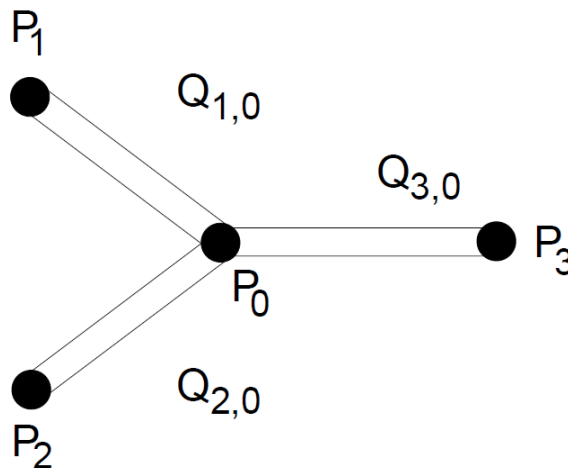


FIG. 1.7. Diagramme d'une jonction de trois vaisseaux.

Considérons la jonction de trois vaisseaux reliés par le noeud étiqueté le noeud "0". P_i dénote la pression au noeud i ($i = 1, 2, 3$) et $Q_{j,0}$ le débit volumique du sang dans le vaisseau joignant le noeud j au noeud 0 ($j = 1, 2, 3$) tels qu'illustrés à la figure 1.7. Le débit est positif lorsque l'écoulement se dirige vers le noeud 0 (débit entrant) et négatif autrement (débit sortant).

Par la loi de conservation de masse sanguine totale, la somme des débits entrants et des débits sortants en un noeud doit être égal à zéro. Au noeud 0, cette relation s'écrit

$$Q_{1,0} + Q_{2,0} + Q_{3,0} = 0. \quad (1.4.1)$$

Par la loi de Hagen-Poiseuille, nous savons que le débit volumique d'un fluide newtonien de viscosité apparente $\eta_{app,j,0}$ dans un vaisseau cylindrique rigide de diamètre $D_{j,0}$ et de longueur $L_{j,0}$ est donné par

$$Q_{j,0} = C_{j,0} (P_j - P_0) = \frac{\pi D_{j,0}^4}{128 L_{j,0} \eta_{app,j,0}} (P_j - P_0), \quad (j = 1, 2, 3), \quad (1.4.2)$$

où $C_{j,0}$ est la conductance du vaisseau reliant les noeuds j et 0. En combinant les lois de conservation de masse et de Hagen-Poiseuille, la relation au noeud 0 devient

$$Q_{1,0} + Q_{2,0} + Q_{3,0} = 0 = C_{1,0}(P_1 - P_0) + C_{2,0}(P_2 - P_0) + C_{3,0}(P_3 - P_0). \quad (1.4.3)$$

Nous considérons maintenant le cas d'un réseau général de M noeuds contenant N noeuds intérieurs étiquetés $i = 1, \dots, N$ et $M - N$ noeuds frontières (pour $M > (N + 1)$) chacun relié à un noeud intérieur par un seul vaisseau. $C_{k,i} (= C_{i,k})$ dénote la conductance du vaisseau joignant les noeuds k et i et nous définissons $C_{k,i} = 0$ si $k = i$ ou si les noeuds k et i ne sont pas adjacents. De même, $Q_{l,i}$ représente le débit volumique du vaisseau reliant les noeuds l et i et vaut zéro lorsque les noeuds l et i ne sont pas adjacents ou lorsque $l = i$. Concernant les conditions frontières, la pression est prescrite à un seul noeud frontière, soit le noeud M . L'hématocrite est prescrit dans tous les vaisseaux frontières d'écoulement affluent. Le débit volumique est prescrit à tous les vaisseaux frontières (écoulement entrant et sortant) qui ne sont pas liés au noeud M . Nous fournissons également un hématocrite initial dans tous les vaisseaux. Ces conditions initiales et frontières sur le débit et la pression assurent l'existence et l'unicité de

la solution trouvée. Avec ces informations, la loi de conservation de masse et la loi de Hagen-Poiseuille au i -ième noeud intérieur mène donc à

$$\sum_{k=1}^N C_{k,i}(P_i - P_k) + C_{M,i}(P_i - P_M) = \sum_{l=N+1}^{M-1} Q_{l,i}, \quad i = 1, \dots, N. \quad (1.4.4)$$

Lorsque la relation (1.4.4) est appliquée à tous les noeuds intérieurs du réseau, nous obtenons un système d'équations linéaires pour la pression

$$A\mathbf{p} = \mathbf{b}, \quad (1.4.5)$$

où les coefficients de la matrice symétrique $A \in \mathbb{R}^{N \times N}$ sont les conductances, $\mathbf{p} = (P_1, \dots, P_N)^T$ est le vecteur des pressions aux noeuds intérieurs et $\mathbf{b} \in \mathbb{R}^N$ représente les valeurs des débits et de la pression à la frontière. Ce système peut être très grand, mais la matrice sera creuse (remplie de zéros).

Si nous étiquettons par L le noeud intérieur directement relié au noeud frontière M (seul noeud frontière où la pression est prescrite), nous pouvons montrer que pour tout vecteur $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_N)^T \in \mathbb{R}^N$,

$$\mathbf{x}^T A \mathbf{x} = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^N C_{i,j} (x_i - x_j)^2 + C_{M,L} x_L^2 > 0, \quad (1.4.6)$$

Puisque $\mathbf{x}^T A \mathbf{x} > 0$ pour tout $\mathbf{x} \neq 0$ (les conductances sont positives et $\mathbf{x}^T A \mathbf{x}$ est la somme de deux composantes positives), la matrice A est symétrique définie positive. Ces équations de conservation de masse sont analogues aux équations de conservation de courant, c'est-à-dire les équations de l'analyse d'un circuit électrique obtenues en écrivant les lois de Kirchhoff pour le courant (première règle sur la conservation du courant) et pour le voltage (deuxième loi de Kirchhoff sur la conservation d'énergie) et la loi d'Ohm citant la relation de proportionnalité entre la différence de potentiel (voltage) et le courant entre deux noeuds.

La caractéristique de la matrice A d'être définie positive est un facteur important dans la détermination d'une méthode itérative efficace pour résoudre ce système. Diverses méthodes numériques peuvent être utilisées. Pries et al. [1] ont

employé la méthode itérative de surrelaxation successive (méthode SOR, “successive overrelaxation”). Cette méthode est efficace pour une grande matrice creuse. Cependant, elle ne prend pas avantage de la structure particulière de la matrice (symétrique et définie positive) pour réduire le coût de résolution. Kiani et al. [6] ont utilisé une méthode d’élimination de Gauss conçue pour un système symétrique défini positif. Davis et Pozrikidis [24] ont employé la méthode itérative de Gauss-Seidel. Encore une fois, cette dernière méthode ne tient pas compte de la structure de la matrice.

En raison de la structure particulière de la matrice, nous utilisons la méthode itérative du gradient conjugué (Hestenes et Stiefel [3]) préconditionné, méthode qui nous semble naturelle due la structure de A . Pour le préconditionneur, nous employons la factorisation incomplète de Cholesky.

L’algorithme du gradient conjugué préconditionné est une méthode pour résoudre un système linéaire général $A\mathbf{x} = \mathbf{b}$ avec A une matrice symétrique définie positive. Cette méthode faisant partie des méthodes de descente consiste à choisir des directions de descente telles que les résidus ($\mathbf{r}^k = \mathbf{b} - A\mathbf{x}^k$ à la k -ième itération) sont orthogonaux entre eux, c’est-à-dire que chaque résidu est orthogonal aux résidus précédents. Au départ, nous nécessitons un essai initial de la solution, \mathbf{x}^0 , un résidu initial \mathbf{r}^0 et une direction de descente initiale égale au résidu initial, $\mathbf{d}^0 = \mathbf{r}^0$. À l’aide de ces essais initiaux, nous trouvons la solution à l’itération suivante, \mathbf{x}^k , en utilisant une direction de descente qui est une combinaison linéaire des directions précédentes. Pour \mathbf{x}^1 , ceci est une combinaison du résidu actuel et du résidu précédent. Un des avantages des directions de recherche est qu’il n’est pas nécessaire de stocker les directions précédentes. De plus, la direction de descente actuelle est linéairement indépendante des directions précédentes puisque les directions de descente sont conjuguées deux à deux. Cette méthode a aussi l’avantage de converger en un petit nombre d’itérations. La méthode du gradient conjugué fonctionne adéquatement pour des matrices bien conditionnées (c’est-à-dire des matrices dont le nombre de conditionnement est proche de 1). Cependant, bon nombre de matrices sont mal conditionnées ralentissant la convergence et rendant la méthode du gradient conjugué susceptible à des erreurs

d'arrondi. Un alternatif pour contourner cette difficulté est d'utiliser un préconditionneur pour des matrices mal conditionnées et symétriques définies positives. Ceci est communément appelé la méthode du gradient conjugué préconditionné. L'idée derrière cette méthode est d'utiliser l'algorithme du gradient conjugué sur un système équivalent. Au lieu de résoudre $A\mathbf{x} = \mathbf{b}$, nous résolvons le problème $M^{-1}A\mathbf{x} = M^{-1}\mathbf{b}$ tel que le nombre de conditionnement de $M^{-1}A$ est proche de 1, c'est-à-dire tel que $M^{-1}A$ est proche de la matrice identité. M est la matrice de préconditionnement. Nous construisons donc la matrice M , approximation de A , dont l'inverse est facile à calculer. Cependant, pour utiliser la méthode du gradient conjugué, il faut que la matrice $M^{-1}A$ soit symétrique définie positive. En général, le choix du préconditionneur à gauche détruit la propriété de symétrie de la matrice et la propriété d'être définie positive. Pour rectifier cette difficulté, on choisit M symétrique définie positive avec $M = CC^T$, C étant non-singulière. Nous choisissons C comme la matrice triangulaire inférieure obtenue lors de la factorisation incomplète de Cholesky. La factorisation incomplète de Cholesky utilise le même principe que la factorisation de Cholesky avec l'exception que toute entrée est mise à zéro si l'entrée correspondante de la matrice M est plus petite qu'une certaine tolérance ϵ .

L'algorithme du gradient conjugué préconditionné est décrit par quelques étapes :

Soient \mathbf{x}^0 , \mathbf{r}^0 , $\mathbf{z}^0 = M^{-1}\mathbf{r}^0$ et \mathbf{d}^0 .

Pour $k = 1, 2, \dots$

Longueur de descente optimale : $\alpha^k = \frac{(\mathbf{z}^{k-1})^T \mathbf{r}^{k-1}}{(\mathbf{d}^{k-1})^T A \mathbf{d}^{k-1}}$.

Solution approximée : $\mathbf{x}^k = \mathbf{x}^{k-1} + \alpha^k \mathbf{d}^{k-1}$.

Résidu : $\mathbf{r}^k = \mathbf{r}^{k-1} - \alpha^k A \mathbf{d}^{k-1}$.

Mise à jour : $\mathbf{z}^k = M^{-1} \mathbf{r}^k$.

Amélioration à l'itération k : $\beta^k = \frac{(\mathbf{z}^k)^T \mathbf{r}^k}{(\mathbf{z}^{k-1})^T \mathbf{r}^{k-1}}$.

Direction de descente : $\mathbf{d}^k = \mathbf{z}^k + \beta^k \mathbf{d}^{k-1}$.

À l'aide de la méthode du gradient conjugué préconditionné, nous résolvons le système (1.4.5) et nous obtenons les pressions à tous les noeuds intérieurs. Nous calculons ensuite les pressions aux noeuds frontières (sauf la pression fixe au noeud M) à l'aide des pressions aux noeuds intérieurs adjacents et des débits connus des vaisseaux frontières. Une fois la pression trouvée en chaque noeud, les débits volumiques inconnus sont calculés à l'aide de l'équation (1.4.2). Ces derniers résultats de la procédure linéaire sont utilisés comme conditions initiales (point de départ) pour la deuxième procédure (partie non-linéaire).

La deuxième procédure (“analyse rhéologique”) consiste à calculer l'hématocrite et la viscosité apparente dans chaque vaisseau en se servant des débits volumiques trouvés lors de la résolution du système linéaire. Pour trouver l'hématocrite dans chaque segment, il faut d'abord classer les noeuds en ordre décroissant des pressions puisque l'hématocrite dans un vaisseau dépend des hématocrites des vaisseaux en amont. Par exemple, dans le cas d'un noeud convergent, on ne peut pas calculer l'hématocrite dans le vaisseau fille sans avoir d'abord les valeurs des hématocrites des vaisseaux mères. Il en va de même pour les noeuds divergents. Les noeuds sont alors considérés des hautes pressions aux basses pressions puisque tout écoulement suit cette trajectoire. Une fois l'hématocrite dans chaque segment trouvé dans l'ordre déduit, nous calculons la viscosité apparente à l'aide de l'équation (1.3.6).

Les deux procédures (“analyse linéaire et rhéologique”) sont répétées de manière alternée jusqu'à convergence vers une solution stationnaire ou une solution périodique.

La procédure complète peut être résumée succinctement en cinq étapes :

- (1) La longueur, le diamètre des vaisseaux et l'hématocrite dans chaque capillaire étant supposés connus, nous calculons la conductance dans chaque vaisseau à l'aide de la loi de Hagen-Poiseuille.
- (2) Nous formons la matrice des conductances A ainsi que le vecteur des conditions frontières \mathbf{b} et résolvons le système d'équations linéaires (1.4.5) pour trouver les pressions en chaque noeud intérieur.

- (3) Avec les conductances de chaque vaisseau et la pression à tous les noeuds, nous calculons le débit volumique qui s'écoule dans chaque capillaire à l'aide de l'équation (1.4.2). Cette étape termine la partie linéaire de l'algorithme.
- (4) Nous calculons ensuite l'hématocrite entrant dans chaque vaisseau à l'aide de l'effet de séparation de phase et de la loi de conservation de masse des globules rouges. Cette étape varie selon les modèles employés et sera détaillée dans les deux prochains chapitres.
- (5) Avec ces valeurs mises à jour de l'hématocrite, nous calculons la viscosité apparente dans chaque vaisseau et nous retournons à l'étape (1) jusqu'à convergence.

Les équations décrivant la variation d'hématocrite dans chaque vaisseau (conservation de masse des globules rouges), la quatrième étape de l'algorithme, donnent lieu à divers modèles mathématiques et leur résolution est un sujet de grand intérêt. Dans les deux chapitres qui suivent, nous dérivons et étudions deux modèles en particulier (modèles moyenné et convectif) pour décrire la conservation de masse des globules rouges. Pour ces deux modèles, des nouveaux schémas numériques implicites sont implémentés pour discerner leurs effets sur la précision des résultats et sur la dynamique du système. Ceci est suivi d'une analyse de la stabilité linéaire des deux modèles mathématiques menant à des problèmes de valeurs propres. La stabilité linéaire du modèle convectif mène à un problème aux valeurs propres non-linéaire généralisant les équations caractéristiques trouvées par Carr et al. [30] et Geddes et al. [40] dans le cas d'un réseau de deux noeuds intérieurs. La dernière section est constituée d'une présentation et discussion des résultats numériques des deux modèles à l'aide de trois différents réseaux.

Chapitre 2

MODÈLE MOYENNÉ

Dans le cas du modèle moyenné, parfois surnommé le modèle continu, l'hématocrite dans chaque vaisseau est considéré comme uniforme (une valeur moyennée) et est noté \bar{H} . L'hématocrite moyen dépend tout de même du temps. Le modèle moyenné a été introduit dans les années 1980 par divers auteurs. Papenfuss et Gross [41] ont appliqué ce modèle dans un petit réseau de capillaires avec l'inclusion de l'effet Fåhræus. Pries et al. [1] ont utilisé ce modèle dans trois réseaux de capillaires du mésentère d'un rat. À l'aide des résultats obtenus, ces derniers auteurs ont proposé des lois empiriques pour décrire l'effet de séparation de phase de Pries et al. [1] et l'effet Fåhræus-Lindqvist. Dans tous les modèles que nous étudions, l'effet Fåhræus est négligé.

2.1. CONSERVATION DE MASSE DES GLOBULES ROUGES

Les équations de conservation de masse des globules rouges se réduisent à un système d'équations différentielles ordinaires du premier ordre. Considérons les noeuds des figures 1.5 et 1.6. Nous notons par \bar{H}_i ($i = 1, 2, 3$) la valeur de l'hématocrite moyen dans le i -ème vaisseau. V_i représente le volume du i -ème vaisseau et $H_{S,i}$ représente l'hématocrite sortant du i -ème vaisseau. Pour une jonction convergente en particulier (figure 1.5), le taux de variation de l'hématocrite moyen du vaisseau fille s'écrit

$$V_3 \frac{d\bar{H}_3}{dt} = H_{S,1}Q_1 + H_{S,2}Q_2 + H_{S,3}Q_3, \quad (2.1.1)$$

Pour une jonction divergente (figure 1.6), les taux de variation des hémato-
crites moyens des deux vaisseaux filles sont

$$V_j \frac{d\bar{H}_j}{dt} = FQ_{Ej}H_{S,1}Q_1 + H_{S,j}Q_j, \quad j = 2, 3 \quad (2.1.2)$$

où FQ_{Ej} est la fraction du débit des globules rouges distribuée dans le vaisseau
filles j .

Puisque nous utilisons un modèle moyenné, les hémato-crites sortants des équations (2.1.1) et (2.1.2) sont remplacés par les valeurs moyennes correspondantes. Les équations qui régissent les variations d'hématocrite deviennent donc (pour les noeuds convergent et divergent respectivement)

$$V_3 \frac{d\bar{H}_3}{dt} = \sum_{i=1}^3 \bar{H}_i Q_i, \quad (2.1.3)$$

$$V_j \frac{d\bar{H}_j}{dt} = FQ_{Ej}\bar{H}_1Q_1 + \bar{H}_jQ_j, \quad j = 2, 3. \quad (2.1.4)$$

En combinant ces équations pour toutes les jonctions, nous obtenons un système d'équations différentielles du premier ordre. Supposons qu'un réseau de capillaires contienne N_v vaisseaux non-reliés à des noeuds d'entrée et que nous assignons un entier de 1 à N_v à chaque vaisseau. Nous pouvons donc former un vecteur des hémato-crites moyens $\bar{\mathbf{H}} = (\bar{H}_1, \dots, \bar{H}_{N_v})^T$ où \bar{H}_j est la valeur d'hématocrite moyen dans le j -ème vaisseau. De même, nous formons une matrice diagonale $diag(\mathbf{V})$ où l'entrée (j, j) pour $j = 1, \dots, N_v$ de la matrice diagonale contient le volume V_j avec \mathbf{V} le vecteur des volumes V_j de chaque vaisseau.

Le système d'équations différentielles ordinaires du premier ordre peut donc s'écrire

$$diag(\mathbf{V}) \frac{d\bar{\mathbf{H}}}{dt} = \mathbf{F}(\bar{\mathbf{H}}), \quad (2.1.5)$$

où $\mathbf{F}(\bar{\mathbf{H}})$ est une fonction vectorielle non-linéaire qui dépend de $\bar{\mathbf{H}}$ et des conditions frontières (débits volumiques, pression et hémato-crites à la frontière).

Si nous considérons le cas stationnaire, le membre de gauche de (2.1.5) est nul et le problème devient un problème de résolution des racines d'un système non-linéaire. En considérant le cas instationnaire, nous implémentons les méthodes explicite d'Euler, implicite d'Euler et des trapèzes. La fonction vectorielle non-linéaire \mathbf{F} est supposée continûment différentiable. De plus, nous supposons également $\mathbf{F}(\mathbf{H}^*) = \mathbf{0}$ où \mathbf{H}^* est une solution exacte et nous supposons le jacobien de \mathbf{F} inversible.

2.2. SCHÉMAS NUMÉRIQUES

Dans cette section, nous présentons trois schémas numériques employés (Euler explicite, Euler implicite et méthode des trapèzes) pour discrétiser le système (2.1.5). Lors de la résolution des méthodes implicites (Euler implicite et méthode des trapèzes) présentée à la section 2.3, nous utilisons une méthode de Newton-Krylov et une méthode quasi-Newton (méthode de Broyden [5]) à chaque pas de temps pour résoudre le problème non-linéaire pour $\overline{\mathbf{H}}^{k+1}$.

Euler explicite

L'équation (2.1.5) pour le schéma explicite d'Euler s'écrit

$$\text{diag}(\mathbf{V}) \frac{\overline{\mathbf{H}}^{k+1} - \overline{\mathbf{H}}^k}{dt} = \mathbf{F}(\overline{\mathbf{H}}^k), \quad (2.2.1)$$

où $\overline{\mathbf{H}}^{k+1}$ correspond au vecteur des hématocrites moyens au pas de temps $(k+1)$. Ce schéma explicite traditionnel correspond au schéma implémenté par Pries et al. [1] et maints autres pour résoudre les équations du modèle moyenné.

Euler implicite

L'équation (2.1.5) pour le schéma implicite d'Euler s'écrit

$$\text{diag}(\mathbf{V}) \frac{\overline{\mathbf{H}}^{k+1} - \overline{\mathbf{H}}^k}{dt} = \mathbf{F}(\overline{\mathbf{H}}^{k+1}). \quad (2.2.2)$$

Méthode des trapèzes

L'équation (2.1.5) pour la méthode implicite des trapèzes s'écrit

$$\text{diag}(\mathbf{V}) \frac{\overline{\mathbf{H}}^{k+1} - \overline{\mathbf{H}}^k}{dt} = \frac{1}{2} (\mathbf{F}(\overline{\mathbf{H}}^k) + \mathbf{F}(\overline{\mathbf{H}}^{k+1})). \quad (2.2.3)$$

2.3. RÉOLUTION DES MÉTHODES IMPLICITES

Les méthodes implicites sont implémentées pour éviter de découpler le problème tel l'algorithme traditionnel en partie linéaire (résolution du système linéaire (1.4.5)) et partie non-linéaire (résolution du système non-linéaire (2.1.5)), pour assurer la stabilité du système, pour possiblement améliorer la précision des résultats obtenus, mais également pour voir si leur utilisation peut changer la dynamique du système, c'est-à-dire si on peut passer d'un comportement stationnaire vers oscillatoire ou l'inverse lorsque l'on passe d'un schéma explicite à implicite. Cependant, il est quasi-impossible de résoudre ces problèmes exactement. Ainsi, des méthodes itératives doivent être formulées pour trouver des solutions approximatives. Nous utilisons une méthode de Newton-Krylov (différences finies pour le jacobien et méthode de GMRES préconditionnée [4]) et une méthode quasi-Newton (méthode de Broyden [5]) à chaque pas de temps pour résoudre le problème non-linéaire pour $\overline{\mathbf{H}}^{k+1}$ de (2.2.2) et (2.2.3).

2.3.1. Méthode de Newton-Krylov

Pour les méthodes implicites, la méthode de Newton-Krylov, dont un exemple est la méthode de Newton-GMRES, est la première méthode que nous utilisons pour résoudre les systèmes d'équations non-linéaires (2.2.2) et (2.2.3) pour le vecteur $\overline{\mathbf{H}}^{k+1}$ à chaque pas de temps de façon efficace, précise et robuste. Cette procédure numérique est une implémentation de la méthode de Newton dans laquelle la méthode de GMRES [4], "generalized minimal residual", est employée pour résoudre approximativement le système linéaire qui caractérise l'itération de Newton.

La méthode de Newton-Krylov pour résoudre les systèmes (2.2.2) et (2.2.3) à chaque pas de temps mène à l'algorithme suivant :

- (1) Soit $\overline{\mathbf{H}}^0$ l'essai initial.
- (2) Pour $k \geq 0$, résoudre le système linéaire $J^k \delta \overline{\mathbf{H}} = -\mathbf{G}(\overline{\mathbf{H}}^k)$.
- (3) Mettre à jour $\overline{\mathbf{H}}^{k+1} = \overline{\mathbf{H}}^k + \delta \overline{\mathbf{H}}$.
- (4) Passer à l'étape 2 jusqu'à convergence.

Dans l'algorithme précédent, la fonction non-linéaire \mathbf{G} et sa matrice jacobienne J^k sont uniques au schéma numérique employé. Elles dépendent de \mathbf{F} , de $diag(\mathbf{V})$ et de Δt . Pour le schéma implicite d'Euler (2.2.2), la fonction non-linéaire $\mathbf{G}(\overline{\mathbf{H}}^k)$ est

$$\frac{2hdiag(\mathbf{V})}{\Delta t} (\overline{\mathbf{H}}^k - \overline{\mathbf{H}}(n\Delta t)) - 2\mathbf{F}(\overline{\mathbf{H}}^k)h, \quad (2.3.1)$$

où h est une constante que nous avons fixée à 10^{-8} . Le vecteur $\overline{\mathbf{H}}(n\Delta t)$ représente le vecteur d'hématocrite moyen convergé de la méthode de Newton-Krylov au pas de temps itératif n ($n = 0, 1, \dots$). Lors des itérations de Newton, ce vecteur est fixe et demeure inchangé jusqu'au moment où nous arrêtons les itérations de Newton à un pas final prédéterminé. À cet instant, le vecteur $\overline{\mathbf{H}}(n\Delta t)$ ainsi que le temps sont mis à jour. Pour la méthode des trapèzes (2.2.3), la fonction non-linéaire $\mathbf{G}(\overline{\mathbf{H}}^k)$ est

$$\frac{2hdiag(\mathbf{V})}{\Delta t} (\overline{\mathbf{H}}^k - \overline{\mathbf{H}}(n\Delta t)) - \mathbf{F}(\overline{\mathbf{H}}^k)h - \mathbf{F}(\overline{\mathbf{H}}(n\Delta t))h. \quad (2.3.2)$$

La construction de la matrice jacobienne J^k de \mathbf{G} est difficile. Ainsi, au lieu de calculer le jacobien exactement, nous utilisons des différences finies pour approximer les produits $J^k \delta \overline{\mathbf{H}}$. Pour le schéma implicite d'Euler, nous avons

$$J^k \delta \overline{\mathbf{H}} \approx \frac{diag(\mathbf{V})(2h\delta \overline{\mathbf{H}})}{\Delta t} - (\mathbf{F}(\overline{\mathbf{H}}^k + h\delta \overline{\mathbf{H}}) - \mathbf{F}(\overline{\mathbf{H}}^k - h\delta \overline{\mathbf{H}})). \quad (2.3.3)$$

Pour la méthode des trapèzes, nous avons

$$J^k \delta \bar{\mathbf{H}} \approx \frac{\text{diag}(\mathbf{V}) (2h\delta \bar{\mathbf{H}})}{\Delta t} - \frac{1}{2} \left(\mathbf{F}(\bar{\mathbf{H}}^k + h\delta \bar{\mathbf{H}}) - \mathbf{F}(\bar{\mathbf{H}}^k - h\delta \bar{\mathbf{H}}) \right). \quad (2.3.4)$$

La méthode de GMRES [4] est appliquée pour résoudre le système linéaire (étape 2) de l'algorithme. Les itérations de Newton (étape 1 à 4) sont arrêtées à un temps final prédéterminé. La procédure numérique composée de ces quatre étapes comporte donc deux boucles imbriquées : la boucle extérieure (itération de Newton) et la boucle intérieure (résolution du système linéaire par la méthode de GMRES [4]). À l'avantage de GMRES, la construction explicite du jacobien n'est pas nécessaire. Seul le produit $J^k \delta \bar{\mathbf{H}}$ importe. Pour accélérer la convergence de GMRES (réduire le nombre d'itérations), nous employons un préconditionneur qui est une bonne approximation de J^k soit la matrice des coefficients des hématocrites inconnus déterminés des équations (2.1.3) et (2.1.4).

La méthode de GMRES [4] est une méthode du sous-espace de Krylov. Elle est utilisée pour trouver une solution approximée du système linéaire $J^k \delta \bar{\mathbf{H}} = -\mathbf{G}(\bar{\mathbf{H}}^k)$. Dans le cas d'un système linéaire général $A\mathbf{x} = \mathbf{b}$, on trouve $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^{N_v}$ tel que $A\mathbf{x} = \mathbf{b}$ où $A \in \mathbb{R}^{N_v \times N_v}$ et $\mathbf{b} \in \mathbb{R}^{N_v}$. Ici, \mathbf{x} joue le rôle de $\delta \bar{\mathbf{H}}$ et A joue le rôle de la matrice jacobienne J^k .

Supposons \mathbf{x}^* la solution exacte du problème $A\mathbf{x} = \mathbf{b}$ et soit $\mathbf{r}^0 \equiv \mathbf{b} - A\mathbf{x}^0$ le résidu initial. La méthode de GMRES³ consiste à approximer \mathbf{x}^* par un vecteur $\mathbf{x}^k \in \kappa_k$, le k -ième sous-espace de Krylov $\langle \mathbf{r}^0, A\mathbf{r}^0, \dots, A^{k-1}\mathbf{r}^0 \rangle$, qui minimise la norme du résidu $\mathbf{r}^k \equiv \mathbf{b} - A\mathbf{x}^k$. Soit K_k la matrice de Krylov $N_v \times k$ telle que

$$AK_k = \begin{bmatrix} A\mathbf{r}^0 & | & A^2\mathbf{r}^0 & | & \dots & | & A^k\mathbf{r}^0 \end{bmatrix}.$$

Le but est donc de trouver un vecteur $\mathbf{c} \in \mathbb{R}^{N_v}$ qui minimise

$$\|AK_k\mathbf{c} - \mathbf{r}^0\|, \quad (2.3.5)$$

³Procédure résumée de Trefethen et Bau [42].

où $\|\cdot\| = \|\cdot\|_2$. La méthode d'Arnoldi est utilisée pour construire une suite de matrices de Krylov Q^k dont les colonnes $\mathbf{q}_1, \mathbf{q}_2, \dots$ couvrent les sous-espaces de Krylov successifs κ_k . Nous distinguons les matrices Q^k de cette section des valeurs scalaires Q_k représentant les débits volumiques. La procédure d'Arnoldi, présentée ci-dessous, est cruciale pour dériver la méthode de GMRES.

Procédure d'Arnoldi

Soit \mathbf{r}^0 un essai initial.

Poser $\mathbf{q}_1 = \mathbf{r}^0 / \|\mathbf{r}^0\|$.

Pour $k = 1, 2, \dots$

Initialiser $\mathbf{v} = A\mathbf{q}_k$.

Pour $i = 1$ à k

$$h_{ik} = \mathbf{q}_i^T \mathbf{v}.$$

Mettre à jour $\mathbf{v} = \mathbf{v} - h_{ik}\mathbf{q}_i$.

Poser $h_{k+1,k} = \|\mathbf{v}\|_2$.

Mettre à jour $\mathbf{q}_{k+1} = \frac{\mathbf{v}}{h_{k+1,k}}$.

Une fois la suite de matrices Q^k construite, nous pouvons écrire $\mathbf{x}^k = Q^k \mathbf{y}$ au lieu de $\mathbf{x}^k = K_k \mathbf{c}$ et notre problème de minimisation des moindres carrés pour trouver le vecteur $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^{N_v}$ devient un problème qui minimise

$$\|AQ^k \mathbf{y} - \mathbf{r}^0\|. \quad (2.3.6)$$

À l'aide de transformations et de manipulations de l'équation (2.3.6), l'étape finale du problème de minimisation des moindres carrés devient trouver un $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^{N_v}$ qui minimise

$$\|\tilde{H}^k \mathbf{y} - \|\mathbf{r}^0\| \mathbf{e}_1\|, \quad (2.3.7)$$

où \tilde{H}^k est une matrice Hessenberg supérieure de dimension $(k+1) \times k$ d'éléments $h_{i,j}$ satisfaisant $AQ^k = Q^{k+1} \tilde{H}^k$ (à ne pas confondre avec le vecteur d'hématocrite moyen $\overline{\mathbf{H}}$) et où $\mathbf{e}_1 = (1, 0, 0, \dots)^T \in \mathbb{R}^{k+1}$. Dans GMRES, chaque itéré \mathbf{x}^k est choisi pour minimiser la norme du résidu à travers toutes les corrections dans κ_k . L'algorithme de GMRES peut être résumé aux étapes suivantes :

Méthode de GMRES

Soit $\mathbf{q}_1 = \mathbf{r}^0 / \|\mathbf{r}^0\|$.

Pour $k = 1, 2, \dots$

Exécuter l'étape k de la procédure d'Arnoldi.

Résoudre le problème des moindres carrés pour minimiser $\|\tilde{H}^k \mathbf{y} - \|\mathbf{r}^0\| \mathbf{e}_1\|$.

Poser $\mathbf{x}^k = Q^k \mathbf{y}$.

Dans notre cas, l'avantage d'utiliser cette méthode est que l'implémentation ne requiert que les produits $J^k \delta \overline{\mathbf{H}}$ et $J^k \delta \overline{\mathbf{H}}^T$. Ainsi, aucune manipulation directe de la matrice J^k n'est nécessaire. La méthode de GMRES préconditionnée [4] considère le système $M^{-1} A \mathbf{x} = M^{-1} \mathbf{b}$ au lieu de $A \mathbf{x} = \mathbf{b}$. Les étapes de résolution sont cependant très similaires à celles décrites pour la méthode de GMRES ; nous omettons donc ces détails. Pour simuler l'écoulement sanguin utilisant le modèle moyenné et la méthode de Newton-Krylov pour l'un des schémas implicites, une des fonctions MATLAB utilisées est le code *gmres.m* [43, 44].

2.3.2. Méthode quasi-Newton de Broyden⁴

Une autre manière de résoudre pour $\overline{\mathbf{H}}^{k+1}$ des schémas (2.2.2) et (2.2.3) à chaque pas de temps est une méthode quasi-Newton, la méthode de Broyden [5]. Cette méthode est une généralisation de la méthode de la sécante pour trouver la racine d'un système d'équations non-linéaires avec une meilleure approximation de la matrice jacobienne que la méthode des différences finies. La méthode de Newton pour trouver la racine d'un système d'équations non-linéaires nécessite le jacobien à chaque itération. La méthode de Broyden requiert le calcul de la matrice jacobienne à la première itération et par la suite, une mise à jour à chaque itération de manière récurrente. Ainsi, comme la méthode de Newton-Krylov, la méthode de Broyden [5] est avantageuse puisqu'elle ne nécessite pas le calcul du jacobien à chaque itération.

La méthode de la sécante utilise l'approximation suivante pour calculer le jacobien à la k -ième itération dans la méthode de Newton

⁴Procédure résumée de Burden et Faires [45].

$$\mathbf{G}(\mathbf{x}^k) - \mathbf{G}(\mathbf{x}^{k-1}) \approx J^k(\mathbf{x}^k - \mathbf{x}^{k-1}). \quad (2.3.8)$$

Au lieu de calculer explicitement la matrice jacobienne ou même d'utiliser des différences finies, la méthode de Broyden [5] propose de calculer J^0 exactement ou par différences finies et d'approximer les J^k ($k = 1, 2, \dots$) ultérieurs à l'aide de l'itéré précédent J^{k-1} par la formule suivante

$$J^k = J^{k-1} + \frac{\Delta \mathbf{G}^k - J^{k-1} \Delta \mathbf{x}^k}{\|\Delta \mathbf{x}^k\|_2^2} \Delta(\mathbf{x}^k)^T \quad (2.3.9)$$

où $\Delta \mathbf{G}^k = \mathbf{G}^k - \mathbf{G}^{k-1}$ et $\Delta \mathbf{x}^k = \mathbf{x}^k - \mathbf{x}^{k-1}$. Nous pouvons ensuite calculer \mathbf{x}^{k+1} utilisant la méthode de Newton

$$\mathbf{x}^{k+1} = \mathbf{x}^k - (J^k)^{-1} \mathbf{G}^k, \quad (2.3.10)$$

où $(J^k)^{-1}$, la matrice jacobienne inverse, suggérée par Broyden utilisant la formule de Sherman-Morrison [46] est

$$(J^k)^{-1} = (J^{k-1})^{-1} + \frac{\Delta \mathbf{x}^k - (J^{k-1})^{-1} \Delta \mathbf{G}^k}{\Delta(\mathbf{x}^k)^T (J^{k-1})^{-1} \Delta \mathbf{G}^k} (\Delta(\mathbf{x}^k)^T (J^{k-1})^{-1}). \quad (2.3.11)$$

La matrice jacobienne inverse doit exister pour que cette méthode soit applicable. La fonction non-linéaire \mathbf{G} de cette sous-section est distincte pour chaque schéma numérique implicite et est différente de celle utilisée dans la méthode de Newton-Krylov. Pour plus de détails sur cette méthode, nous référons le lecteur à l'article de Broyden [5]. Pour simuler l'écoulement sanguin utilisant le modèle moyenné et la méthode de Broyden pour l'un des schémas implicites, une des fonctions MATLAB utilisées est le code *mmfsolve.m* de Hanselman [47].

Chapitre 3

MODÈLE CONVECTIF

Dans le cas du modèle convectif de Kiani et al. [6, 48], l'hématocrite dans chaque vaisseau n'est pas considéré comme uniforme dans l'entièreté du vaisseau. Chaque vaisseau contient des bolus cylindriques de sang qui ont chacun un hématocrite uniforme tel qu'illustré à la figure 3.1. Chaque vaisseau peut contenir plus d'un bolus. Le modèle convectif fut développé par Kiani et al. [6, 48] pour tenir compte de la distribution axiale non-uniforme des globules rouges dans un vaisseau. Ces auteurs ont donc suivi les globules rouges non pas individuellement mais par bolus de sang d'hématocrite uniforme avec tous les bolus dans un vaisseau donné se déplaçant à la même vitesse à tout moment.



FIG. 3.1. Profil latéral de quatre bolus cylindriques de sang, chacun d'hématocrite uniforme, se déplaçant de gauche à droite avec la même vitesse sans déformation dans un vaisseau.

3.1. CONSERVATION DE MASSE DES GLOBULES ROUGES

En combinant les équations de conservation de masse (1.3.10), (1.3.11) et (1.3.12) pour toutes les jonctions, nous pouvons obtenir un système sous forme vectorielle qui s'écrit

$$\mathbf{H}_E = \mathbf{G}(\mathbf{H}_S, \bar{\mathbf{H}}), \quad (3.1.1)$$

où \mathbf{H}_E et \mathbf{H}_S sont les vecteurs des hémocrites entrants et sortants respectivement. $\mathbf{G}(\mathbf{H}_S, \overline{\mathbf{H}})$ est une fonction vectorielle non-linéaire de \mathbf{H}_E , \mathbf{H}_S et des conditions frontières (débits volumiques, pression et hémocrites aux frontières). Puisque le vecteur \mathbf{Q} des débits volumiques est déterminé par les conditions frontières et le vecteur $\overline{\mathbf{H}}$, nous n'indiquons pas ce vecteur explicitement dans l'équation (3.1.1).

3.2. SCHEMA EXPLICITE DE KIANI ET AL.⁵

Rappelons que dans le cas du modèle convectif de Kiani et al. [6, 48], les auteurs ont suivi les globules rouges par bolus cylindriques de sang d'hémocrite uniforme avec tous les bolus d'un vaisseau donné se déplaçant à la même vitesse à tout moment. Dans le schéma explicite développé par ces auteurs, ils calculent d'abord l'hémocrite moyen \overline{H}_j^k dans chaque j -ième vaisseau ($j = 1, 2, \dots, N_v$) au pas de temps k suivi par la résolution du système (1.4.5) pour trouver les pressions et débits volumiques. Une fois tous ces paramètres calculés pour le j -ième vaisseau, les bolus dans ce vaisseau sont déplacés d'une distance

$$\Delta x_j := \frac{Q_j^k \Delta t}{\pi(D_j/2)^2}, \quad (3.2.1)$$

durant un pas de temps Δt dans la direction de l'écoulement. Le sang éjecté des vaisseaux durant cet intervalle de temps fournit les conditions entrantes pour le ou les vaisseaux filles situés immédiatement en aval. Les hémocrites moyens des bolus sortants (pondérés par les volumes) de chaque vaisseau non-relié à un noeud de sortie sont rassemblés dans un vecteur \mathbf{H}_S^k . Le vecteur \mathbf{H}_E^{k+1} des hémocrites entrants des nouveaux bolus dans chaque vaisseau non-relié à un noeud d'entrée est alors calculé à partir du système (3.1.1) et on écrit le système d'équations sous la forme suivante

$$\mathbf{H}_E^{k+1} = \mathbf{G}^k(\mathbf{H}_S^k, \overline{\mathbf{H}}^k). \quad (3.2.2)$$

⁵Aperçu de la section 2.3.4 de l'article soumis de Tawfik et Owens [12].

Lors de l'implémentation de cette procédure, nous tenons compte de deux cas. Le premier considère la situation où les bolus entrants dans un vaisseau éjectent tout le sang dudit vaisseau à leur entrée. Le deuxième cas considère la situation où les bolus entrants éjectent seulement une fraction du sang et il reste donc des bolus ou une fraction de bolus de l'itération précédente dans le vaisseau. Il faut noter que cette procédure ne tient pas compte des cas où un bolus éjecté traverse plus d'un vaisseau lors d'un pas de temps.

Carr et Lacoïn [21] ont observé que la procédure numérique employée par Kiani et al. [6, 48] décrite plus haut revient à résoudre (pour chaque vaisseau non-relié à un noeud d'entrée) l'équation d'advection en une dimension

$$\frac{\partial H_j}{\partial t} + v_j \frac{\partial H_j}{\partial x} = 0, \quad j = 1, 2, \dots, N_v, \quad (3.2.3)$$

où $H_j(x, t)$ est l'hématocrite au temps t , de position axiale x dans le j -ième vaisseau. Ces équations sont résolues à l'aide d'un schéma aux différences finies explicite en temps et implicite en espace avec le nombre de Courant $v_j \frac{\Delta t}{\Delta x} = 1$ et des conditions frontières des noeuds d'entrée fournies par l'hématocrite moyen des bolus sortants (pondéré par les volumes) des vaisseaux mères au pas de temps précédent telles que démontrées et utilisées par Carr et Lacoïn [21]. La vitesse de propagation v_j est donnée par

$$v_j := \frac{Q_j(t)}{\pi(D_j/2)^2}. \quad (3.2.4)$$

La vitesse est donc considérée uniforme dans chaque coupe transversale d'un vaisseau. De plus, puisqu'il n'y a aucune distinction entre l'hématocrite de tube et l'hématocrite de décharge, la vitesse des globules rouges est confondue à la vitesse du sang entier. Puisque la vitesse v_j est dépendante de Q_j , elle dépend donc par défaut de \bar{H}_j . Ainsi, les équations (3.2.3) sont donc non-linéaires. Des méthodes de différences finies pour résoudre cette équation pour l'hématocrite ont été utilisées par Carr et Lacoïn [21], Carr et al. [30], Geddes et al. [40] et Davis et Pozrikidis [24] entre autres. Selon Carr et Lacoïn [21], cette reformulation

utilisant des dérivées partielles rend la source des oscillations plus visible que l'utilisation du modèle convectif explicite de Kiani et al. [6, 48].

3.3. SCHÉMA IMPLICITE

Nous proposons un nouveau schéma implicite basé sur le modèle convectif. Encore une fois, ce schéma est implémenté pour améliorer la précision des résultats, mais également pour voir si la dynamique du système peut changer entre le schéma explicite et implicite. Cette méthode numérique implicite consiste à déterminer simultanément les hémocrites moyen et sortant avec l'hémocrite entrant dans chaque vaisseau. Le nouveau schéma implicite s'écrit sous forme vectorielle

$$\mathbf{H}_E^{k+1} = \mathbf{G}^{k+1}(\mathbf{H}_S^{k+1}, \overline{\mathbf{H}}^{k+1}). \quad (3.3.1)$$

Le vecteur \mathbf{H}_E^{k+1} est trouvé en utilisant la méthode de Broyden [5] présentée à la section 2.3.2. Tous les résultats présentés dans les sections suivantes pour le modèle convectif avec la méthode implicite utilisent la méthode de Broyden comme outil de résolution.

Chapitre 4

STABILITÉ LINÉAIRE

Dans cette section, nous présentons des analyses de la stabilité linéaire des modèles moyenné et convectif. L'étude du modèle convectif mène à un problème non-linéaire des valeurs propres et est une généralisation de l'étude faite par Geddes et al. [40] pour un réseau à deux noeuds intérieurs et deux vaisseaux non-reliés à des noeuds d'entrée.

4.1. MODÈLE MOYENNÉ

Sous forme matricielle, le modèle moyenné s'écrit

$$\text{diag}(\mathbf{V}) \frac{d\bar{\mathbf{H}}}{dt} = \mathbf{F}(\bar{\mathbf{H}}).$$

Soit J la matrice jacobienne dont la (i, j) -ième composante est définie par la i -ième composante de la fonction non-linéaire \mathbf{F} et la j -ième composante de $\bar{\mathbf{H}}$ telle

$$J_{i,j} := \frac{\partial F_i}{\partial \bar{H}_j}. \quad (4.1.1)$$

En définissant $\bar{\mathbf{H}}$ sous forme d'une perturbation $\delta\bar{\mathbf{H}}$ autour de l'état stationnaire \mathbf{H}^* de la façon suivante

$$\bar{\mathbf{H}}(t) = \delta\bar{\mathbf{H}}(t) + \mathbf{H}^* = \mathbf{x}e^{\lambda t} + \mathbf{H}^* \quad (4.1.2)$$

pour un vecteur propre $\mathbf{x} \in \mathbb{C}^{N_v}$ et une valeur propre associée $\lambda \in \mathbb{C}$, nous pouvons voir de l'équation (2.1.5) que

$$\lambda \text{diag}(\mathbf{V}) \mathbf{x} e^{\lambda t} = \mathbf{F}(\mathbf{H}^* + \mathbf{x} e^{\lambda t}) \approx \mathbf{F}(\mathbf{H}^*) + J(\mathbf{H}^*) \mathbf{x} e^{\lambda t} = J(\mathbf{H}^*) \mathbf{x} e^{\lambda t}, \quad (4.1.3)$$

ce qui mène au problème aux valeurs propres généralisé suivant

$$(J(\mathbf{H}^*) - \lambda \text{diag}(\mathbf{V})) \mathbf{x} = 0. \quad (4.1.4)$$

Ce problème aux valeurs propres généralisé peut être résolu pour des petits ou grands systèmes utilisant l'algorithme *QZ* (Moler et Stewart [49]) tel qu'implémenté dans la routine *eig* de MATLAB. Cette étude nous permet de déterminer le spectre des valeurs propres d'un réseau et donc de déterminer la stabilité d'un système lorsque l'on utilise le modèle moyenné .

4.2. MODÈLE CONVECTIF

L'analyse de la stabilité du modèle convectif fut décrite dans le cas d'un réseau à deux noeuds intérieurs par Geddes et al. [40]. Nous présentons une analyse pour le cas général de N noeuds intérieurs et N_v vaisseaux non-reliés à des noeuds d'entrée. Nous définissons des perturbations des hémotocrites moyens, entrants et sortants autour de l'état stationnaire \mathbf{H}^*

$$\begin{aligned} \bar{\mathbf{H}}(t) &= \mathbf{H}^* + \delta \bar{\mathbf{H}}(t) \\ \mathbf{H}_E(t) &= \mathbf{H}^* + \delta \mathbf{H}_E(t) \\ \mathbf{H}_S(t) &= \mathbf{H}^* + \delta \mathbf{H}_S(t). \end{aligned} \quad (4.2.1)$$

Tel que Geddes et al. [40], nous notons

$$H_{S,j}(t) = H_{E,j}(t - \tau_j(t)), \quad (4.2.2)$$

où $\tau_j(t)$ désigne le temps pris par une particule de fluide, située à la sortie d'un vaisseau j au temps t , pour parcourir la longueur dudit vaisseau. Ceci signifie que

l'hématocrite à la sortie du vaisseau j est l'hématocrite à son entrée à un temps antérieur. Ainsi, $\tau_j(t)$ satisfait l'équation

$$\int_{t'=t-\tau_j(t)}^t Q_j(t') dt' = V_j. \quad (4.2.3)$$

Nous désignons τ_j^* et Q_j^* les états stationnaires de τ_j et Q_j respectivement. Les solutions perturbées pour $\boldsymbol{\tau} := (\tau_1, \dots, \tau_{N_v})^T$ et $\mathbf{Q} := (Q_1, \dots, Q_{N_v})^T$ sont alors

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\tau}(t) &= \boldsymbol{\tau}^* + \delta\boldsymbol{\tau} \\ \mathbf{Q}(t) &= \mathbf{Q}^* + \delta\mathbf{Q}. \end{aligned} \quad (4.2.4)$$

Les termes quadratiques des équations (4.2.1) et (4.2.4) sont négligés dans les analyses qui suivent puisque les perturbations sont considérées suffisamment petites. Nous pouvons récupérer la valeur de τ_j^* à l'aide de l'équation (4.2.3) indiquant que

$$\tau_j^* = \frac{V_j}{Q_j^*}. \quad (4.2.5)$$

Nous pouvons écrire une équation pour le taux de changement du volume total des globules rouges dans tous les vaisseaux à l'aide de la conservation de masse des globules rouges à toutes les jonctions sous la forme suivante

$$\text{diag}(\mathbf{V}) \frac{d\bar{\mathbf{H}}}{dt} = \text{diag}(\mathbf{Q})(\mathbf{H}_E(t) - \mathbf{H}_S(t)). \quad (4.2.6)$$

À l'aide de l'équation (4.2.2), nous réécrivons l'équation (4.2.6) sous forme de composantes

$$V_j \frac{d\delta\bar{H}_j}{dt} = Q_j(\delta H_{E,j}(t) - \delta H_{E,j}(t - \tau_j)), \quad j = 1, 2, \dots, N_v. \quad (4.2.7)$$

En linéarisant l'équation (4.2.7) à l'aide des équations (4.2.1) et (4.2.4), nous obtenons

$$V_j \frac{d\delta\bar{H}_j}{dt} \approx Q_j^*(\delta H_{E,j}(t) - \delta H_{E,j}(t - \tau_j^*)), \quad j = 1, 2, \dots, N_v. \quad (4.2.8)$$

Nous pouvons écrire sous forme vectorielle $\mathbf{H}_E = \mathbf{G}(\mathbf{H}_S, \overline{\mathbf{H}})$. La linéarisation de ce système autour de l'état stationnaire $(\mathbf{H}^*, \mathbf{H}^*)$ mène à

$$\delta \mathbf{H}_E(t) \approx \left. \frac{\partial \mathbf{G}}{\partial \mathbf{H}_S} \right|_{(\mathbf{H}^*, \mathbf{H}^*)} \delta \mathbf{H}_S(t) + \left. \frac{\partial \mathbf{G}}{\partial \overline{\mathbf{H}}} \right|_{(\mathbf{H}^*, \mathbf{H}^*)} \delta \overline{\mathbf{H}}(t). \quad (4.2.9)$$

Sous forme de composantes et à l'aide de l'équation (4.2.2), l'équation (4.2.9) devient

$$\begin{aligned} \delta H_{E,j} &\approx \left. \frac{\partial G_j}{\partial H_{S,k}} \right|_{(\mathbf{H}^*, \mathbf{H}^*)} \delta H_{S,k}(t) + \left. \frac{\partial G_j}{\partial \overline{H}_k} \right|_{(\mathbf{H}^*, \mathbf{H}^*)} \delta \overline{H}_k(t) \\ &\approx \left. \frac{\partial G_j}{\partial H_{S,k}} \right|_{(\mathbf{H}^*, \mathbf{H}^*)} \delta H_{E,k}(t - \tau_k^*) + \left. \frac{\partial G_j}{\partial \overline{H}_k} \right|_{(\mathbf{H}^*, \mathbf{H}^*)} \delta \overline{H}_k(t). \end{aligned} \quad (4.2.10)$$

En dérivant l'équation (4.2.10) par rapport au temps, nous pouvons éliminer $d\delta \overline{\mathbf{H}}/dt$ entre les équations (4.2.8) et (4.2.10) pour obtenir un système d'équations différentielles avec délais pour les composantes de $\delta \mathbf{H}_E$:

$$\frac{d(\delta H_{E,j})}{dt} = \left. \frac{\partial G_j}{\partial H_{S,k}} \right|_{(\mathbf{H}^*, \mathbf{H}^*)} \frac{d(\delta H_{E,k}(t - \tau_j^*))}{dt} + \left. \frac{\partial G_j}{\partial \overline{H}_k} \right|_{(\mathbf{H}^*, \mathbf{H}^*)} \frac{1}{\tau_k^*} \delta_{kl} (\delta H_{E,l}(t) - \delta H_{E,l}(t - \tau_l^*)). \quad (4.2.11)$$

Nous recherchons ensuite une perturbation $\delta \mathbf{H}_E(t)$ du vecteur des hémato-crites entrants de la forme

$$\delta \mathbf{H}_E(t) = \mathbf{x} e^{\lambda t}, \quad (4.2.12)$$

menant à un problème aux valeurs propres non-linéaire

$$T_{N_v}(\lambda) \mathbf{x} = \mathbf{0}, \quad (4.2.13)$$

où \mathbf{x} est un vecteur propre et $T_{N_v} : \mathbb{C} \rightarrow \mathbb{C}^{N_v \times N_v}$ est une fonction matricielle non-linéaire de la valeur propre λ . À l'aide de (4.2.11), (4.2.12) et (4.2.13), nous trouvons que

$$T_{N_v}(\lambda) := \frac{\partial G}{\partial \overline{\mathbf{H}}} \Big|_{(\mathbf{H}^*, \mathbf{H}^*)} \left(\begin{array}{ccc} \frac{1}{\tau_1^*}(1 - e^{-\lambda\tau_1^*}) & & \\ & \ddots & \\ & & \frac{1}{\tau_{N_v}^*}(1 - e^{-\lambda\tau_{N_v}^*}) \end{array} \right) - \lambda I_{N_v \times N_v} \\ + \frac{\partial G}{\partial \mathbf{H}_S} \Big|_{(\mathbf{H}^*, \mathbf{H}^*)} \lambda \left(\begin{array}{ccc} e^{-\lambda\tau_1^*} & & \\ & \ddots & \\ & & e^{-\lambda\tau_{N_v}^*} \end{array} \right). \quad (4.2.14)$$

Carr et al. [30] et Geddes et al. [40] ont résolu l'équation caractéristique $\det(T_{N_v}(\lambda)) = 0$ dans le cas spécial de $N_v = 2$ où

$$T_2(\lambda) := \begin{pmatrix} b & d \\ e & c \end{pmatrix} \left(\begin{array}{cc} \frac{1}{\tau_1^*}(1 - e^{-\lambda\tau_1^*}) & 0 \\ 0 & \frac{1}{\tau_2^*}(1 - e^{-\lambda\tau_2^*}) \end{array} \right) - \lambda I_{2 \times 2}, \quad (4.2.15)$$

avec

$$b = \frac{\partial G_1}{\partial \overline{H}_1} \\ c = \frac{\partial G_2}{\partial H_2}, \quad (4.2.16)$$

et $de = bc$. Il y a donc bon accord entre nos résultats (4.2.14) et ceux de Geddes et al. (4.2.15). Ce dernier résultat mène à (voir l'équation (12) de Carr et al. [30] ou l'équation entre (4.10) et (4.11) de Geddes et al. [40])

$$\frac{b}{\tau_1^* \lambda} (1 - e^{-\lambda\tau_1^*}) + \frac{c}{\tau_2^* \lambda} (1 - e^{-\lambda\tau_2^*}) - 1 = 0. \quad (4.2.17)$$

Pour résoudre le problème aux valeurs propres non-linéaire $\det(T_{N_v}(\lambda)) = 0$ numériquement, nous avons implémenté quelques solveurs. Pour des petits systèmes, la méthode *QR* (Kublanovskaya [50, 51]) ou la méthode de Newton (Ruhe [52]) sont toutes deux des possibilités pour résoudre ce problème surtout lorsque seulement quelques valeurs propres dominantes sont recherchées. Pour le réseau A ($N_v = 12$) présenté au prochain chapitre, nous avons implémenté la méthode de Newton. Pour des grands systèmes, ces deux méthodes ne sont pas assez robustes.

Il faut donc se tourner vers des alternatifs. La méthode de Jacobi-Davidson (Voss [53]), Krylov (Ruhe [54], Jarlebring et Voss [55]) et la méthode non-linéaire d'Arnoldi (Voss [56], Jarlebring et al. [57]) sont plus appropriées, mais nous ne les avons pas essayées.

La méthode de Newton⁶, utilisée dans l'analyse des valeurs propres dominantes lors des simulations d'un petit réseau à l'aide du modèle convectif, consiste en les étapes suivantes.

Nous ajoutons une condition de normalisation

$$\mathbf{v}^H \mathbf{x} = 1, \quad (4.2.18)$$

à l'équation $T_{N_v}(\lambda)\mathbf{x} = \mathbf{0}$ pour créer un problème à $(N_v + 1)$ dimensions et nous définissons l'opérateur

$$P \begin{bmatrix} \mathbf{x} \\ \lambda \end{bmatrix} := \begin{bmatrix} T_{N_v}(\lambda)\mathbf{x} \\ \mathbf{v}^H \mathbf{x} - 1 \end{bmatrix}. \quad (4.2.19)$$

Pour résoudre l'équation

$$P \begin{bmatrix} \mathbf{x} \\ \lambda \end{bmatrix} = \mathbf{0}, \quad (4.2.20)$$

nous dérivons et obtenons la dérivée de Fréchet $P' \in \mathbb{C}^{(N_v+1) \times (N_v+1)}$ de P

$$P' = \begin{pmatrix} T_{N_v}(\lambda) & T'_{N_v}(\lambda)\mathbf{x} \\ \mathbf{v}^H & 0 \end{pmatrix}. \quad (4.2.21)$$

La méthode de Newton pour (4.2.20) mène aux itérations pour $(k = 1, 2, \dots)$

$$\begin{bmatrix} \mathbf{x}^{k+1} \\ \lambda_{k+1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{x}^k \\ \lambda_k \end{bmatrix} - (P'_k)^{-1} P_k \begin{bmatrix} \mathbf{x}^k \\ \lambda_k \end{bmatrix} \quad (4.2.22)$$

où $P'_k \in \mathbb{C}^{(N_v+1) \times (N_v+1)}$ est la dérivée de Fréchet de P à la k -ième itération, définie par

⁶Procédure résumée de Ruhe [52].

$$P'_k = \begin{pmatrix} T_{N_v}(\lambda_k) & T'_{N_v}(\lambda_k)\mathbf{x}^k \\ (\mathbf{v}^H)^k & 0 \end{pmatrix}. \quad (4.2.23)$$

Ceci est équivalent à

$$\begin{pmatrix} T_{N_v}(\lambda_k) & T'_{N_v}(\lambda_k)\mathbf{x}^k \\ (\mathbf{v}^H)^k & 0 \end{pmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{x}^{k+1} - \mathbf{x}^k \\ \lambda_{k+1} - \lambda_k \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} T_{N_v}(\lambda_k)\mathbf{x}^k \\ (\mathbf{v}^H)^k\mathbf{x}^k - 1 \end{bmatrix}. \quad (4.2.24)$$

En supposant \mathbf{x}^k normalisé par (4.2.18), nous obtenons

$$\begin{aligned} T_{N_v}(\lambda_k)\mathbf{x}^{k+1} &= -(\lambda_{k+1} - \lambda_k)T'_{N_v}(\lambda_k)\mathbf{x}^k, \\ (\mathbf{v}^H)^{k+1}\mathbf{x}^k &= 1, \end{aligned} \quad (4.2.25)$$

ou encore

$$\begin{aligned} T_{N_v}(\lambda_k)\mathbf{u}^{k+1} &= T'_{N_v}(\lambda_k)\mathbf{x}^k, \\ \lambda_{k+1} &= \lambda_k - \frac{1}{((\mathbf{v}^H)^k\mathbf{u}^{k+1})}, \\ \mathbf{x}^{k+1} &= \mathbf{u}^{k+1}(\lambda_k - \lambda_{k+1}). \end{aligned} \quad (4.2.26)$$

Lorsqu'il y a convergence, nous choisissons \mathbf{v}^{k+1} orthogonal à l'espace engendré par les vecteurs propres précédents et nous répétons la procédure. Ce choix de \mathbf{v}^{k+1} prévient la convergence vers une valeur propre déjà calculée. Cette méthode requiert un bon essai initial pour assurer la convergence vers une valeur propre (la plus proche) surtout dans le cas d'un problème non-linéaire. Cette méthode nous permet donc de calculer quelques valeurs propres d'un système en particulier les valeurs propres dominantes utiles pour déterminer la stabilité dudit système.

Chapitre 5

RÉSULTATS

5.1. GRANDS RÉSEAUX

Les réseaux de grande taille sont créés en tant que les frontières des cellules de Voronoi générées utilisant des points aléatoirement distribués dont les coordonnées, distribuées de façon uniforme, résident dans l'intervalle $[0, 100\mu m]$. Cette utilisation des diagrammes de Voronoi nous a été suggérée par Sylvie Lorthois et est justifiée par comparaison avec des modèles de morphogenèse [58]. Nous étudions deux grands réseaux dont les hémocrites démontrent des comportements différents. Concernant la topologie des réseaux, le premier réseau (figure 5.1) possède 422 vaisseaux non-reliés à des noeuds d'entrée et le second réseau (figure 5.2) en possède 424 vaisseaux. Chacun est créé utilisant 150 points aléatoirement distribués. Les diamètres des vaisseaux des deux réseaux varient entre $10,6 \mu m$ et $15 \mu m$. Les longueurs des vaisseaux du premier réseau varient entre $0,095$ et $1372 \mu m$, alors que les longueurs des vaisseaux du second réseau varient entre $0,03$ et $7676 \mu m$. Lors des simulations numériques, le débit sanguin dans les vaisseaux frontières de sang entrant des deux réseaux est fixé à 10 nl/min et il n'y a qu'un vaisseau d'écoulement sortant (une seule veine). Pour ces deux réseaux, nous prescrivons également la pression au seul noeud de sortie égale à 0 dyn/cm^2 . Les vaisseaux d'écoulement entrant possèdent un hémocrite fixe de $0,45$. Tous les vaisseaux ont un hémocrite initial de $0,45$.

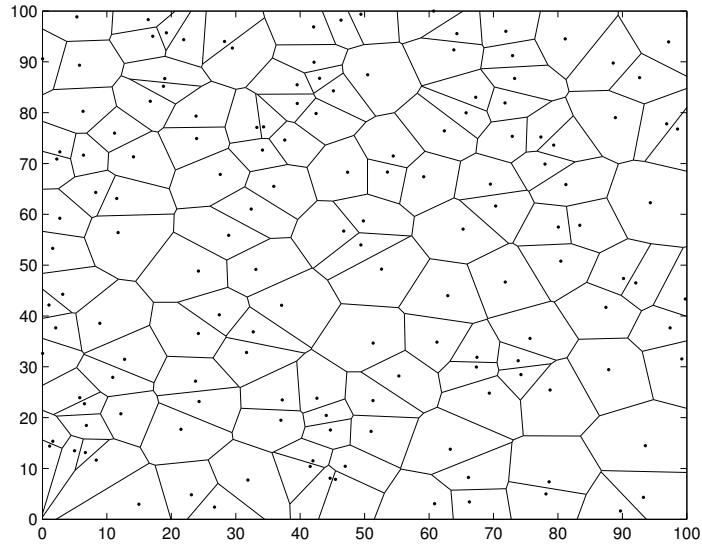


FIG. 5.1. Représentation du réseau 1.

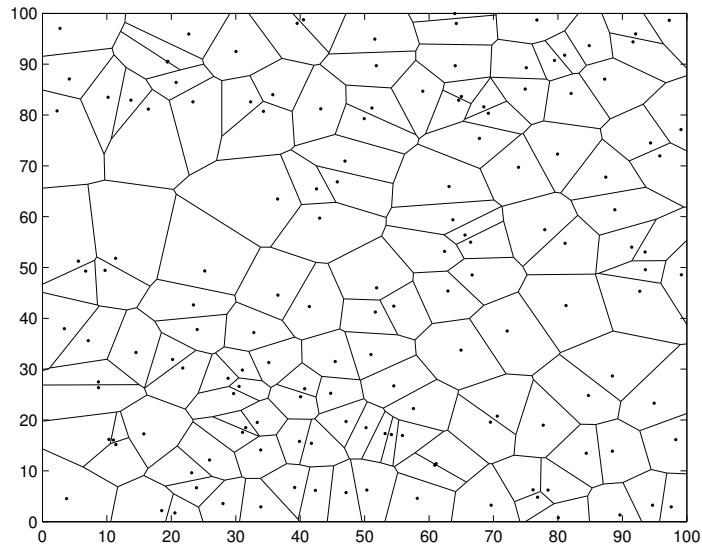


FIG. 5.2. Représentation du réseau 2.

5.1.1. Modèle moyenné

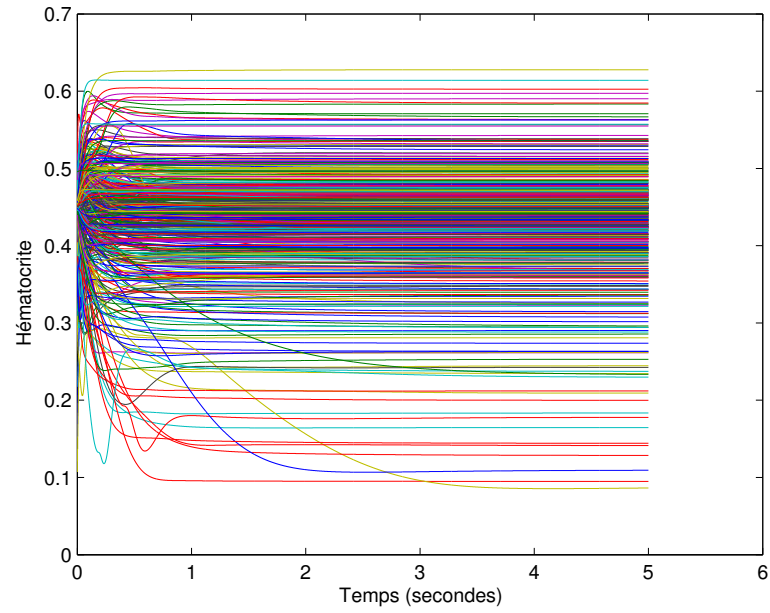
Nous présentons les résultats de l'hématocrite moyen de tous les vaisseaux non-reliés à des noeuds d'entrée du réseau 1 employant le modèle moyenné avec $\Delta t = 0,5\tau_{min}$, le schéma explicite d'Euler (équation (2.2.1)) et les lois de séparation de phase de Pries et al. [1] (figure 5.3(a)) et Fenton et al. [2] (figure 5.3(b)) avec

$D_{GR} = 4, 6$. τ_{min} est un temps caractéristique de tous les vaisseaux, c'est-à-dire le plus petit temps nécessaire pour qu'une particule traverse n'importe quel vaisseau dans le réseau 1 et est représenté par $\tau_{min} := \min_i(Q_i/V_i)$. Puisqu'une analyse de la stabilité n'est pas possible due au manque de robustesse de la méthode de Newton (Ruhe [52]), cette valeur de D_{GR} peut ne pas être la valeur critique pour observer des oscillations soutenues. Nous nous attendons à ce que les résultats du modèle moyenné du réseau 2 illustrent bien le même comportement qualitatif que le réseau 1 soit l'atteinte d'un état stationnaire. Ainsi, nous omettons ces résultats. Le fait de remplacer l'hématocrite dans chaque vaisseau par une moyenne à chaque pas de temps a pour effet de tempérer toute oscillation possible tel qu'après un temps suffisant, l'hématocrite moyen atteint un état stationnaire. Notons que ce comportement reste vrai peu importe le pas de temps employé. Un raffinement de Δt n'a aucun effet puisque l'action de moyenniser l'hématocrite à chaque pas de temps domine tout effet secondaire.

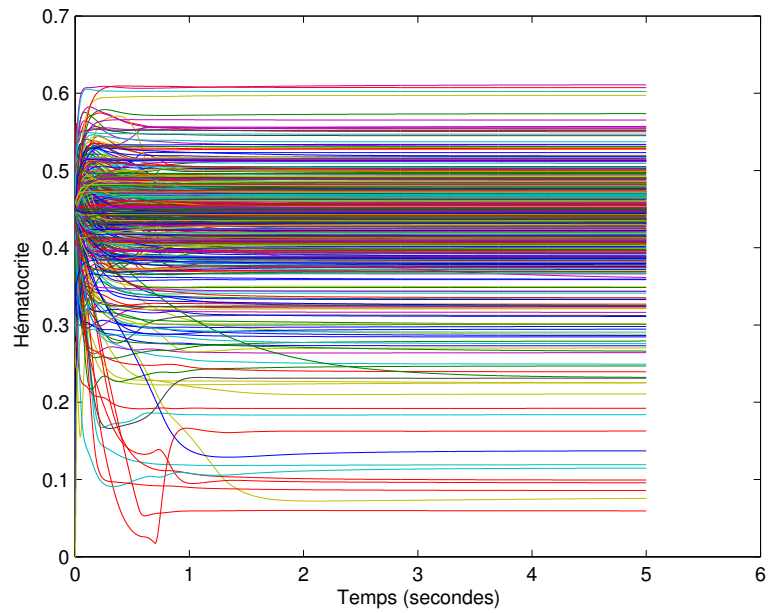
5.1.2. Modèle convectif

Dans cette section, nous utilisons le modèle convectif explicite de Kiani et al. [6] avec la loi de séparation de phase de Fenton et al. [2] avec $D_{GR} = 4, 6$. La loi de séparation de phase de Pries et al. [1] pour les réseaux 1 et 2 mène à une absence d'oscillations soutenues peu importe le pas de temps. La nouvelle méthode implicite (section 3.3) serait sans doute légèrement plus précise et stable, mais pour des grands réseaux, elle est plus coûteuse en temps et nous omettons donc ces résultats. De plus, puisque l'étude de la stabilité linéaire numérique n'est pas possible utilisant la méthode de Newton (Ruhe [52]), l'analyse des oscillations des grands réseaux sera assez restrictive.

Kiani et al. [6] ont étudié l'écoulement sanguin dans des grands réseaux de capillaires utilisant la méthode explicite décrite à la section 3.2 et ont observé des oscillations soutenues de l'hématocrite et de la vitesse des globules rouges dans environ 30% des vaisseaux. La fréquence des oscillations variait de vaisseaux à vaisseaux de même que la fréquence primaire d'un réseau à un autre. Les auteurs ont utilisé un pas de temps valant $\Delta t = 1 \times 10^{-3}$ s et certains autres plus

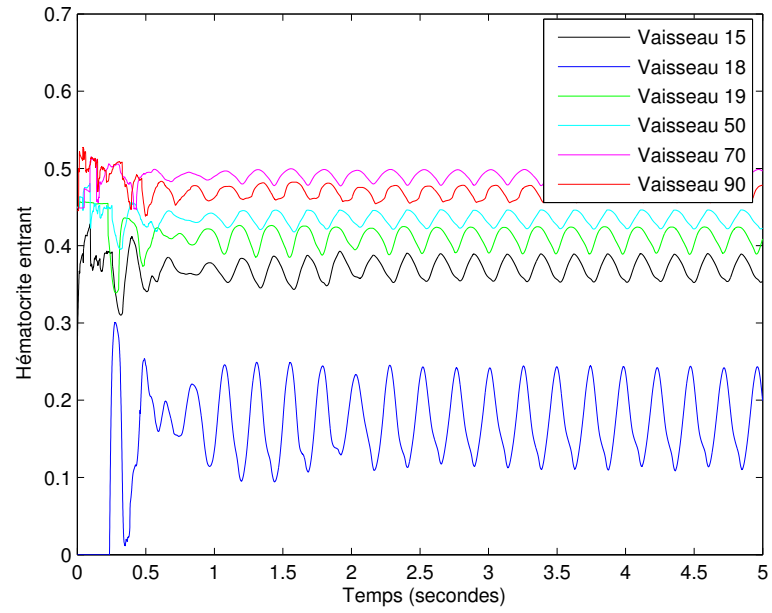


(a)

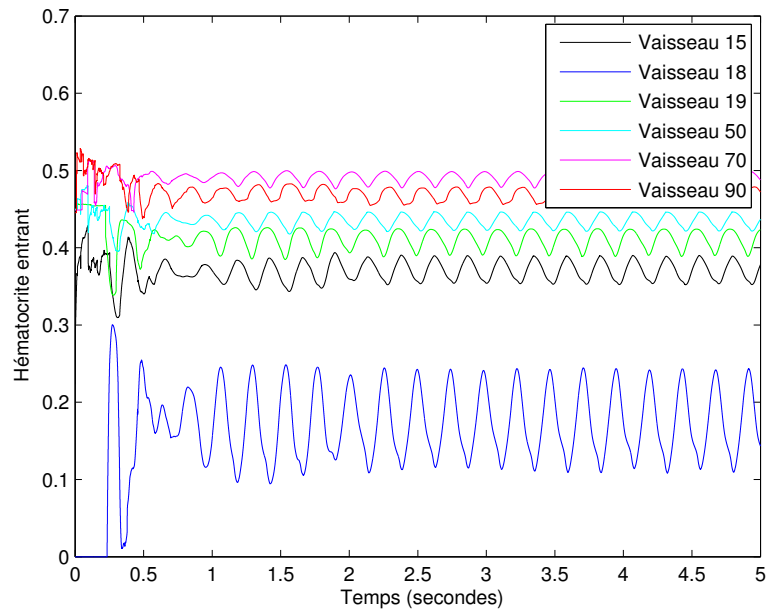


(b)

FIG. 5.3. Modèle moyenné pour le réseau 1, méthode explicite d'Euler, $\Delta t = 0,5\tau_{min}$. Hématocrite de tous les vaisseaux dans l'intervalle de temps $[0, 5s]$. (a) loi de séparation de Pries et al. [1]; (b) loi de séparation de Fenton et al. [2] ($D_{GR} = 4, 6$).

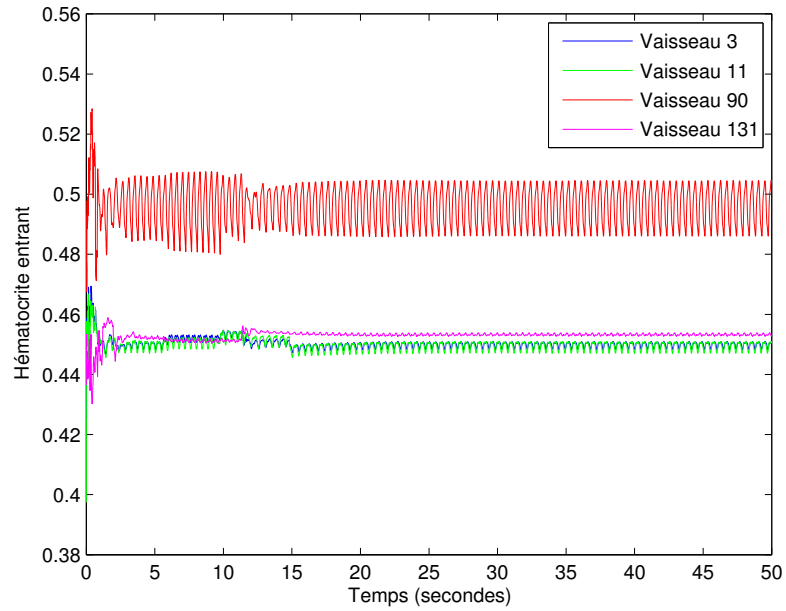


(a)

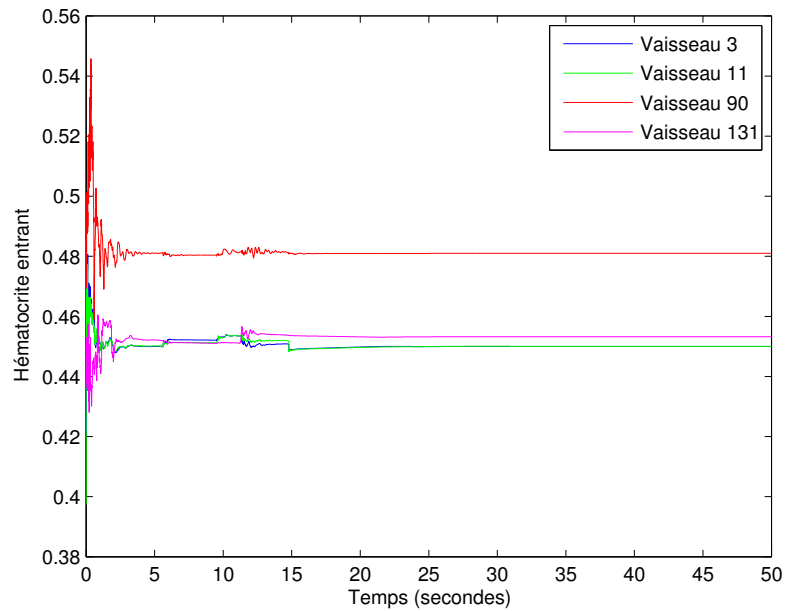


(b)

FIG. 5.4. Modèle convectif pour le réseau 1, méthode explicite, loi de séparation de Fenton et al. [2] ($D_{GR} = 4, 6$). Hématocrite entrant de six vaisseaux dans l'intervalle de temps $[0, 5s]$. (a) $\Delta t = 1 \times 10^{-5} \text{min}$; (b) $\Delta t = 0,25\tau_{min}$.



(a)



(b)

FIG. 5.5. Modèle convectif pour le réseau 2, méthode explicite, loi de séparation de Fenton et al. [2] ($D_{GR} = 4, 6$). Hématocrite entrant de quatre vaisseaux dans l'intervalle de temps $[0, 50s]$. (a) $\Delta t = 1 \times 10^{-4}$ min; (b) $\Delta t = 1 \times 10^{-5}$ min.

petits. Dans notre cas, ce pas de temps serait beaucoup trop grand puisque un bolus pourrait traverser plus d'un vaisseau durant une itération, situation qui n'est pas prise en compte lors de l'implémentation des méthodes explicite et implicite. Ainsi, il est plausible de penser que des oscillations observées à ce pas de temps seraient purement numériques. Néanmoins, les auteurs ont remarqué que les fluctuations observées étaient indépendantes du choix du pas de temps et que la fréquence des oscillations déduite d'une expérience *in vivo* dans les artérioles du muscle crémaster d'un hamster doré résidait bien dans les limites prédites par leurs simulations numériques. Les auteurs n'ont malheureusement fourni aucune information supplémentaire concernant les autres pas de temps testés pour démontrer leur conclusion d'indépendance du pas de temps. De plus, ils n'ont pas fourni d'information sur la topologie des réseaux étudiés ce qui nous empêche de vérifier leurs assertions ainsi que leurs conclusions.

Nous présentons les résultats de l'hématocrite entrant de six vaisseaux pour le réseau 1 aux figures 5.4(a) et 5.4(b) utilisant le modèle convectif explicite et la loi de séparation de phase de Fenton et al. [2] ($D_{GR} = 4, 6$) avec deux pas de temps dans l'intervalle $[0, 5s]$. Les résultats démontrent des oscillations qui semblent à l'oeil nu soutenues; la seule différence entre les deux figures étant le pas de temps choisi. La figure 5.4(a) présente les hématocrites pour $\Delta t = 1 \times 10^{-5} \text{min}$ et la figure 5.4(b) présente les résultats pour $\Delta t = 0,25\tau_{min}$ ($\sim 4 \times 10^{-7} \text{min}$), où τ_{min} est le plus petit temps requis pour qu'une particule traverse le long d'un vaisseau du réseau 1. Ainsi, des oscillations observées au premier pas de temps pourraient être une indication de fluctuations numériques. Cependant, même avec une réduction du pas de temps, les fluctuations observées semblent maintenues indiquant une forte possibilité que les oscillations de l'hématocrite dans ces vaisseaux sont soutenues dans le cas du réseau 1 et possiblement causées par des facteurs hémorhéologiques. Pour démontrer hors de tout doute la présence de fluctuations soutenues, nous présentons au tableau 5.1 la moyenne des amplitudes des oscillations de l'hématocrite entrant des six vaisseaux calculée dans l'intervalle $[3, 5s]$ lorsque le pas de temps varie de $\Delta t = 1 \times 10^{-5} \text{min}$ à $\Delta t = 0,25\tau_{min}$ du réseau 1.

TAB. 5.1. Moyenne des amplitudes des oscillations de l'hématocrite entrant pour six vaisseaux du réseau 1 dans l'intervalle $[3, 5s]$.

Vaisseaux	$\Delta t = 1 \times 10^{-5} \text{min}$	$\Delta t = 1 \times 10^{-6} \text{min}$	$\Delta t = 0,5\tau_{min}$	$\Delta t = 0,25\tau_{min}$
15	$1,8741 \times 10^{-2}$	$1,8903 \times 10^{-2}$	$1,8906 \times 10^{-2}$	$1,8913 \times 10^{-2}$
18	$6,7894 \times 10^{-2}$	$6,8069 \times 10^{-2}$	$6,8069 \times 10^{-2}$	$6,8070 \times 10^{-2}$
19	$1,7893 \times 10^{-2}$	$1,7972 \times 10^{-2}$	$1,7973 \times 10^{-2}$	$1,7975 \times 10^{-2}$
50	$1,2401 \times 10^{-2}$	$1,2565 \times 10^{-2}$	$1,2568 \times 10^{-2}$	$1,2574 \times 10^{-2}$
70	$1,0552 \times 10^{-2}$	$1,0880 \times 10^{-2}$	$1,0888 \times 10^{-2}$	$1,0901 \times 10^{-2}$
90	$1,1516 \times 10^{-2}$	$1,1715 \times 10^{-2}$	$1,1718 \times 10^{-2}$	$1,1723 \times 10^{-2}$

Comme Davis et Pozrikidis [24], l'amplitude ε des fluctuations de l'hématocrite entrant du j -ième vaisseau ($H_{E,j}$) autour de l'état stationnaire H_j^* est calculée à l'aide de l'équation suivante

$$\varepsilon := \frac{1}{2} (\max(H_{E,j}) - \min(H_{E,j})). \quad (5.1.1)$$

Les résultats du tableau 5.1 démontrent la convergence des amplitudes des six vaisseaux lorsque le pas de temps est réduit de plus en plus. Non seulement l'accord des amplitudes est bon, mais l'accord des périodes moyennes (sommet à sommet) dans l'intervalle $[3, 5s]$ est aussi très bon. Pour le vaisseau 18, la période moyenne pour $\Delta t = 1 \times 10^{-5} \text{min}$ est $4,0662 \times 10^{-3} \text{min}$. Pour les autres pas de temps, les périodes moyennes sont $4,0301 \times 10^{-3} \text{min}$, $4,0295 \times 10^{-3} \text{min}$ et $4,0244 \times 10^{-3} \text{min}$ respectivement. Tel qu'observé par Kiani et al. [6], ce ne sont pas tous les vaisseaux qui démontrent des signes d'oscillations soutenues. Un bon nombre de vaisseaux démontrent une diminution progressive de l'amplitude des fluctuations (possiblement jusqu'à état stationnaire) peu importe le pas de temps. De plus, les périodes moyennes varient d'un vaisseau à l'autre. Ainsi, les résultats pour ce réseau sont cohérents avec les observations de Kiani et al. [6] indiquant que seul un certain nombre de vaisseaux démontrent des oscillations soutenues. Ces résultats indiquent donc une cause physique (facteurs hémorhéologiques) pour expliquer la présence de variations temporelles, mais une cause qui ne peut pas

être expliquée simplement par la présence de bifurcation puisque pas tous les noeuds divergents présentent des fluctuations.

Il n'en va pas de même pour le réseau 2 cependant. Les réseaux 1 et 2 exhibent des comportements différents lors de la réduction du pas de temps indiquant des causes différentes pour les fluctuations observées. Nous présentons les résultats de l'hématocrite entrant de quatre vaisseaux pour le réseau 2 aux figures 5.5(a) et 5.5(b) utilisant le modèle convectif explicite et la loi de séparation de phase de Fenton et al. [2] ($D_{GR} = 4, 6$) avec deux pas de temps ($\Delta t = 1 \times 10^{-4}$ min et $\Delta t = 1 \times 10^{-5}$ min) dans l'intervalle $[0, 50s]$. Les résultats de la figure 5.5(a) illustrent visiblement la présence d'oscillations soutenues lorsque $\Delta t = 1 \times 10^{-4}$ min. En réduisant le pas de temps à $\Delta t = 1 \times 10^{-5}$ min, les résultats de la figure 5.5(b) démontrent hors de tout doute l'amortissement et la disparition des oscillations après un temps suffisant et ceci est vrai pour tous les vaisseaux. Ce comportement indique clairement que la source des oscillations de l'hématocrite entrant des vaisseaux du réseau 2 est purement numérique puisque la diminution du pas de temps élimine toute fluctuation possible. Avec un pas de temps trop grand, il est possible qu'une particule de fluide traverse plus d'un vaisseau lors d'une itération. Ainsi, les résultats avec $\Delta t = 1 \times 10^{-4}$ min peuvent être des mauvais indicateurs des paramètres de l'écoulement réel des globules rouges dans le réseau 2. Notons aussi que la valeur de $D_{GR} = 4, 6$ n'est peut-être pas la valeur critique de D_{GR} pour observer des oscillations soutenues pour ces deux réseaux.

Bref, les résultats des hématocrites entrants des deux réseaux nous mènent à conclure que la cause des oscillations soutenues observées peut être bien différente d'un grand réseau à un autre. Cependant, la dynamique compliquée entre la topologie et tous les facteurs hémorhéologiques nous empêche de déterminer d'avance le comportement attendu, c'est-à-dire qu'il est difficile de voir les distinctions entre les réseaux 1 et 2 qui causent ces comportements visiblement différents. Nous nous tournons donc vers un réseau de petite taille pour tenter d'obtenir plus d'informations sur la cause des oscillations soutenues observées.

5.2. RÉSEAU A

Le réseau A, surnommé ainsi par Carr et Lacoïn [21], est une sous-section extraite d'un des grands réseaux du mésentère d'un rat élaboré par Kiani et al. [6]. C'est un réseau contenant 15 vaisseaux, dont 12 sont des vaisseaux qui ne sont pas reliés à des noeuds d'entrée. La résolution de ce système comporte donc 12 inconnues (12 valeurs d'hématocrite à déterminer). La configuration du réseau A est schématisée à la figure 5.6. Les numéros indiquent les indices des noeuds et les flèches aux vaisseaux frontières indiquent les vaisseaux d'écoulement entrant et sortant. Les valeurs des longueurs et des diamètres de tous les vaisseaux ainsi que les conditions initiales et frontières des vaisseaux frontières sont présentées aux tableaux 5.2 et 5.3 respectivement. Pour tout vaisseau intérieur, l'hématocrite initial est 0. La pression est fournie à un seul noeud, le noeud 6, pour assurer l'unicité des solutions trouvées. La taille du réseau A nous permet d'analyser de façon plus approfondie la stabilité des modèles ainsi que de comparer tous les schémas numériques implémentés puisque le temps de calcul n'est pas réellement un facteur dans un réseau de cette taille.

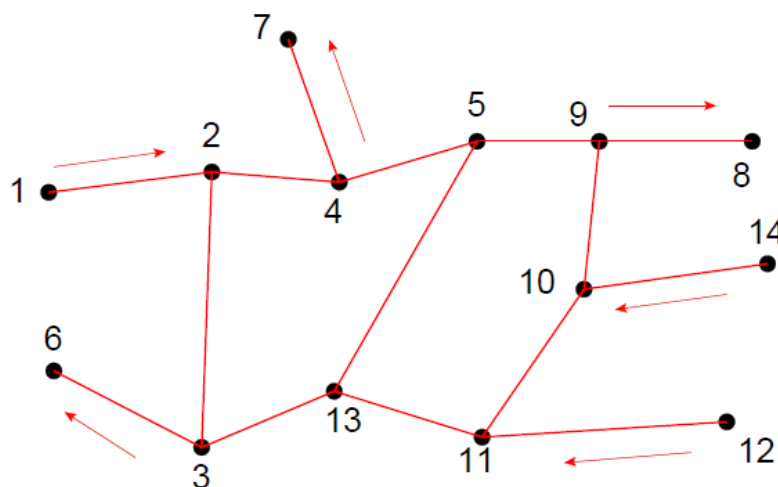


FIG. 5.6. Configuration du réseau A.

TAB. 5.2. Longueurs et diamètres des vaisseaux du réseau A.

Vaisseaux	Longueur (μm)	Diamètre (μm)
1-2	164,7	11,6
2-3	164,7	11,6
2-4	23,5	9,1
3-6	188,2	12,8
3-13	447,1	5,9
4-5	164,7	8,7
4-7	494,1	7,9
5-9	282,4	8,0
5-13	211,8	5,3
9-8	564,7	18,1
9-10	211,8	12,5
10-11	47,1	11,9
10-14	164,7	5,1
11-12	235,3	10,8
11-13	235,3	5,7

TAB. 5.3. Conditions frontières et initiales du réseau A.

Noeud	Pression (dyn/cm^2)	Hématocrite	Débit volumique (nl/min)
1	...	0,5965	6,975
6	0	0,2665	...
7	...	0,3257	-1,53
8	...	0,4183	-6,834
12	...	0,8067	3,144
14	...	0,1597	0,91

5.2.1. Stabilité linéaire

Les résultats du chapitre précédent nous permettent d'analyser la stabilité des modèles moyenné et convectif pour le réseau A. Cependant, à travers maintes observations et plusieurs calculs, la stabilité du modèle moyenné est moins intéressante comme les résultats des sections suivantes le montreront. Ce modèle est toujours stable peu importe le schéma utilisé (Euler explicite, implicite ou méthode des trapèzes) puisque les parties réelles des valeurs propres obtenues sont toujours négatives. La même constatation est faite pour la loi de séparation de phase de Pries et al. [1] et ce peu importe le modèle utilisé (moyenné ou convectif). Nous avons effectué des petites modifications au paramètre Q_0 (équation (1.3.18)) qui n'ont pas porté fruit. La valeur de Q_0 prescrite par Pries et al. [1] est $Q_0 = \frac{0.4}{D_1}$ où D_1 est le diamètre du vaisseau mère d'une bifurcation telle celle de la figure 1.6. Nous avons testé $Q_0 = \frac{0.1}{D_1}$ à $Q_0 = \frac{0.9}{D_1}$ par incréments de 0,1 (pour les modèles moyenné et convectif du réseau A) sans observer des fluctuations soutenues. Nous concentrons donc nos efforts en analysant la stabilité linéaire du modèle convectif explicite utilisant la loi de séparation de phase de Fenton et al. [2]. Cette loi (équations (1.3.20) et (1.3.21)) possède un paramètre, D_{GR} (diamètre d'un globule rouge), dont les auteurs n'ont pas précisé la valeur. Ainsi, à l'aide de l'étude de la stabilité, nous déterminons la valeur critique de ce paramètre menant à des oscillations soutenues.

À l'aide du modèle moyenné, la solution stationnaire d'équilibre pour les vecteurs des débits volumiques \mathbf{Q}^* , des temps caractéristiques de délais $\boldsymbol{\tau}^*$ et d'hématocrite \mathbf{H}^* est calculée pour diverses valeurs du paramètre D_{GR} de la loi de séparation de phase de Fenton et al [2]. Cette étude mène à quelques constatations intéressantes. Pour certaines valeurs de D_{GR} , les parties réelles des valeurs propres dominantes sont positives menant à une instabilité du système. Pour d'autres, elles sont négatives indiquant que le système est stable. Ainsi, cette analyse nous permet de déterminer la valeur critique de D_{GR} , valeur à laquelle il y a donc un changement de stabilité. Notons que pour certains D_{GR} supérieurs à la valeur critique, certaines valeurs d'hématocrite peuvent parfois sortir de l'intervalle $[0, 1]$ ce qui est physiquement impossible confirmant une instabilité.

Pour analyser la stabilité linéaire pour ces différentes valeurs de D_{GR} , nous utilisons la méthode de Newton (Ruhe [52]) pour détecter les valeurs propres conjuguées dominantes du problème non-linéaire (4.2.13) utilisant comme valeur initiale pour les itérations de Newton une estimation déduite de la période d'une solution numérique du modèle convectif.

TAB. 5.4. Valeurs propres conjuguées dominantes dans l'analyse de la stabilité linéaire du modèle convectif avec la loi de séparation de phase de Fenton et al. [2].

Valeur de D_{GR}	Valeurs propres conjuguées dominantes
8,33	$-1,753 \times 10^{-1} \pm 3,080 \times 10^2 i$
8,34	$6,321 \times 10^{-2} \pm 3,083 \times 10^2 i$

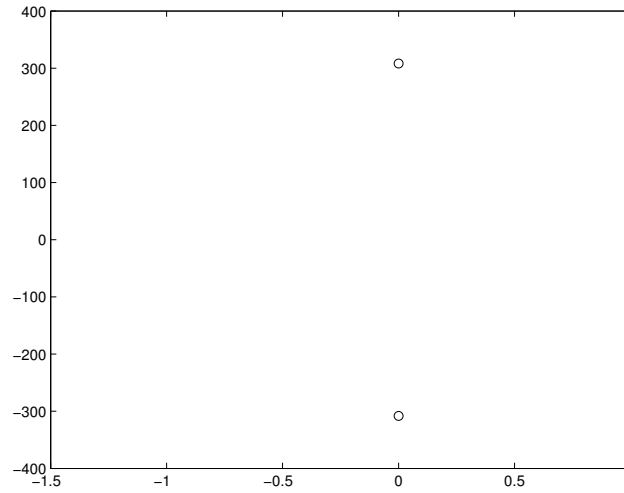
Les valeurs propres conjuguées dominantes pour $D_{GR} = 8,33$ et $D_{GR} = 8,34$ sont fournies au tableau 5.4. Pour $D_{GR} = 8,33$, nous observons que les parties réelles des valeurs propres sont négatives alors que pour $D_{GR} = 8,34$, elles sont positives. À l'aide de l'interpolation linéaire, nous avons estimé la valeur critique théorique de D_{GR} à $D_{GR,crit} = 8,33735$, valeur à laquelle la partie réelle des valeurs propres est théoriquement nulle. Cette valeur se trouve bien dans l'intervalle admissible des diamètres des globules rouges humains sains soit $7,81 \pm 0,63 \mu m$ (Fabry et al. [32]).

La méthode de Newton permet de trouver les valeurs propres conjuguées dominantes (λ_c^\pm) illustrées à la figure 5.7(a) lorsque $D_{GR,crit} = 8,33735$. Ces valeurs sont estimées être égales à $\lambda_c^\pm = 1,46 \times 10^{-5} \pm 308,23i$. Ces valeurs propres nous permettent de déterminer la période théorique (T) des oscillations soutenues de l'hématocrite qui est

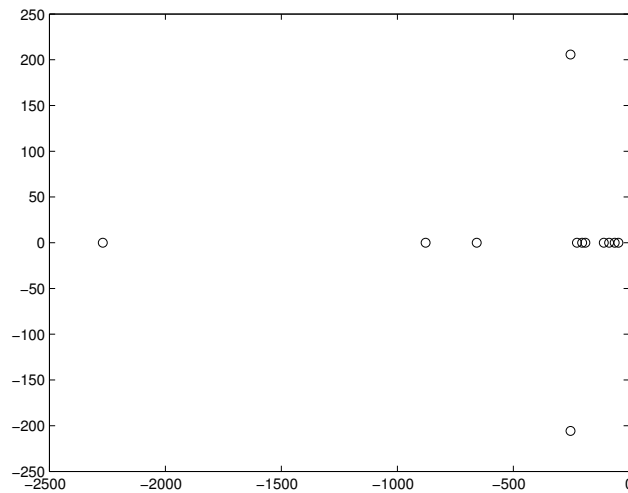
$$T = \frac{2 \times \pi \times 60}{308,23} = 1,223s. \quad (5.2.1)$$

Le spectre des valeurs propres du modèle moyenné dans le cas où $D_{GR} = D_{GR,crit} = 8,33735$ est obtenu à l'aide de la fonction *eig* de MATLAB et est illustré à la figure 5.7(b). À cette valeur particulière de D_{GR} , les parties réelles des

valeurs propres résident dans l'intervalle $[-2, 269 \times 10^3, -4, 703 \times 10^1]$ illustrant la stabilité du modèle moyenné puisque les parties réelles sont toutes négatives. Nous n'avons trouvé aucun cas où ce modèle était instable. Cette stabilité indique que toute solution transitoire du modèle moyenné converge vers un état stationnaire. Il en va de même pour le modèle de séparation de phase de Pries et al. [1].



(a)



(b)

FIG. 5.7. Séparation de phase de Fenton et al. [2], $D_{GR} = 8, 33735$. (a) valeurs propres conjuguées dominantes du modèle convectif explicite avec $D_{GR} = 8, 33735$; (b) spectre du modèle moyenné sous les mêmes conditions.

5.2.2. Modèle moyenné

Tous les calculs et toutes les figures produites utilisant le modèle moyenné sont basés sur les équations du chapitre 2. Pour garantir qu'une particule ne traverse pas plus d'un vaisseau lors d'une itération, le pas de temps choisi est $0,5\tau_{min}$ où ici τ_{min} est un temps caractéristique de tous les vaisseaux du réseau A. Pour le réseau A constituant 12 inconnues, nous employons toutes les méthodes numériques (Euler explicite, Euler implicite et méthode des trapèzes) jumelées à la séparation de phase de Pries et al. [1] telle que présentée à la section 1.3.5.1 (figure 5.8) et la séparation de phase de Fenton et al. [2] (figure 5.9) pour résoudre les équations de conservation de masse des globules rouges. Les schémas implicites sont résolus à l'aide de la méthode de Broyden [5]. Pour la séparation de phase de Fenton et al. [2], tous les calculs utilisent la valeur de D_{GR} théorique critique soit 8,33735. Les figures 5.8 et 5.9 montrent clairement qu'après une période initiale d'ajustement, les hématocrites moyens atteignent des états stationnaires peu importe la loi de séparation de phase (Pries et al. [1] ou Fenton et al. [2]) et peu importe la méthode numérique (Euler explicite (2.2.1), Euler implicite (2.2.2) ou méthode des trapèzes (2.2.3)). Les différences des états stationnaires entre les schéma numériques sont de l'ordre de 10^{-12} . Tout comportement oscillatoire possible est tempéré par le remplacement de l'hématocrite dans chaque vaisseau par un hématocrite uniforme moyen à chaque pas de temps et aucun raffinement du pas de temps ne peut contrer ceci (nous avons aussi testé pour $0,25\tau_{min}$). Notons que notre proposition initiale d'implémenter des méthodes implicites pour ce modèle n'a pas montré les résultats escomptés, c'est-à-dire que ces schémas n'ont pas changé la dynamique du modèle. Il est donc clair que pour le réseau A, le fait de moyenner l'hématocrite mène à l'atténuation de toute fluctuation de l'hématocrite après un certain temps. Ces observations concordent avec les résultats de Carr et Lacoïn [21] qui ont utilisé la méthode de Runge-Kutta pour résoudre les équations de conservation de masse des globules rouges ainsi que les résultats de Davis et Pozrikidis [24]; chacun utilisant des réseaux de diverses topologies.

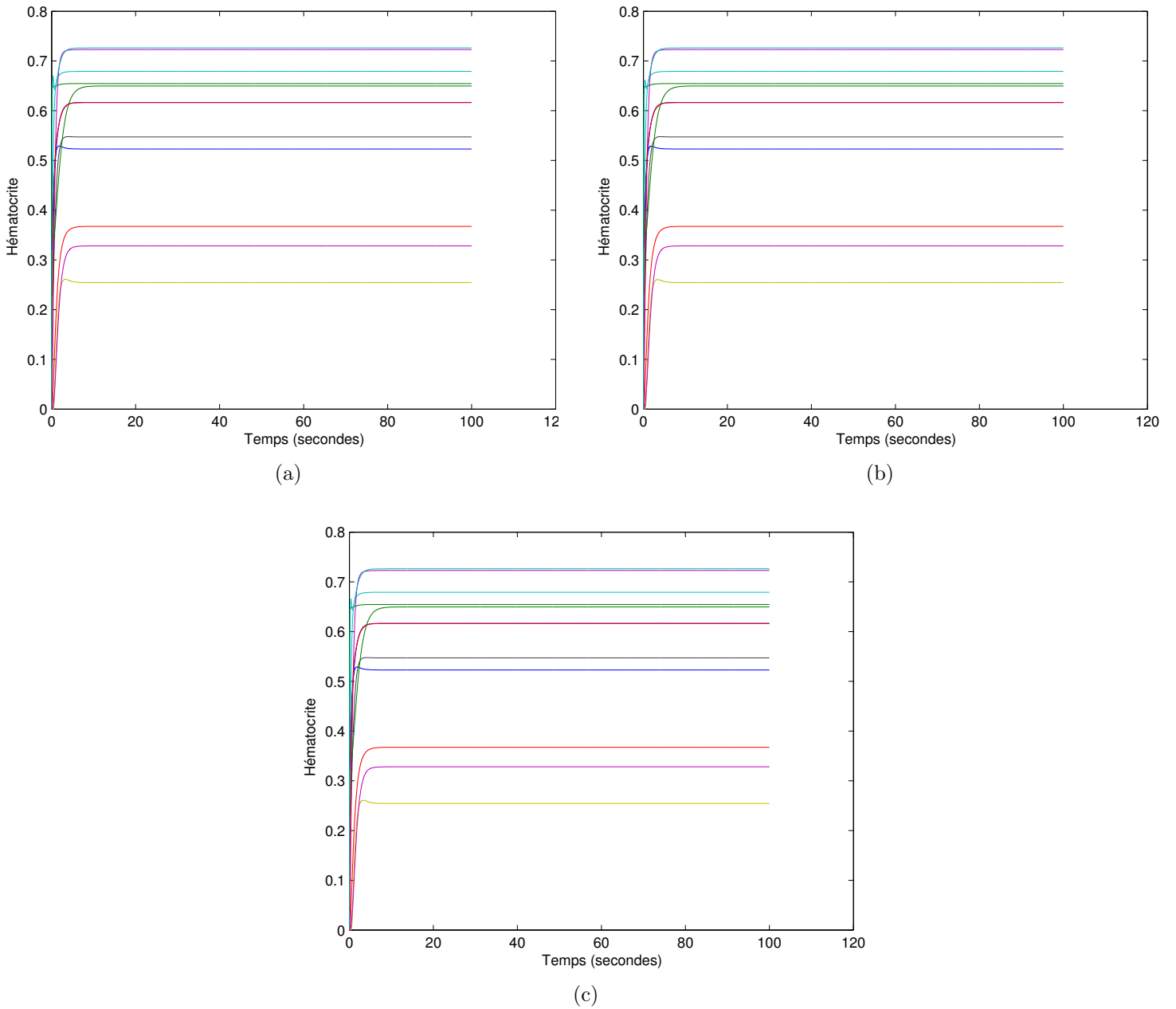


FIG. 5.8. Modèle moyenné avec séparation de phase de Pries et al. ([1]), $\Delta t = 0,5\tau_{min}$. Hématocrite de tous les vaisseaux du réseau A dans l'intervalle de temps $[0, 100s]$. (a) méthode explicite d'Euler ; (b) méthode implicite d'Euler ; (c) méthode des trapèzes.

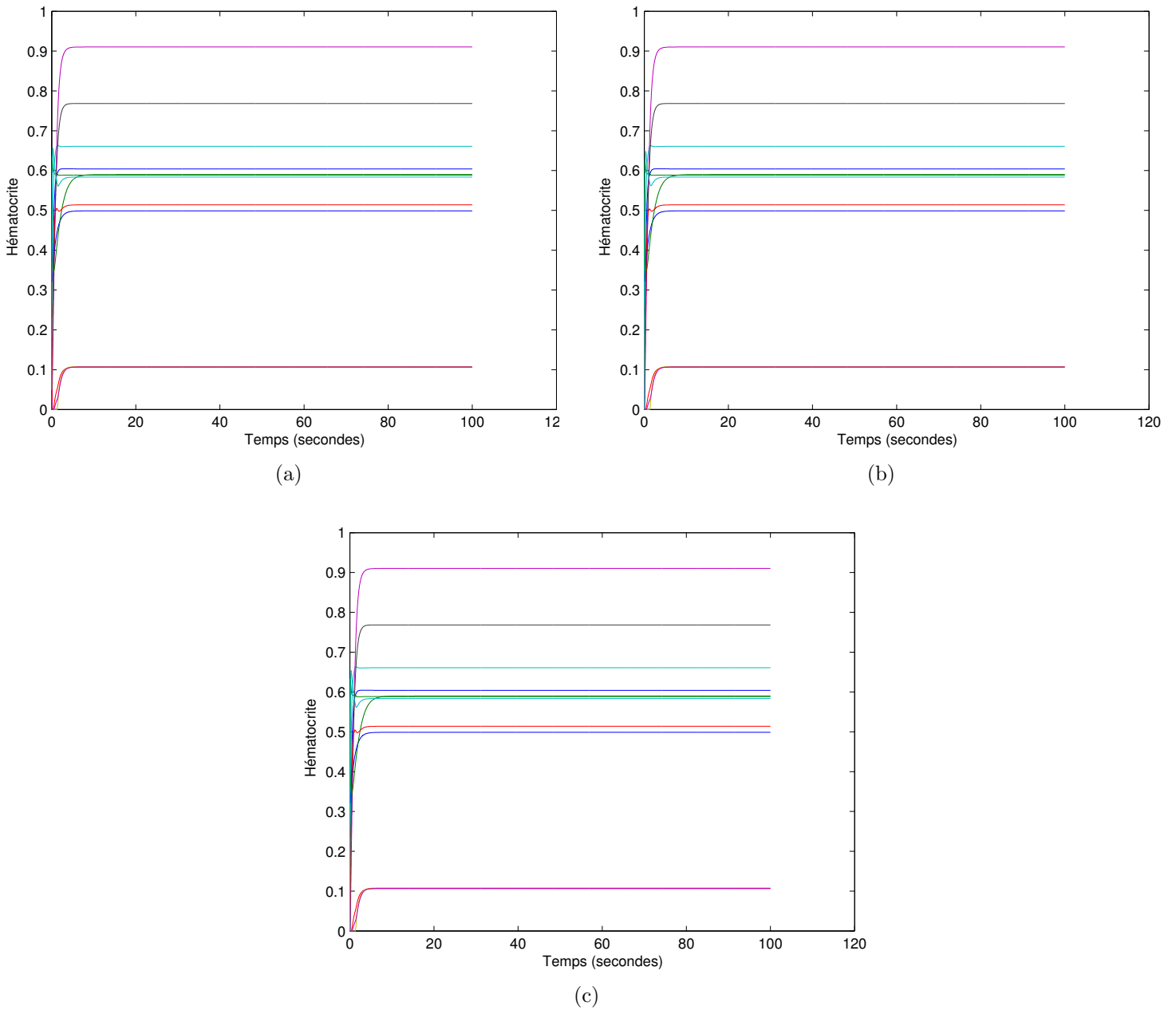


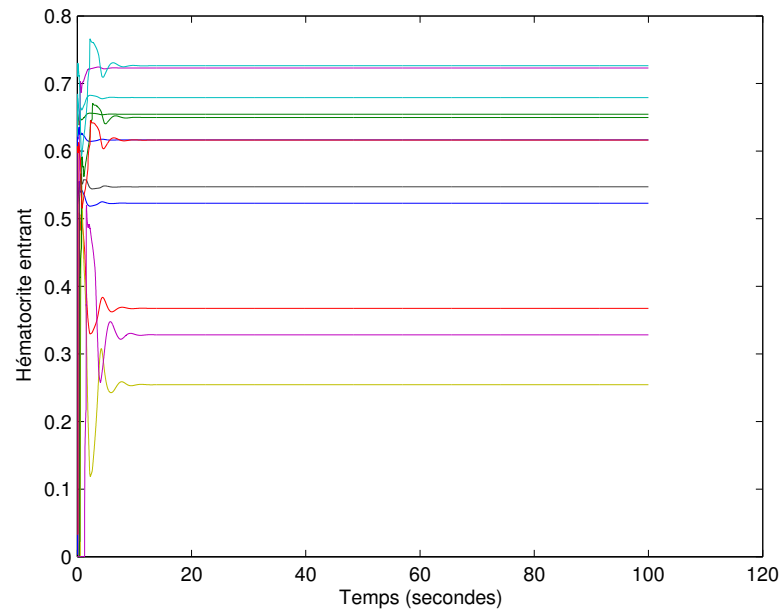
FIG. 5.9. Modèle moyenné avec séparation de phase de Fenton et al. [2], $D_{GR} = 8,33735$, $\Delta t = 0,5\tau_{min}$. Hématocrite de tous les vaisseaux du réseau A dans l'intervalle de temps $[0, 100s]$. (a) méthode explicite d'Euler ; (b) méthode implicite d'Euler ; (c) méthode des trapèzes.

5.2.3. Modèle convectif

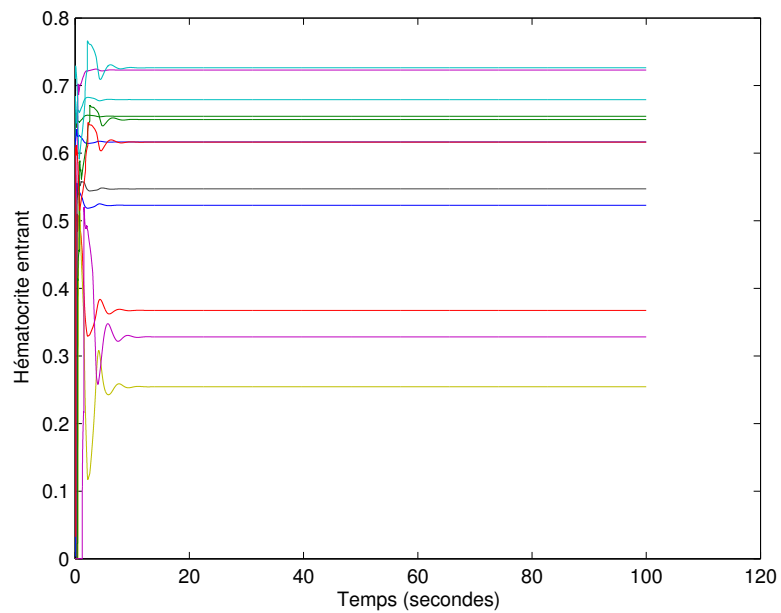
Le modèle convectif présente des résultats bien différents et bien plus variés que le modèle moyenné. Nous montrons d'abord les résultats des hématocrites entrants utilisant la méthode convective explicite (équation (3.2.2)) (figure 5.10) et implicite (équation (3.3.1)) (figure 5.11) avec la loi de séparation de phase de Pries et al. [1] pour $\Delta t = 0,5\tau_{min}$ et $\Delta t = 0,1\tau_{min}$ dans l'intervalle de temps $[0, 100s]$. Ces résultats démontrent que l'utilisation de cette loi de séparation de phase ne mène à aucune oscillation soutenue que nous utilisons la méthode explicite traditionnelle ou la nouvelle méthode implicite implémentée. Des petites modifications du paramètre Q_0 de cette loi n'ont pas changé ce comportement. Cette absence de fluctuations persiste aussi en réduisant le pas de temps.

Il n'en va pas de même lorsque la loi de séparation de phase de Fenton et al. [2] est utilisée. Les figures 5.12 et 5.13 illustrent l'hématocrite entrant dans chaque vaisseau non-relié à un noeud d'entrée dans l'intervalle de temps $[0, 40s]$ pour les cas explicite et implicite avec $\Delta t = 0,5\tau_{min}$ et $\Delta t = 0,1\tau_{min}$ respectivement utilisant la loi de séparation de phase de Fenton et al. [2] avec $D_{GR} = D_{GR,crit} = 8,33735$. Dans le cas de la méthode explicite avec $\Delta t = 0,5\tau_{min}$, les oscillations observées à la figure 5.12(a) restent croissantes (l'amplitude continue d'augmenter) dans l'intervalle $[0, 40s]$; certaines valeurs d'hématocrites deviennent même non-physiques après un certain temps, c'est-à-dire que certaines valeurs débordent de l'intervalle $[0, 1]$. De plus, les fluctuations de l'hématocrite dans certains vaisseaux prennent des formes exotiques au fil du temps. Dans le même cas explicite avec un pas de temps légèrement plus petit $\Delta t = 0,1\tau_{min}$, la tendance d'oscillations d'amplitude croissante est maintenue.

Dans l'intervalle de temps donné $[0, 40s]$, il n'y a donc aucune indication d'oscillations soutenues pour la méthode explicite avec les deux pas de temps. Bref, l'amplitude des hémacrites ne montre aucun signe de diminution avec $D_{GR} = D_{GR,crit} = 8,33735$ et certaines valeurs dépassent même l'intervalle $[0, 1]$ illustrant bien une instabilité. Ceci indique que la valeur critique numérique de D_{GR} pour le cas explicite doit certainement être plus petite que la valeur critique théorique prédite de 8,33735.

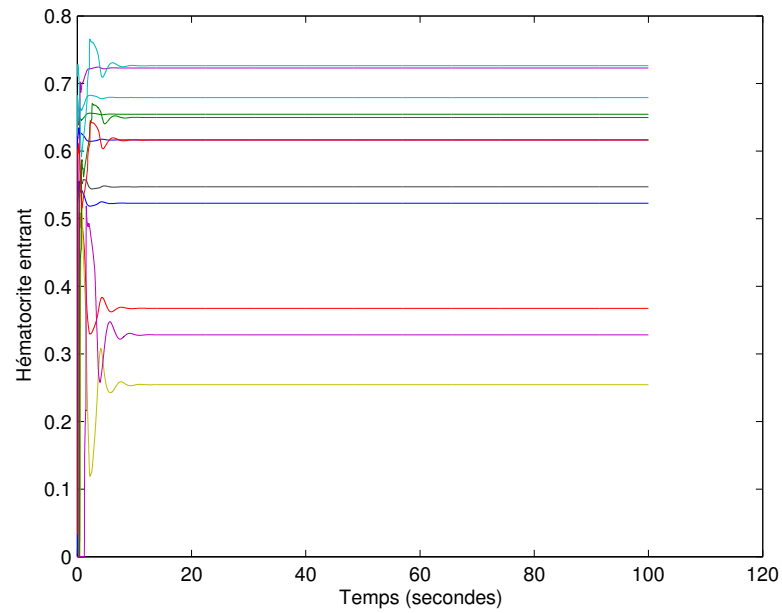


(a)

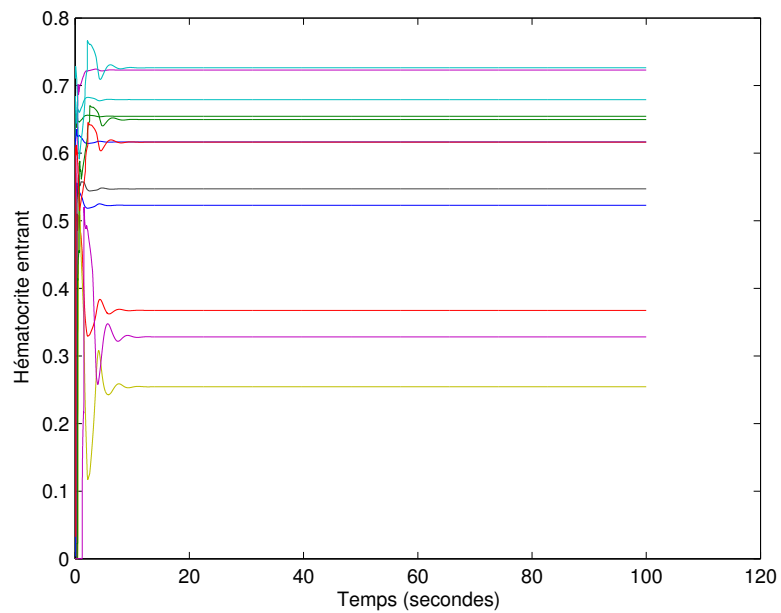


(b)

FIG. 5.10. Modèle convectif, méthode explicite, séparation de phase de Pries et al. [1]. Hématocrite entrant de tous les vaisseaux du réseau A dans l'intervalle de temps $[0, 100s]$. (a) $\Delta t = 0,5\tau_{min}$; (b) $\Delta t = 0,1\tau_{min}$.

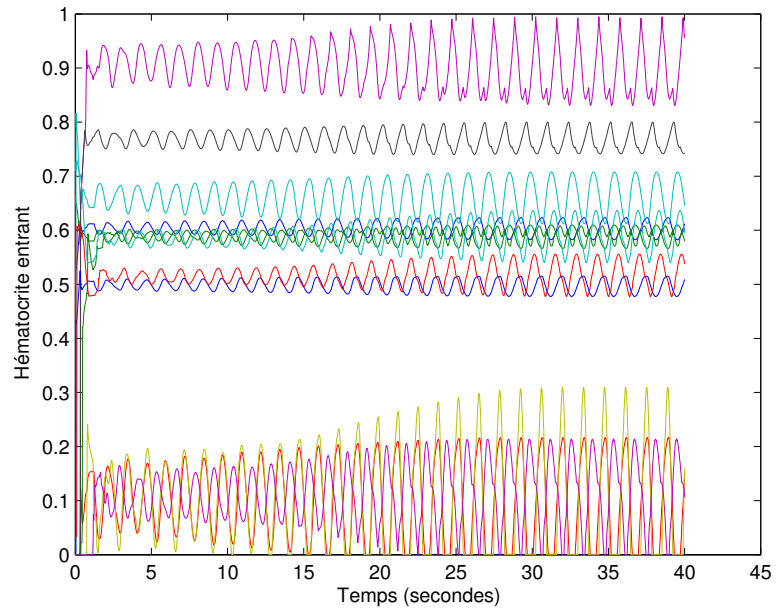


(a)

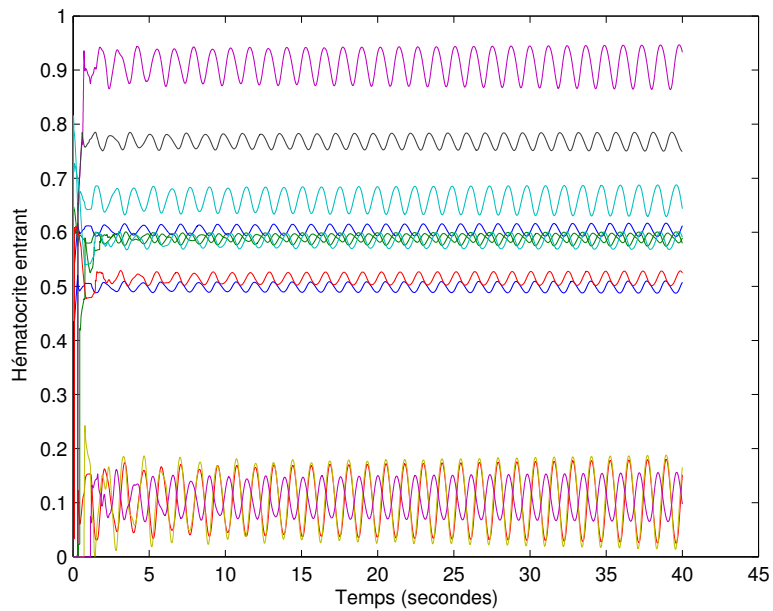


(b)

FIG. 5.11. Modèle convectif, méthode implicite, séparation de phase de Pries et al. [1]. Hématocrite entrant de tous les vaisseaux du réseau A dans l'intervalle de temps $[0, 100s]$. (a) $\Delta t = 0,5\tau_{min}$; (b) $\Delta t = 0,1\tau_{min}$.

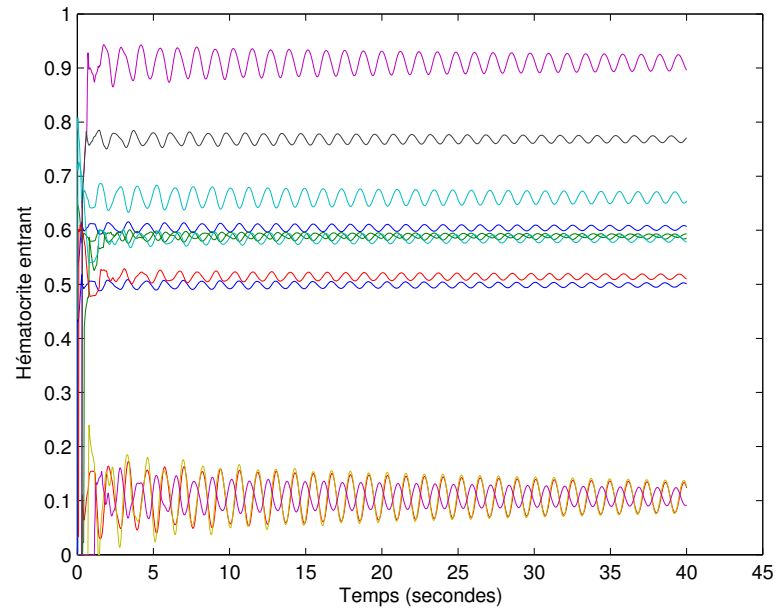


(a)

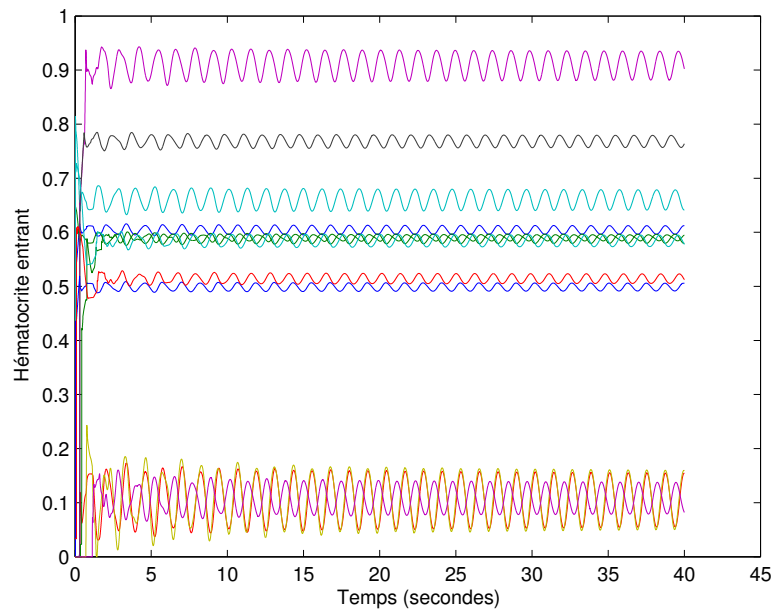


(b)

FIG. 5.12. Modèle convectif, méthode explicite, séparation de phase de Fenton et al. [2], $D_{GR} = 8,33735$. Hématocrite entrant de tous les vaisseaux du réseau A dans l'intervalle de temps $[0, 40s]$. (a) $\Delta t = 0,5\tau_{min}$; (b) $\Delta t = 0,1\tau_{min}$.



(a)



(b)

FIG. 5.13. Modèle convectif, méthode implicite, séparation de phase de Fenton et al. [2] $D_{GR} = 8, 33735$. Hématocrite entrant de tous les vaisseaux du réseau A dans l'intervalle de temps $[0, 40s]$. (a) $\Delta t = 0, 5\tau_{min}$; (b) $\Delta t = 0, 1\tau_{min}$.

Dans le cas de la méthode implicite avec $\Delta t = 0,5\tau_{min}$ comme pas de temps, l'amplitude des fluctuations observées à la figure 5.13(a) est décroissante lorsque $D_{GR} = 8,33735$ dans l'intervalle de temps $[0, 40s]$. Cette diminution d'amplitude est assez visible à ce pas de temps. Lorsque le pas de temps est réduit à $\Delta t = 0,1\tau_{min}$ (figure 5.13(b)), les oscillations semblent plus soutenues que celles du cas explicite, mais l'amplitude est tout de même légèrement décroissante à cette valeur de D_{GR} . Puisque l'amplitude des fluctuations diminue au fil du temps lorsque $D_{GR} = 8,33735$ pour les deux pas de temps (jusqu'à un état stationnaire), la valeur critique numérique de D_{GR} doit être légèrement supérieure à $8,33735$ pour observer des oscillations soutenues dans le cas de la méthode convective implicite. Ces petites différences entre les $D_{GR,crit}$ numériques et le $D_{GR,crit}$ théorique sont dues en partie à la linéarisation faite lors de l'étude de la stabilité linéaire et à des erreurs numériques.

Le comportement important à remarquer est que lorsque la valeur de D_{GR} est plus petite que la valeur critique, toute fluctuation est amortie après suffisamment de temps ; lorsque la valeur de D_{GR} est plus grande que la valeur critique, les oscillations de l'hématocrite sont initialement croissantes de façon exponentielle dues à l'allure de la perturbation choisie (équation (4.2.12)). Finalement, lorsque $D_{GR} = D_{GR,crit}$, les fluctuations observées sont soutenues (valeurs propres purement imaginaires). Tel que remarqué par Davis et Pozrikidis [24], la transition vers un comportement temporel périodique lorsque le paramètre D_{GR} augmente donne lieu à une bifurcation de Hopf. Pour tous les cas considérés, soit un état stationnaire soit un état périodique est établi après suffisamment de temps. Pour estimer les valeurs critiques numériques $D_{GR,crit}$, nous utilisons le théorème de Hopf [59] indiquant que seuls les coefficients pairs sont non-nuls dans une expansion asymptotique du paramètre de bifurcation D_{GR} en relation avec l'amplitude ε . Cette relation est donnée par

$$D_{GR} = D_{GR,crit} + b\varepsilon^2 + O(\varepsilon^4), \quad (5.2.2)$$

pour une constante b qui est positive dans le cas d'une bifurcation de Hopf surcritique. Pour estimer la valeur numérique critique de D_{GR} à l'aide de (5.2.2),

nous évaluons d'abord les amplitudes ε pour différentes valeurs de D_{GR} . Pour ce faire, nous ajoutons une petite perturbation (l'ordre de laquelle varie de 10^{-3} à 10^{-5} selon le choix de D_{GR}) au vecteur des hémocrites stationnaires pour chaque vaisseau du réseau A. Lorsque les oscillations des hémocrites entrants deviennent établies (atteignent un régime stable) après suffisamment de temps, l'amplitude ε des fluctuations de l'hémocrite entrant du j -ième vaisseau ($H_{E,j}$) autour de l'état stationnaire H_j^* est calculée à l'aide de l'équation (5.1.1).

Les figures 5.14 et 5.15 illustrent les résultats des amplitudes du vaisseau joignant les noeuds 4 et 5 (vaisseau 4) avec $\Delta t = 0,5\tau_{min}$ et $\Delta t = 0,1\tau_{min}$ respectivement pour les schémas explicite (cercles) et implicite (carrés). Ces figures tracent le paramètre D_{GR} versus l'amplitude des oscillations. Pour estimer la valeur critique numérique $D_{GR,crit}$ dans les quatre cas (schémas explicite et implicite avec $\Delta t = 0,5\tau_{min}$ $\Delta t = 0,1\tau_{min}$), nous employons la relation (5.2.2). Un ajustement des moindres carrés de la partie quadratique du membre de droite de cette équation aux données des amplitudes (cercles et carrés des figures 5.14 et 5.15) est présenté par les courbes continues dans les mêmes figures. Pour le cas où $\Delta t = 0,5\tau_{min}$, les valeurs numériques prédites pour $D_{GR,crit}$ sont 8,2389 et 8,3886 pour les schémas explicite et implicite respectivement. Comme prédit précédemment, ces valeurs sont légèrement en-dessous et au-dessus de la valeur critique estimée 8,33735 par la théorie de la stabilité linéaire. Pour ce pas de temps, la valeur critique numérique prédite par la méthode implicite a une différence absolue de 0,05125 par rapport à la valeur critique théorique. Par contraste, le schéma explicite démontre une différence absolue de 0,09845. Pour le cas où $\Delta t = 0,1\tau_{min}$, les valeurs numériques prédictent pour $D_{GR,crit}$ sont 8,3168 et 8,3473 pour les schémas explicite et implicite respectivement. Comme prédit précédemment, ces valeurs sont encore une fois légèrement en-dessous et au-dessus de la valeur critique estimée 8,33735 par la théorie de la stabilité linéaire. Pour ce pas de temps, la valeur critique numérique prédite par la méthode implicite a une différence absolue de 0,00995 par rapport à la valeur critique théorique. Par contraste, le schéma explicite démontre une différence absolue de 0,02055. En raffinant le pas de temps de $\Delta t = 0,5\tau_{min}$ à $\Delta t = 0,1\tau_{min}$, les valeurs prédites

de D_{GR} se rapprochent de la valeur critique théorique. Pour le schéma explicite, on passe d'une valeur numérique prédite de 8,2389 à 8,3168. Pour le schéma implicite, on passe de 8,3886 à 8,3473. Ainsi, il est plausible de penser que lorsque le pas de temps Δt tend vers zéro, la valeur critique numérique de D_{GR} tend vers la valeur critique prédite par la théorie de la stabilité linéaire. Notons également que pour tous les cas considérés, la constante b de l'équation (5.2.2) est positive indiquant bien la présence d'une bifurcation de Hopf surcritique.

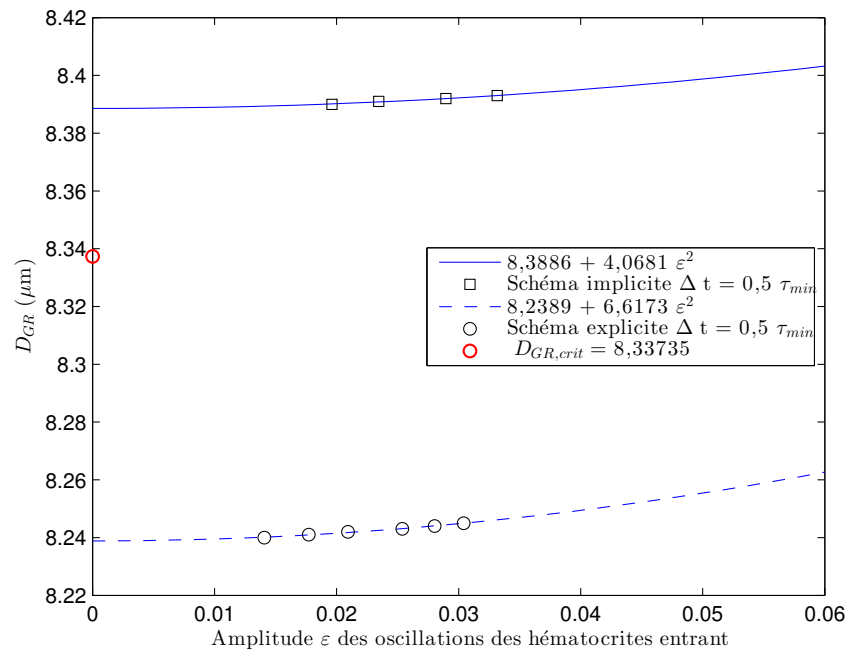


FIG. 5.14. D_{GR} de la loi de Fenton et al. [2] en fonction de l'amplitude (ε) des oscillations de l'hématocrite entrant du vaisseau 4 du réseau A pour les méthodes explicite et implicite avec $\Delta t = 0,5\tau_{min}$.

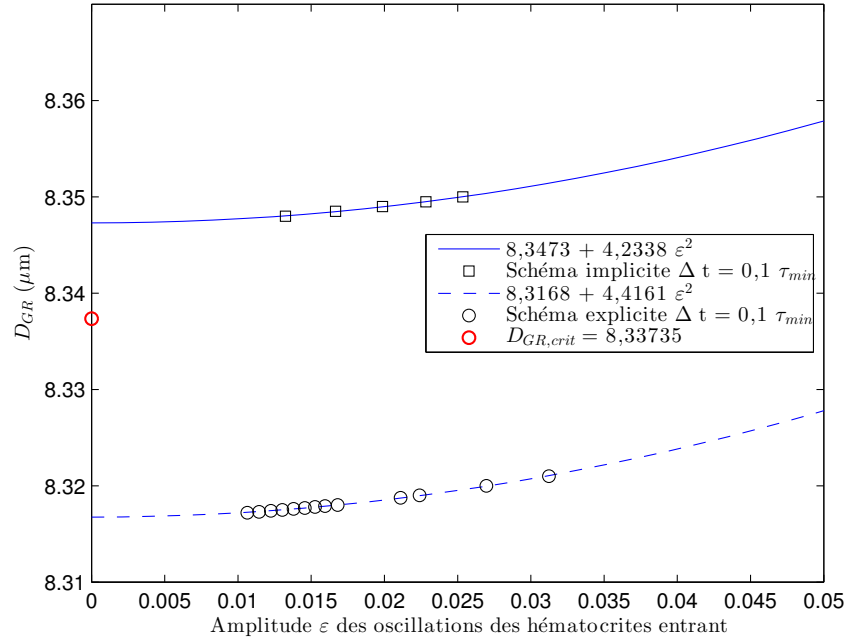


FIG. 5.15. D_{GR} de la loi de Fenton et al. [2] en fonction de l'amplitude (ε) des oscillations de l'hématocyte entrant du vaisseau 4 du réseau A pour les méthodes explicite et implicite avec $\Delta t = 0,1\tau_{min}$.

Outre l'amplitude des oscillations, un autre point d'intérêt est la période des oscillations. Nous avons déjà montré que la période théorique des oscillations soutenues du réseau A est $1,223s$ (équation (5.2.1)). Le tableau 5.5 indique les périodes des fluctuations soutenues des méthodes explicite et implicite lorsque $\Delta t = 0,5\tau_{min}$ et $\Delta t = 0,1\tau_{min}$ comme pas de temps. Les périodes dans le tableau 5.5 sont les moyennes des périodes calculées à partir des 10 derniers sommets du vaisseau 4 avec $40s$ comme temps final.

TAB. 5.5. Moyenne des périodes des oscillations de l'hématocyte entrant du réseau A des méthodes explicite et implicite à deux pas de temps.

Pas de temps	Méthode explicite	Méthode implicite
$\Delta t = 0,5\tau_{min}$	1,373s	1,217s
$\Delta t = 0,1\tau_{min}$	1,226s	1,221s

Ces résultats démontrent que les meilleures approximations numériques sont faites avec un pas de temps de $\Delta t = 0,1\tau_{min}$. La moyenne des périodes des oscillations de la méthode implicite avec $\Delta t = 0,1\tau_{min}$ est $1,221s$, différence absolue de seulement $0,2\%$ par rapport à la période prédite par la théorie de la stabilité linéaire. La moyenne des périodes des oscillations de la méthode explicite avec $\Delta t = 0,1\tau_{min}$ est $1,226s$, différence de $0,3\%$. Ainsi, la nouvelle méthode implicite que nous avons implémentée démontre des résultats plus précis que la méthode explicite traditionnelle et plus proches de la solution théorique prédite.

La figure 5.16 montre les oscillations des hémocrites entrants calculés à partir de la méthode convective implicite avec $\Delta t = 0,1\tau_{min}$ autour des états stationnaires calculés à partir du modèle moyenné. Carr et Lacoïn [21] ont trouvé (avec la méthode convective explicite) que les états stationnaires des hémocrites du modèle moyenné se situent dans les bornes des solutions périodiques obtenues. Cependant, ces états stationnaires ne sont pas les moyennes temporelles des solutions du modèle convectif. En revanche, dans nos calculs avec la nouvelle méthode implicite et un pas de temps raffiné, la figure 5.16 montre bien que les oscillations sont carrément centrées autour des états stationnaires correspondants. Ce résultat n'est qu'une autre indication de la précision de la nouvelle méthode implicite. Dans l'intervalle de temps $[36, 40s]$, la moyenne de l'hémocrite du vaisseau reliant les noeuds 5 et 9 (vaisseau 5) est $0,908$. La valeur correspondante de l'état stationnaire est $0,910$, différence absolue de seulement $0,22\%$. L'excellent accord entre la solution numérique obtenue de la méthode convective implicite et la solution théorique est démontré à la figure 5.17 où nous superposons la solution numérique et la solution théorique $\overline{H} + \delta H_0 \cos(Im(\lambda_c^\pm)(t - t_0))$ du vaisseau 5 résultant de l'analyse de la stabilité linéaire (voir (4.2.12)). La figure 5.17 montre l'accord de cette superposition dans l'intervalle $[36, 40s]$. Ici, le temps de départ $t_0 = 35,95$ est choisi de façon à coïncider avec un maximum local. $\overline{H} = 0,908$ est la moyenne de l'hémocrite du vaisseau dans l'intervalle de temps donné, δH_0 est la perturbation de la solution numérique autour de \overline{H} au temps t_0 et λ_c^\pm sont les valeurs propres conjuguées dominantes résultant de l'analyse de la stabilité linéaire. Le même accord peut être observé pour tous les vaisseaux.

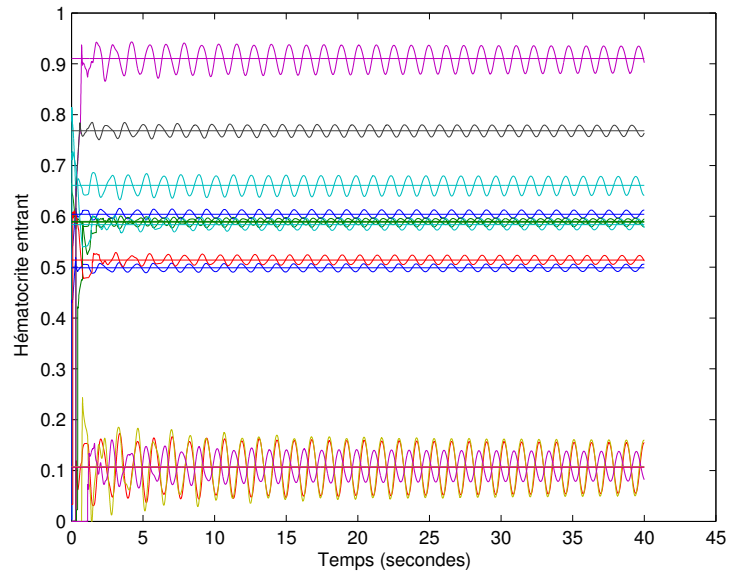


FIG. 5.16. Oscillations de l'hématocrite entrant du réseau A autour de la solution stationnaire, modèle convectif, schéma implicite, loi de Fenton et al. [2] avec $D_{GR} = 8,33735$, $\Delta t = 0,1\tau_{min}$, $[0, 40s]$.

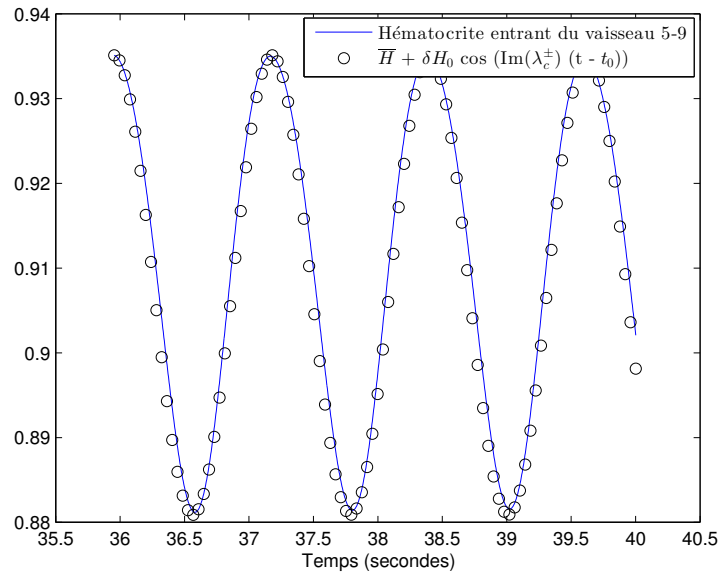


FIG. 5.17. Comparaison entre $\bar{H} + \delta H_0 \cos(\text{Im}(\lambda_c^\pm)(t - t_0))$ et l'hématocrite numérique du vaisseau 5, modèle convectif, schéma implicite, loi de Fenton et al. [2] avec $D_{GR} = 8,33735$, $\Delta t = 0,1\tau_{min}$.

5.3. DISCUSSION

L'analyse des résultats des simulations et l'étude approfondie de la stabilité linéaire des différents modèles nous mènent à conclure que la cause des oscillations soutenues peut être physique autant que numérique selon la topologie des réseaux et les facteurs hémorhéologiques choisis (loi de séparation de phase, effet Fåhræus-Lindqvist et modèle de viscosité). Cependant, si les oscillations sont effectivement de nature physique, il reste difficile de conclure définitivement la source de ces fluctuations due à l'interaction compliquée entre les divers éléments.

Un point conclusif et cohérent est l'analyse du modèle moyenné. L'utilisation de ce modèle mène toujours à un état stationnaire ; ceci peu importe la loi de séparation de phase employé (Pries et al. [1] ou Fenton et al. [2]), peu importe le schéma numérique employé, peu importe le pas de temps et finalement, peu importe le réseau. Le fait d'uniformiser l'hématocrite dans chaque vaisseau à chaque itération amortit complètement toute fluctuation possible. Cette action domine tout effet secondaire et tempère la dynamique du système. Cette observation est cohérente avec celles de Carr et Lacoïn [21] et Davis et Pozrikidis [24]. Nous concluons donc définitivement que ce modèle amortit tout comportement oscillatoire possible et que ce modèle n'est probablement pas assez réaliste.

L'utilisation du modèle convectif mène à des cas beaucoup plus intéressants, mais moins conclusifs. Il est important de noter que la loi de séparation de Pries et al. [1] ne conduit à aucun comportement oscillatoire soutenu peu importe le modèle utilisé. Nous avons testé différentes valeurs des paramètres Q_0 pour le réseau A sans changement de comportement. Cependant, il se peut que les valeurs testés ne soient pas des valeurs critiques. Ainsi, nous ne voulons donc pas conclure définitivement que ce modèle de séparation de phase ne mène jamais à des oscillations soutenues. Néanmoins, avec la loi fournie telle quelle par Pries et al. [1], aucune fluctuation spontanée soutenue n'a eu lieu peu importe le réseau, le pas de temps et le schéma numérique.

Avec la loi de séparation de phase de Fenton et al. [2], la dynamique observée du modèle convectif est plus compliquée. La taille du réseau A nous a permis d'effectuer une analyse approfondie de la stabilité linéaire ainsi qu'observer un

changement de stabilité avec la présence d'une bifurcation de Hopf surcritique. Les oscillations spontanées soutenues des hémocrites entrants du réseau A avec la loi de Fenton et al. [2] démontrent que le comportement peut être causé par des facteurs rhéologiques comme suggéré par Kiani et al. [6]. Notre étude de la stabilité linéaire de ce réseau nous a permis de trouver la valeur critique théorique de D_{GR} , valeur idéale pour observer des oscillations soutenues. Il est important de noter qu'à travers une communication personnelle avec Russell T. Carr, ce dernier nous a indiqué avoir utilisé une valeur de $D_{GR} = 6,8$ pour illustrer des oscillations soutenues dans le réseau A [21]. Cependant, notre analyse de la stabilité linéaire ayant démontré que $8,33735$ est la valeur critique de D_{GR} , une valeur de $D_{GR} = 6,8$ ne mènerait à aucune fluctuation soutenue, assertion que nous avons confirmée. Le comportement observé par Carr et Lacoïn [21] est donc en contradiction avec notre étude. De plus, leurs valeurs d'hémocrites moyens diffèrent des nôtres. Notons que nous avons confirmé que nos solutions satisfont les lois de conservation de masse et de conservation des globules rouges.

La cause physique des oscillations du réseau A est aussi confirmée par notre démonstration de l'accord entre la solution numérique (modèle convectif implicite) et la solution théorique (figure 5.17). La périodicité des oscillations ainsi que la présence d'une bifurcation de Hopf sont d'autres indicateurs de la source physique des fluctuations. Pour le réseau A, la forme des oscillations est sinusoïdale, pour d'autres réseaux, comme le réseau 1 et 2, la forme est généralement plus exotique. Notons que nous n'avons pas trouvé un facteur en particulier qui explique la forme spécifique sinusoïdale des fluctuations du réseau A.

Les expériences *in vitro* de Forouzan et al. [18] illustrent des variations temporelles de la vitesse des globules rouges n'ayant pas une forme sinusoïdale et semblent indiquées des fluctuations dans tous les vaisseaux. Notons que leurs expériences ne sont pas une copie parfaite des modèles mathématiques utilisés lors des simulations. Les vaisseaux qu'ils emploient possèdent des coupes transversales rectangulaires au lieu de circulaires ce qui peut amplement altérer la dynamique de l'écoulement. La vitesse calculée *in vitro* est celle des globules rouges. Les simulations numériques considèrent la vitesse du sang comme uniforme, c'est-à-dire

que le plasma et les globules rouges voyagent à la même vitesse. Cette approximation numérique n'est pas tenue en compte dans les expériences de Forouzan et al. [18]. Ces derniers ont bien remarqué le processus imparfait de séparation de phase *in vitro*. Dans leurs expériences *in vitro*, ils ont noté qu'il peut être difficile de distribuer les globules rouges exactement par le ratio de la loi de séparation de phase. Cette constatation nous mène à croire que les lois de séparation de phase ne sont peut-être pas aussi réalistes qu'espéré. De plus, ceci montre qu'il est difficile de concilier des expériences *in vitro* et des simulations numériques puisqu'il existe bien des distinctions entre les deux. Ainsi, même si ces derniers concluent que les oscillations qu'ils observent sont de nature physique et en accord avec les simulations numériques de Carr et Lacoïn [21], Geddes et al. [40] et d'autres, à notre avis, la disparité entre les expériences *in vitro* et les modèles mathématiques ne nous permet de faire aucune conclusion absolue.

Néanmoins, nous avons confirmé que les oscillations sont en partie dues à la loi de séparation de phase utilisée, l'effet Fåhræus-Lindqvist et la topologie du réseau (longueur et diamètre des vaisseaux). Des petites variations dans ces paramètres influencent grandement la présence de fluctuation. Sans noeud divergent par exemple, la séparation de phase n'est pas utilisée et aucune oscillation n'est visible. Notons que si un réseau présente des oscillations soutenues, ces fluctuations sont indépendantes des conditions initiales comme observé par Carr et Lacoïn [21]. La fréquence et l'amplitude des oscillations avec la loi de Fenton et al. [2] dépendent du paramètre D_{GR} ainsi que des variations dans les longueurs et diamètres des vaisseaux. En modifiant la loi de séparation de phase de Fenton et al. [2] ou les longueurs ou diamètres des vaisseaux, nous altérons l'amplitude des fluctuations. Ainsi, plusieurs facteurs contribuent à la présence possible d'oscillations. L'interaction entre la topologie d'un réseau et les facteurs hémorhéologiques reste donc compliquée. Il n'est pas clair d'après un réseau quand des oscillations seront présentes ou non. La seule chose qui est sûre est que des noeuds divergents sont nécessaires pour avoir des oscillations, mais non des indicateurs certains d'oscillations.

Dans l'analyse des grands réseaux, nous n'avons pas pu être aussi ambitieux puisque l'étude de la stabilité linéaire nécessitait une méthode plus robuste que la méthode de Newton (Ruhe [52]). Nos simulations nous ont cependant permis de confirmer que des oscillations purement numériques sont possibles pour certains réseaux, phénomène qui n'a pas été considéré dès lors. Le réseau 2 nous a démontré qu'en diminuant le pas de temps, les oscillations précédemment observées ont disparu. Un pas de temps trop élevé peut causer des particules à traverser plus d'un vaisseau durant une itération, phénomène dont les modèles explicite et implicite ne tiennent pas en compte (puisque ceci compliquerait la simulation de l'écoulement des globules rouges). Le réseau 1 a illustré la présence d'oscillations de nature physique. En diminuant le pas de temps, les fluctuations ont persisté, mais plusieurs vaisseaux ont perdu leur comportement oscillatoire. Seulement un certain nombre de vaisseaux ont retenu des oscillations vérifiant l'assertion de Kiani et al. [6]. Ainsi, la présence seule de bifurcations n'est pas assez pour confirmer des fluctuations. Notons que nous n'avons pas pu isoler une sous-section du réseau 1 pour enquêter de plus près la dynamique à l'intérieur d'un grand réseau comme l'on fait Carr et Lacoïn [21] avec le réseau A extrait d'un des grands réseaux de Kiani et al. [6]. Les vaisseaux démontrant des oscillations soutenues dans le réseau 1 n'étaient pas tous reliés dans ce cas. Après maintes recherches et études de grands réseaux de capillaires, nous pouvons simplement conclure que la dynamique dans de tels grands réseaux est trop compliqué à discerner sans de futures analyses avec des méthodes plus robustes.

Chapitre 6

CONCLUSION

Après maintes simulations dans trois réseaux, quelques conclusions peuvent être déduites.

L'utilisation du modèle moyenné mène toujours à un état stationnaire ; ceci peu importe la loi de séparation de phase employé (Pries et al. [28] ou Fenton et al. [2]), peu importe le schéma numérique employé, peu importe le pas de temps et finalement, peu importe le réseau (topologie). Le fait de moyenner l'hématocrite dans chaque vaisseau à chaque itération amortit complètement toute fluctuation possible. Nous concluons donc définitivement que ce modèle ne présente aucune variation temporelle. L'utilisation du modèle convectif dans des grands réseaux mène à des comportements plus variés, mais des résultats non-conclusifs. Nous avons montré que certaines oscillations de nature numérique (oscillations qui disparaissent en diminuant le pas de temps) peuvent être observées alors que d'autres peuvent être dues à des facteurs hémorhéologiques seuls. Les simulations dans un petit réseau, le réseau A de Carr et Lacoïn [21], nous ont permis d'obtenir plus d'informations sur la dynamique des systèmes. À l'aide du modèle convectif explicite de Kiani et al. [6, 48] et du nouveau schéma implicite implémenté dans ce mémoire, les résultats obtenus donnent support à l'idée que des cas existent où les oscillations peuvent être dues à des facteurs hémorhéologiques puisque les oscillations observées sont soutenues peu importe le pas de temps. Une avancée importante de ce mémoire est la dérivation et généralisation du problème non-linéaire des valeurs propres associé avec le système des équations différentielles avec délais qui résulte de l'analyse de la stabilité linéaire du modèle convectif. Nous avons utilisé cette formulation dans le cas d'un petit réseau, le réseau A,

pour trouver les valeurs propres conjuguées dominantes pour déterminer une valeur de D_{GR} critique numérique de la loi de séparation de phase de Fenton et al. [2]. Ainsi, nous avons observé un excellent accord entre la solution numérique obtenu du modèle convectif implicite et la solution théorique prédite par la théorie de la stabilité linéaire. De plus, nous avons montré qu'il existe un bon accord entre la période des oscillations théorique et numérique ainsi que dans la valeur de D_{GR} critique prédite. Le choix des diamètres et des longueurs du réseau A font de lui un réseau adéquat pour étudier l'écoulement dans une petit section de la microvascularisation humaine. La valeur critique de D_{GR} ($8,33735 \mu m$) réside dans la gamme des valeurs physiologiques des globules rouges humains. Toutes ces constatations nous mènent donc à penser que des oscillations de nature hémorhéologique peuvent être observées dans la microcirculation humaine. Cependant, les sources des oscillations physiques ne sont pas claires. Pour un réseau de grande taille, l'observation de fluctuations soutenues est une question de chance. Bon nombre de grands réseaux testés ont montré des oscillations qui disparaissaient lors de la réduction du pas de temps. Ainsi, dans le futur, une analyse plus approfondie et employant des méthodes plus robustes est nécessaire pour adéquatement comprendre la dynamique d'un grand réseau.

La présence d'oscillations dans les simulations semble être due en partie au choix de la loi de séparation de phase. Une piste d'étude future, suggérée par Axel Pries, serait d'analyser la différence prédite par les deux règles (Pries et al. [1] et Fenton et al. [2]) et d'investiguer de manière plus approfondie comment les différences peuvent promouvoir ou prévenir des fluctuations soutenues. Ces deux lois sont des approches qui moyennent l'effet de séparation de phase en espace et en temps. Une autre avenue d'investigation serait de déterminer quelles seraient les conséquences d'utiliser un modèle plus réaliste du phénomène.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] A.R. PRIES, T.W. SECOMB, P. GAETGENS ET J.F. GROSS (1990), *Blood flow in microvascular networks. Experiments and simulations*, Circ. Res. 67(4), 826-834.
- [2] B.M. FENTON, D.W. WILSON ET G.R. COKELET (1985), *Analysis of the effects of measured white blood cell entrance times on hemodynamics in a computer model of a microvascular bed*, Pflügers Arch. 403, 396-401.
- [3] M.R. HESTENES ET E. STIEFEL (1952), *Methods of conjugate gradients for solving linear systems*, J. Res. Nat. Bur. Stand. 49(6), 410-436.
- [4] Y. SAAD ET M.H. SCHULTZ (1986), *GMRES : A generalized minimal residual algorithm for solving nonsymmetric linear systems*, SIAM J. Sci. Stat. Comput. 7, 856-869.
- [5] C.G. BROYDEN (1965), *A class of methods for solving nonlinear simultaneous equations*, Math. Comput. 19(92), 577-593.
- [6] M.F. KIANI, A.R. PRIES, L.L. HSU, I.H. SARELIUS ET G.R. COKELET (1994), *Fluctuations in microvascular blood flow parameters caused by hemodynamic mechanisms*, Am. J. Physiol. 266 (Heart Circ. Physiol. 35), H1822-H1828.
- [7] X.-H LIAO, Y. QIAN, Y.-Y. MI, Q.-Z. XIA, X.-Q. HUANG ET G. HU (2011), *Oscillation sources and wave propagation paths in complex networks consistin of excitable nodes*, Front. Phys. 6(1), 124-132.
- [8] L. GLASS (2001), *Synchronization and rhythmic processes in physiology*, Nature 410(6825), 277-284.
- [9] A.I. SELVERSTON ET M. MOULINS (1985), *Oscillatory neural networks*, Ann. Rev. Physiol. 47, 29-48.
- [10] G. BUZSÁKI ET A. DRAGUHN (2004), *Neuronal oscillations in cortical networks*, Science 304(5679), 1926-1929.

- [11] T.P. VOGELS, K. RAJAN ET L.F. ABBOTT (2005), *Neural network dynamics*, Ann. Rev. Neurosci. 28, 357-376.
- [12] Y. TAWFIK ET R.G. OWENS (2012), *A mathematical and numerical investigation of the hemodynamical origins of oscillations in microvascular networks*, Article soumis au Bulletin of Mathematical Biology.
- [13] A. KROGH (1922), *The Anatomy and Physiology of Capillaries*, Yale University Press, New Haven, CT.
- [14] L. GLASS ET M.C. MACKEY (1988), *From Clocks to Chaos : The Rhythms of Life*, Princeton University Press, Princeton, NJ.
- [15] Y.C. FUNG (1973), *Stochastic flow in capillary blood vessels*, Microvasc. Res. 5(1), 34-48.
- [16] C.G. ELLIS, S.M. WRIGLEY ET A.C. GROOM (1994), *Heterogeneity of red blood cell perfusion in capillary networks supplied by a single arteriole in resting skeletal muscle.*, Circ. Res. 75, 357-368.
- [17] H.S. LEW (1972), *Role of flow bifurcation in creating an oscillatory flow in capillary blood vessels*, J. Biomech. 5(2), 231-238.
- [18] O. FOROUZAN, X. YANG, J.M. SOSA, J.M. BURNS ET S.S. SHEVKOPLY (2012), *Spontaneous oscillations of capillary blood flow in artificial microvascular networks*, Microvasc. Res. 84, 123-132.
- [19] B. FAGRELL, M. INTAGLIETTA ET J. ÖSTERGREN (1980), *Relative hematocrit in human skin capillaries and its relationship to capillary flow velocity*, Microvasc. Res. 20, 327-335.
- [20] J.B. GEDDES, R.T. CARR, F. WU, Y. LAO ET M. MAHER (2010), *Blood flow in microvascular networks : A study in nonlinear biology*, Chaos 20, 045123-1-045123-16.
- [21] R.T. CARR ET M. LACOIN (2000), *Nonlinear dynamics in microvascular networks*, Ann. Biomed. Eng. 28, 641-652.
- [22] A.R. PRIES, T.W. SECOMB ET P. GAEHTGENS (1996), *Biophysical aspects of blood flow in microvasculature*, Cardiovasc. Res. 32, 654-667.
- [23] T.M. GRIFFITH (1996), *Temporal chaos in the microcirculation*, Cardiovasc. Res. 31, 342-358.

- [24] J.M. DAVIS ET C. POZRIKIDIS (2011), *Numerical simulation of unsteady blood flow through capillary networks*, Bull. Math. Biol. 73, 1857-1880.
- [25] S.R. POP, G. RICHARDSON, S.L. WATERS ET O.E. JENSEN (2007), *Shock formation and nonlinear dispersion in a microvascular capillary network*, Math. Med. Biol. 24(4), 379-400.
- [26] G.W. SCHMID-SCHÖNBEIN, R. SKALAK, S. USAMI ET S. CHIEN (1980), *Cell distribution in capillary networks*, Microvasc. Res. 19, 18-44.
- [27] D. OBRIST, B. WEBER, A. BUCK ET P. JENNY (2010), *Red blood cell distribution in simplified capillary networks*, Phil. Trans. Roy. Soc. A 368, 2897-2918.
- [28] A.R. PRIES, T.W. SECOMB, T. GEßNER, M.B. SPERANDIO, J.F. GROSS ET P. GAEHTGENS (1994), *Resistance to blood flow in microvessels in vivo*, Circ. Res. 75, 904-915.
- [29] J.W. DELLIMORE, M.J. DUNLOP ET P.B. CANHAM (1983), *Ratio of cells and plasma in blood flowing past branches in small plastic channels*, Am. J. Physiol. 244, H635-H643.
- [30] R.T. CARR, J.B. GEDDES ET F. WU (2005), *Oscillations in a simple microvascular network*, Ann. Biomed. Eng. 33, 764-771.
- [31] J.H. WHITMORE, D. COSTILL ET W.L. KENNEY (2009), *Physiologie du sport et de l'exercice*, Éditions De Boeck Université, Bruxelles, 4e édition, p.139.
- [32] M.E. FABRY, D.K. KAUL, R. CARMEN, S. BAEZ, R. RIEDER ET R.L. NAGEL (1981), *Some aspects of the pathophysiology of homozygous Hb CC erythrocytes*, J. Clin. Invest. 67(5), 1284-1291.
- [33] P. MARTINI, A. PIERACH, E. SCHREYER (1930), *Die Strömung des Blutes in engen Gefäßen. Eine Abweichung vom Poiseuille'schen Gesetz*, Dtsch. Arch. Klin. Med. 169, 212-222.
- [34] R. FÅHRAEUS ET T. LINDQVIST (1931), *The viscosity of the blood in narrow capillary tubes*, Am. J. Physiol. 96, 562-568.
- [35] A.R. PRIES, A. FRITZSCHE, K. LEY ET P. GAEHTGENS (1992), *Redistribution of red blood cell flow in microcirculatory networks by hemodilution*, Circ. Res. 70, 1113-1121.

- [36] G.R. COKELET (1997), *A commentary on the “in vivo viscosity model”*, *Biorheology* 34(4-5), 363-367, discussion 369-373.
- [37] R. FÅHRAEUS (1929), *The suspension stability of the blood*, *Physiol. Rev.* 9, 241-274.
- [38] A. KROGH (1921), *Studies on the physiology of capillaries : II. The reactions to local stimuli of the blood vessels in the skin and web of the frog*, *J. Physiol.* 55, 414-422.
- [39] B. KLITZMAN ET P.C. JOHNSON (1982), *Capillary network geomtery and red cell distribution in hamster cremaster muscle*, *Am. J. Physiol.* 242 (Heart Circ. Physiol. 11), H211-H219.
- [40] J.B. GEDDES, R.T. CARR, N.J. KARST ET F. WU (2007), *The onset of oscillations in microvascular blood flow*, *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 6(4), 694-727.
- [41] H.-D. PAPPENFUSS ET J.F. GROSS (1981), *Microhemodynamics of capillary networks*, *Biorheology* 18, 673-692.
- [42] L.N. TREFETHEN ET D. BAU III (1997), *Numerical Linear Algebra*, SIAM, Philadelphie, PA, p.266-269.
- [43] J. DONGARRA (1994), *Code utilisé pour la méthode de Newton-Krylov gmres.m*, [http ://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/2158-templates-for-the-solution-of-linear-systems/content/templates/gmres.m](http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/2158-templates-for-the-solution-of-linear-systems/content/templates/gmres.m), visité en mai 2012.
- [44] R.BARRETT, M. BERRY, T.F. CHAN, J. DEMMEL, J. DONATO, J. DONGARRA, V. EIJKHOUT, R. POZO, C. ROMINE ET H. VAN DER VORST (1994), *Templates for the Solutions of Linear Systems : Building Blocks for Iterative Methods*, SIAM, Philadelphie, PA, p.19.
- [45] R.L. BURDEN ET J.D. FAIRES (2005), *Numerical Analysis*, Thomson Brooks/Cole, Belmont, CA, 8e édition, p.617-620.
- [46] J.E. DENNIS ET J.J. MORÉ (1977), *Quasi-Newton methods, motivation and theory*, *SIAM Review* 19(1), 46-89.
- [47] D.C. HANSELMAN (2005), *Code utilisé pour la méthode de Broyden mmf-solve.m*, [http ://www.masteringmatlab.com](http://www.masteringmatlab.com), visité en mai 2012.

- [48] M.F. KIANI, G.R. COKELET ET I.H. SARELIUS (1993), *Effect of diameter variability along a capillary segment on pressure drop*, *Microvasc. Res.* 45, 219-232.
- [49] C.B. MOLER ET G.W. STEWART (1973), *An algorithm for generalized matrix eigenvalue problems*, *SIAM J. Numer. Anal.* 10, 241-256.
- [50] V.N. KUBLANOVSKAYA (1969), *On an application of Newton's method to the determination of the eigenvalues of λ -matrices*, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* 188, 1240-1241.
- [51] V.N. KUBLANOVSKAYA (1970), *On an approach to the solution of the generalized latent value problem for λ -matrices*, *SIAM J. Num. Anal.* 7(4), 532-537.
- [52] A. RUHE (1973), *Algorithms for the nonlinear eigenvalue problem*, *SIAM J. Numer. Anal.* 10(4), 674-689.
- [53] H. VOSS (2003), *A Jacobi-Davidson method for nonlinear eigenproblems*, Report 66 Arbeitsbereich Mathematik, TU Hamburg-Harburg, Proc. ICCS04, Cracovie, Pologne, 34-41.
- [54] A. RUHE (1996), *Computing nonlinear eigenvalues with spectral transformation Arnoldi*, *ZAMM - Z. Angew. Math. Me.* 76 S2, 17-20.
- [55] E. JARLEBRING ET H. VOSS (2005), *Rational Krylov for nonlinear eigenproblems, an iterative projection method*, *Appl. Math. - Czech.* 50(6), 543-554.
- [56] H. VOSS (2004), *An Arnoldi method for nonlinear eigenvalue problems*, *BIT* 44(2), 387-401.
- [57] E. JARLEBRING, W. MICHIELS ET K. MEERBERGEN (2012), *A linear eigenvalue algorithm for the nonlinear eigenvalue problem*, *Numer. Math.* 122(1), 169-195.
- [58] S. LORTHOIS ET F. CASSOT (2010), *Fractal analysis of vascular networks : Insights from morphogenesis*, *J. Theor. Biol.* 262, 614-633.
- [59] E. HOPF (1942), *Abzweigung einer periodischen Lösung von einer stationären Lösung eines Differential systems*, *Berichten der Mathematisch-Physischen Klasse der Sächsischen Akademie der Wissenschaften zu Leipzig XCIV*, 1-22.