



## Open Archive Toulouse Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/>  
Eprints ID: 9192

**To link to this article** : DOI: 10.1051/meca/2009061  
URL : <http://dx.doi.org/10.1051/meca/2009061>

**To cite this version:**

Guibert, Romain and Fonta, Caroline and Plouraboué, Franck *Le réseau micro-vasculaire structure la distribution de la pression sanguine*. (2009) Mécanique & Industries, vol. 10 (n° 3-4). pp. 255-260. ISSN 1296-2139

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: [staff-oatao@listes.diff.inp-toulouse.fr](mailto:staff-oatao@listes.diff.inp-toulouse.fr)

# Le réseau micro-vasculaire structure la distribution de la pression sanguine

ROMAIN GUIBERT<sup>1,2,3,4,a</sup>, CAROLINE FONTA<sup>3,4</sup> ET FRANCK PLOURABOUÉ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Université de Toulouse, INPT, UPS, IMFT (Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse), Allée Camille Soula, 31400 Toulouse, France

<sup>2</sup> CNRS, IMFT, 31400 Toulouse, France

<sup>3</sup> Université de Toulouse, UPS, Centre de Recherche Cerveau et Cognition, 31400 Toulouse, France

<sup>4</sup> CNRS, CerCo, 31400 Toulouse, France

**Résumé** – La rhéologie sanguine est complexe et non-linéaire. Elle présente, dans les plus petits vaisseaux, des variations de viscosité effective importantes liées au confinement des globules rouges dans les capillaires et des dissymétries de répartition des globules rouges aux bifurcations. Ces deux effets, appelés effet Fåhræus-Lindquist et ségrégation de phase, conduisent à une modélisation non-linéaire du flux sanguin en réponse à une différence de pression imposée. Le calcul numérique complet de différents modèles non-linéaires de rhéologie sanguine, dans des géométries réelles tridimensionnelles de micro-réseaux vasculaires, permet d'exhiber certaines propriétés remarquables de ces écoulements et de ces modèles. D'une part, nous constatons que différents modèles conduisent à des répartitions de la pression sanguine très proches, pour une gamme d'hématocrite systémique imposée physiologique. D'autre part, différents modèles de ségrégation de phase conduisent à des répartitions d'hématocrite très différentes. Toutefois, la répartition de l'hématocrite n'affecte que très faiblement la répartition de la pression. Ce constat nous montre que c'est la micro-structure vasculaire qui impose la distribution de pression, alors que les variations de viscosité sanguine avec l'hématocrite impactent finalement faiblement sur cette distribution.

**Mots clés** : Micro-circulation / rhéologie sanguine / effet Fåhræus-Lindquist / cortex / viscosité apparente / séparation de phase / micro-tomographie

**Abstract** – **Cerebral micro-vascular networks control the blood pressure distribution when considering in vitro blood rheology models.** Blood rheology is complex and non-linear. In small vessels, the effective viscosity variations are important due to red blood cells packing in capillaries, the so-called Fåhræus-Lindquist effect, whilst concomitantly phase segregation appears in bifurcations. Direct numerical simulations of different non-linear rheological models of the blood are performed on realistic three-dimensional micro-vascular networks. These simulations exhibit two significant results. First, various rheological models lead to very similar pressure distribution over the whole range of physiologically relevant hematocrits. Secondly, different models for phase segregation lead to very distinct hematocrit distributions in the micro-vascular network. Nevertheless, the hematocrit distribution very weakly affects the pressure distribution. Hence, our results suggest that the micro-vascular network structure mainly controls the pressure distribution in micro-circulation, whilst the effect of hematocrit distribution is weak.

**Key words:** Micro-circulation / blood rheology / Fåhræus-Lindquist effect / cortex / apparent viscosity / phase separation / micro-tomography

## 1 Introduction

Les développements récents des techniques d'imagerie permettent, entre autres, une meilleure connaissance des systèmes biologiques, et plus particulièrement des

réseaux micro-vasculaires cérébraux. Ces réseaux ont déjà été décrits qualitativement dans la littérature [1], mais leur topologie et leur morphologie quantitative sont plus difficilement accessibles. De nouvelles techniques d'imagerie tridimensionnelle haute résolution permettent aujourd'hui leur description exhaustive [2]. La reconstruction numérique de la topologie complète de ces réseaux à partir de leur imagerie à haute résolution [3] permet

<sup>a</sup> Auteur pour correspondance :  
Romain.Guibert@imft.fr

## Nomenclature

$d$	diamètre d'un vaisseau ( $\mu\text{m}$ )
$d_\alpha, d_\beta$	diamètres segments fils d'une bifurcation ( $\mu\text{m}$ )
$d_f$	diamètre du segment père d'une bifurcation ( $\mu\text{m}$ )
$\mu_a$	viscosité apparente du sang (Pa.s)
$\mu_p$	viscosité du plasma sanguin (Pa.s)
$h$	taux d'hématocrite (taux volumique des globules rouges) systémique
$h_\alpha$	taux d'hématocrite dans un segment fils
$h_f$	taux d'hématocrite dans le segment père
$q$	débit sanguin ( $\text{m}^3.\text{s}$ )
$q_\alpha$	débit dans un segments fils ( $\text{m}^3.\text{s}$ )
$q_f$	débit dans le segment père ( $\text{m}^3.\text{s}$ )
$p$	pression sanguine intra-vasculaire (Pa)

d'envisager la modélisation des écoulements micro-vasculaires. Cette modélisation met en jeu une rhéologie non-linéaire couplée à une topologie complexe très hétérogène. La modélisation et la simulation de ces écoulements sont largement abordées dans la littérature de ces vingt dernières années sur des réseaux simples [4,5]. Une approche continue est alors utilisée pour décrire la rhéologie sanguine, et des modèles de perte de charge de type « réseaux » sont utilisés pour décrire la relation entre le débit sanguin et la différence de pression entre deux bifurcations.

Notre contribution a pour but de quantifier la distribution de la pression sanguine au sein de réseaux vasculaires intra-corticaux, et d'évaluer l'impact des différents modèles proposés de viscosité et de séparation de phase sur cette distribution.

## 2 Acquisition et traitements

Les réseaux micro-vasculaires étudiés sont prélevés dans le cortex cérébral de primate (marmousets). La préparation des échantillons consiste en l'injection d'un agent de contraste dans l'ensemble du système vasculaire. Une préparation spécifique permet de traiter puis de fixer le tissu injecté avant de l'inclure dans une résine. Les échantillons sont ensuite imagés par micro-tomographie aux rayons X. Cette technique permet d'imager des échantillons avec une résolution proche du micron sur un volume de l'ordre d'une dizaine de millimètres cube sur toute la profondeur du cortex (on trouvera plus de détails sur la préparation dans [2]).

Les volumes de données obtenus sont très importants et difficiles à manipuler sous la forme d'images en niveaux de gris. Le très bon contraste de ces données permet de les traiter sans perte d'information par des méthodes classiques de traitements d'images. La binarisation est effectuée par une segmentation par hystérésis. Les images binaires sont ensuite filtrées à l'aide d'opérateurs de dilatation-érosion avec un élément structurant cubique tridimensionnel qui permet la suppression des îlots isolés de pixels, et des « trous » de pixels noirs dans les vaisseaux. L'image est ensuite squelettisée pour obtenir une

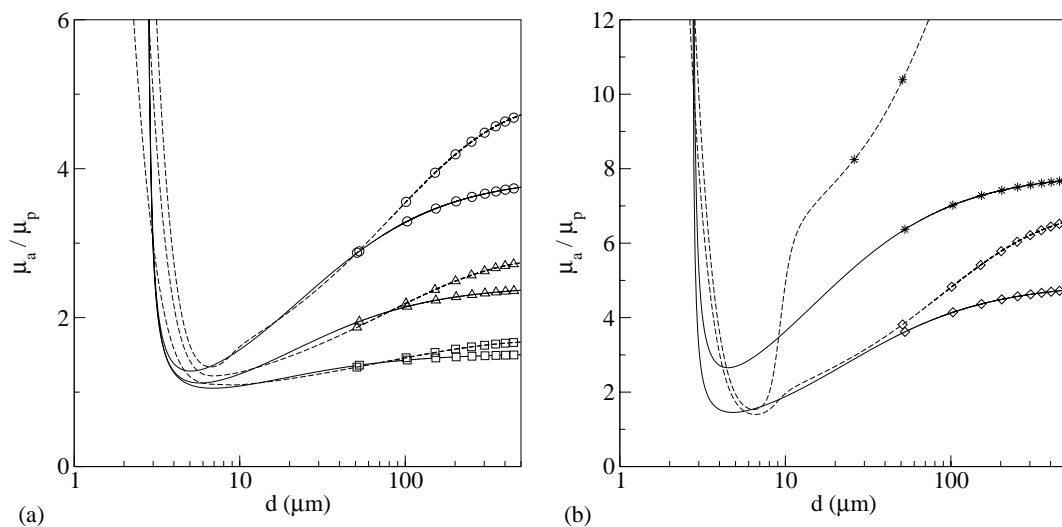
description vectorisée du réseau, plus légère et facilement manipulable, qui contient toutes les informations relatives à la topologie. Finalement, une méthode spécifique de raccordement des vaisseaux interrompus est utilisée [3] pour la meilleure reconstruction de la topologie du réseau. L'ensemble de ces traitements a été développé dans le cadre de la thèse de L. Risser [6].

## 3 Éléments de micro-circulation

### 3.1 Les effets Fåhræus et Fåhræus-Lindquist

De nombreuses études *in vitro* se sont intéressées à la modélisation de la rhéologie sanguine dont les spécificités sont principalement liées à la présence des globules rouges, et à leur aptitude à se déformer lorsqu'ils se déplacent dans les plus petits vaisseaux. Ces études ont mis en évidence que le taux de globules rouges qui s'écoulent dans un tube (hématocrite de tube) est plus faible que le taux d'hématocrite systémique. Ce phénomène est nommé effet Fåhræus. Par ailleurs, lorsque le diamètre des tubes devient comparable à ceux rencontrés dans les vaisseaux de la micro-circulation, la viscosité apparente du sang décroît avec ce diamètre. Ce phénomène remarquable s'appelle l'effet Fåhræus-Lindquist. Il s'explique par la structuration de l'écoulement diphasique plasma/globules rouges qui concentre la position des globules au centre des vaisseaux. Le plasma sanguin lubrifie alors l'écoulement et minimise les frottements, ce qui a pour conséquence de faire décroître la viscosité apparente du sang. Ce comportement sature lorsque les globules ne peuvent plus suffisamment se déformer. Ces deux phénomènes sont couplés.

Les modèles continus *in vitro* proposés par Pries et al. [7] ou Kiani et al. [8] sont construits sur le taux d'hématocrite systémique que l'on notera  $h$ . Ces deux modèles, illustrés sur les figures 1a, 1b, ont des comportements très proches pour des taux d'hématocrite  $h < 0,6$ , qui sont dans la gamme des valeurs physiologiquement intéressantes. Le seuil de viscosité minimale est cependant atteint pour des diamètres légèrement différents pour les deux modèles. En revanche, pour la gamme



**Fig. 1.** Viscosité apparente relative en fonction du diamètre d'après les modèles de Kiani et al. (traits continus) et Pries et al. (traits pointillés) pour différents taux d'hématocrite systémique (a)  $h = 0,2$  (carré),  $h = 0,4$  (triangle haut) et  $h = 0,6$  (cercle), (b)  $h = 0,7$  (losange) et  $h = 0,9$  (étoile).

d'hématocrite  $h > 0,6$ , les comportements sont significativement différents entre les deux modèles.

Par ailleurs, il est intéressant de montrer les variations de la viscosité apparente avec le taux d'hématocrite. La figure 2a illustre la faible influence du taux d'hématocrite sur la viscosité apparente lorsque sa valeur est inférieure à 0,6. Plus précisément on observe des variations inférieures à 20 % pour des hématocrites dans la gamme  $0 < h < 0,6$ . Cette caractéristique de la rhéologie sanguine est générique dans tous les modèles de la littérature que nous avons analysés. Elle montre que la viscosité apparente est beaucoup plus sensible aux variations des diamètres des vaisseaux qu'au taux d'hématocrite. Les contributions respectives de la structure du réseau (associée au diamètre des vaisseaux) et de la rhéologie sanguine sur la distribution de la pression sanguine semblent donc bien différentes. Des simulations complètes de la distribution de pression permettront d'approfondir cette observation qualitative sur les modèles de rhéologie.

### 3.2 La séparation de phase

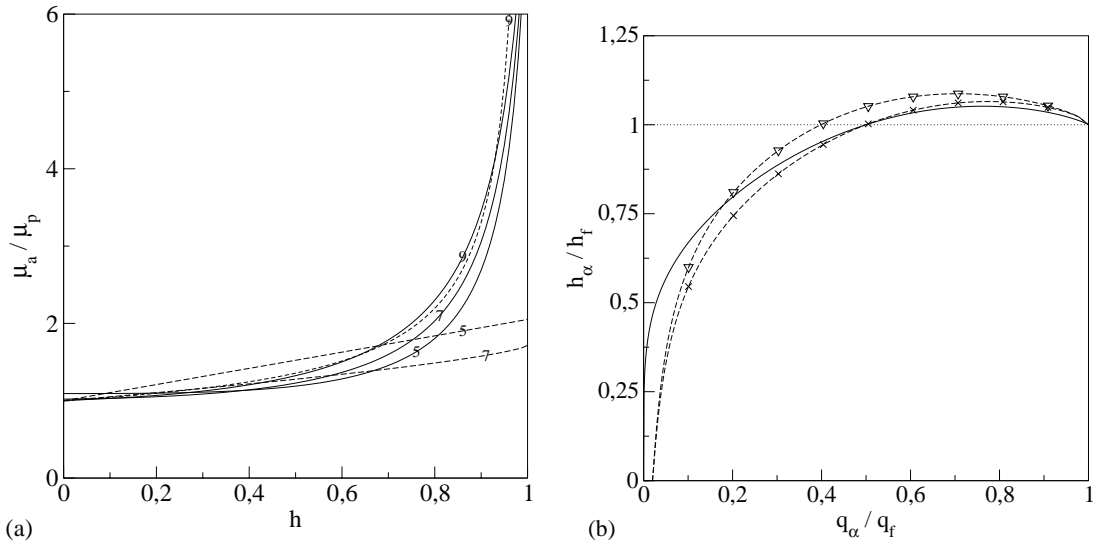
La séparation de phase se caractérise par une répartition non uniforme des globules rouges dans les branches d'une bifurcation. Ici encore, différents modèles empiriques non-linéaires ont été proposés par Dellimore et al. [9] Pries et al. [7], pour décrire des observations expérimentales effectuées in vivo. Le premier modèle [9] considère seulement l'influence des débits sanguins dans les branches père/fils de la bifurcation sur la distribution des hématocrites. En revanche le modèle proposé en [7], plus complexe, tient compte à la fois de la répartition des débits mais aussi des diamètres des différentes branches, et de l'hématocrite père. Ces modèles se basent sur une approche locale du phénomène de ségrégation de phase et nécessitent la connaissance locale du sens de l'écoulement.

En effet, c'est seulement dans les bifurcations pour lesquelles l'écoulement se produit du vaisseau père (indiqué  $f$ ) vers les fils (indiqués  $\alpha$  et  $\beta$ ) que ces modèles s'appliquent. Dans la suite nous appellerons bifurcations « entrantes », celles pour lesquelles il y a un débit entrant et deux débits sortants, dans la mesure où le débit qui entre est celui du vaisseau père de la bifurcation. Dans les autres bifurcations pour lesquelles il y a deux débits entrants et un seul sortant, et que nous appellerons « sortantes », seule la conservation du débit d'hématocrite devra être appliquée.

La figure 2b illustre le rapport d'hématocrite prédit par ces modèles dans les bifurcations entrantes. Il est important de noter que ces deux modèles peuvent conduire à des rapports d'hématocrite supérieurs à un dans une certaine gamme de rapports de débits entre le vaisseau père et les vaisseaux fils, et pour certains diamètres. Par conséquent, ces modèles peuvent prédire des hématocrites fils supérieures à un lorsque le taux d'hématocrite père est élevé, ce qui n'est pas acceptable du point de vue de la modélisation. Nous ne donnons pas ici pour être synthétique les détails mathématiques des différents modèles cités ci-dessus qui peuvent être trouvés dans les références proposées.

## 4 Modèle hydrodynamique

Les vaisseaux de la micro-circulation ont tous la propriété d'être fortement allongés de sorte que le rapport diamètre/longueur est de l'ordre de 1/10. L'approximation de lubrification peut alors être utilisée avec profit pour évaluer les pertes de charge dans des tubes complexes. A partir de l'analyse asymptotique de l'équation de Stokes, il est possible de trouver une loi de Darcy locale qui caractérise l'écoulement de fluide dans une conduite cylindrique dont le diamètre local est petit devant les variations longitudinales de celle-ci. Le débit  $q$  est alors



**Fig. 2.** (a) Viscosité apparente relative en fonction du taux d'hématocrite d'après les modèles de Kiani et al. (traits continus) et Pries et al. (traits pointillés) pour différents diamètres  $d = 5, 7, 9 \mu\text{m}$ . (b) Rapport des hématocrites en fonction du rapport des débits d'après les modèles de séparation de phase de Dellimore et al. (traits continus) et Pries et al. (traits pointillés) pour les bifurcations caractérisés par  $d_f = d_\alpha = d_\beta = 20 \mu\text{m}$  (croix) et  $d_f = d_\beta = 20 \mu\text{m}, d_\alpha = 15 \mu\text{m}$  (triangle bas).

proportionnel au gradient de pression longitudinal  $\nabla p$ , de sorte que

$$q = -\frac{\pi d^4}{128 \mu_a} \nabla p \quad (1)$$

où le coefficient de proportionnalité qui relie  $q$  et  $\nabla p$  appelé conductance hydraulique dépend de la puissance quatre du diamètre local, et dans une moindre mesure des propriétés rhéologiques du fluide puisqu'il est seulement inversement proportionnel à la viscosité de celui-ci. En intégrant la relation (1) entre deux bifurcations, on obtient une relation de perte de charge qui relie les pressions locales aux bifurcations et qui tient compte de la viscosité apparente du fluide ainsi que des variations du diamètre des vaisseaux. Les modèles précédemment cités sont utilisés ici pour évaluer la viscosité apparente. Pour évaluer la limite quasi-statique des distributions de pressions dans ces réseaux, on écrit la conservation des débits en chaque nœud associée à chaque bifurcation :

$$\sum_i q_i = 0 \quad (2)$$

La relation (2) conduit à l'élaboration d'un système linéaire creux appliqué aux nœuds de pression. Sa résolution s'effectue à l'aide d'une méthode directe adaptée aux matrices creuses, en tenant compte des conditions aux limites imposées sur les nœuds de pression situés au bord du domaine. La résolution du problème de pression constitue en fait la première étape d'un processus itératif proposé en [7]. La seconde étape consiste en la résolution de l'hématocrite associée à chaque bifurcation. Les variations d'hématocrites résultant de la prise en compte du phénomène de séparation de phase nécessitent

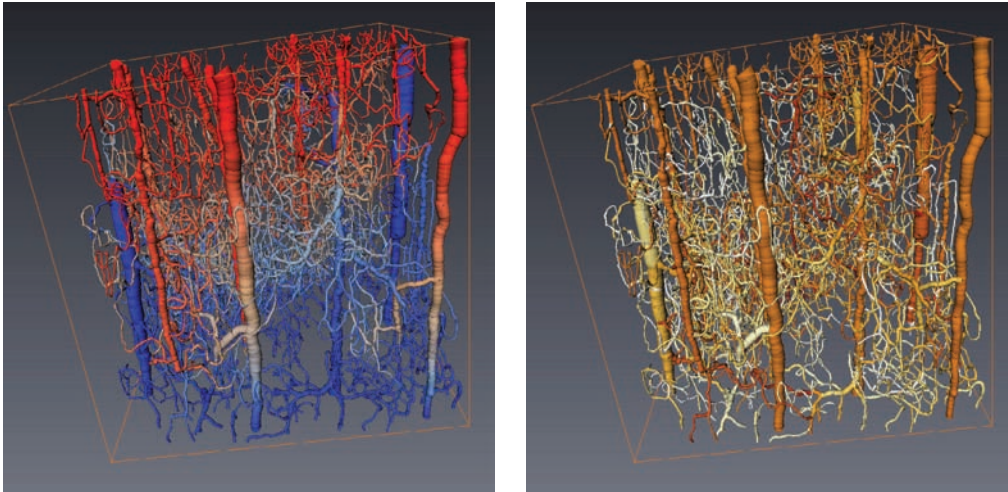
une seconde loi de conservation dans les bifurcations « sortantes »

$$\sum_i h_i q_i = 0 \quad (3)$$

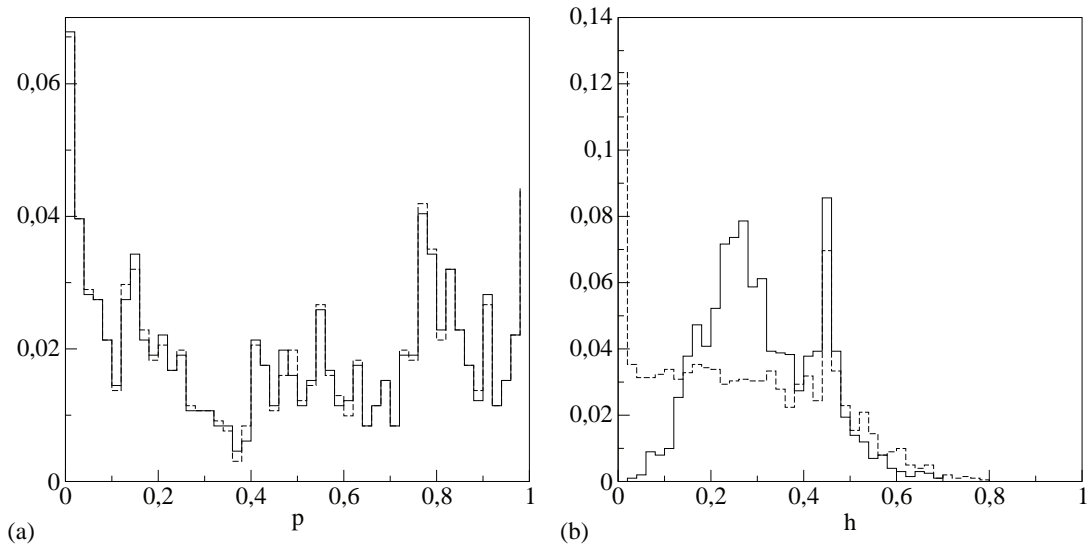
Cette seconde relation (3) est appliquée sous forme locale. Dans le cas des bifurcations « entrantes » elle n'est pas nécessaire car les modèles de ségrégation de phase la vérifient automatiquement. En revanche, dans les bifurcations « sortantes » elle est appliquée de bifurcation en bifurcation en suivant les valeurs décroissantes de la pression. En pratique, il faut ordonner les nœuds du réseau de sorte à toujours connaître le taux d'hématocrite père. Le champ d'hématocrite calculé à partir des modèles de séparation de phase est ensuite utilisé pour la résolution de la pression de l'itération suivante. La convergence de cette procédure itérative peut s'avérer difficile, voire impossible dans certains cas, notamment lorsque les taux de saturation atteignent des valeurs inadmissibles lors d'une itération.

## 5 Résultats

Pour étudier l'impact des modèles de viscosité et de séparation de phase, nous avons évalué la distribution des pressions et d'hématocrites sur un volume de réseau micro-vasculaire cérébral réel de  $1 \text{ mm}^3$ . La figure 3 illustre la structure complexe de ce réseau situé au dessous de la pie-mère (sous la surface du cerveau). On y distingue les colonnes corticales, ou artères perforantes, qui traversent tout le volume, et alimentent un lit capillaire hétérogène. Ce réseau est formé d'une unique composante connexe, et comporte plus de 2200 segments de vaisseaux. La distribution des diamètres de ce réseau est centrée autour d'un diamètre de  $10 \mu\text{m}$ . Les champs statiques de



**Fig. 3.** Distributions des pressions (à gauche) et des hémocrites (à droite) avec les modèles de Pries et al. pour la viscosité et la séparation de phase. L'hématocrite systémique est de 0,45. La colorisation est décroissante du rouge vers le bleu pour les pressions et du foncé vers le clair pour le taux hémocrite.



**Fig. 4.** Histogrammes (a) des pressions et (b) des hémocrites, pour la loi de viscosité de Pries et al. et les modèles de séparation de phase de Dellimore et al. (traits pleins) et Pries et al. (traits pointillés). Les valeurs imposées ne sont pas prises en compte.

pressions et d'hématocrite, colorisés sur cette même figure 3, sont calculés en utilisant les modèles proposés par Pries et al. [7].

On envisage alors quatre couples de modèles de viscosité et de loi de séparation de phase. Si l'on s'intéresse à la différence maximale de pression sur tout le réseau, dans le cas où l'on tient compte de la séparation de phase et dans celui où l'on ignore ce phénomène, on ne constate pas de différences supérieures à 10 % liées à des configurations particulières de la topologie. Si l'on estime la différence moyenne relative observée pour les quatre couples de modèles, celle-ci n'excède pas 1,5 %. La figure 4 représente les histogrammes de pressions et d'hématocrites obtenus en utilisant la loi de viscosité de Pries et al. couplée avec les deux modèles de séparation de phase de Dellimore

et al. [9] et Pries et al. [7]. On peut constater sur cette figure que les différences observées sur la pression sont minimes, pour une rhéologie de viscosité effective donnée. La répartition de l'hématocrite dans le réseau diffère largement d'un modèle à un autre, mais cette forte différence impacte très faiblement sur la distribution de la pression.

## 6 Conclusion

Il existe différents modèles continus pour décrire la rhéologie sanguine dans la littérature. Nous avons développé un code de calcul permettant d'appliquer ces modèles dans le cadre de réseaux micro-vasculaires réels tridimensionnels. Nos calculs ont mis en évidence certaines caractéristiques importantes de la rhéologie

sanguine. Nous avons montré que l'impact des modèles de ségrégation de phase est finalement faible sur la distribution de pression. La structuration complexe de l'hématocrite au sein de la topologie hétérogène a un impact négligeable sur la distribution de la pression. Ce sont donc essentiellement les variations de diamètres du réseau qui sont responsables de la distribution de la pression. Ces observations peuvent être reliées à la prééminence du diamètre dans la conductance locale (2), mais aussi à la faible dépendance de la viscosité avec l'hématocrite observée en figure 2. Ces éléments permettent d'établir une bonne fiabilité des prédictions de la distribution de la pression sanguine qui montrent une excellente robustesse vis-à-vis du choix du modèle de séparation de phase. Nos résultats montrent aussi que la modélisation de la rhéologie sanguine peut négliger le phénomène de séparation de phase sans affecter la distribution de la pression de plus de 1,5 %. Etant donné certaines faiblesses de ces modèles, les difficultés numériques qu'ils posent, et la forte disparité des résultats qu'ils engendrent, ce résultat ouvre des perspectives intéressantes pour la simplification et la fiabilité de la modélisation des écoulements sanguins micro-vasculaires.

*Remerciements.* Ce travail a été soutenu par le GDR n° 2760 - Biomécanique des Fluides et des Transferts - Interaction Fluide/Structure Biologique, l'ASUPS A05 de l'Université Paul Sabatier de Toulouse, France, et le projet ANR ANR-06-BLAN-023801.

## Références

- [1] H.M. Duvernoy, S. Delon, J.L. Vannson, Cortical blood vessels of the human brain, *Brain Res. Bull.* 7 (1981) 519–579
- [2] F. Plouraboué, P. Clotens, C. Fonta, A. Steyer, F. Lauwers, J.-P. Marc-Vergnes, X-ray high-resolution vascular network imaging, *J. Microsc.* 215 (2004) 139–148
- [3] L. Risser, F. Plouraboué, X. Descombes, Gap filling of 3D micro-vascular networks by tensor voting, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 27 (2008) 674–687
- [4] J. Lee, N.P. Smith, Theoretical modeling in hemodynamics of microcirculation, *Microcirculation* 15 (2008) 699–714
- [5] A.S. Popel, P.C. Johnson, Microcirculation and hemorheology, *Annu. Rev. Fluid Mech.* 37 (2005) 43–69
- [6] L. Risser, Analyse quantitative du réseau micro-vasculaire intra-cortical, Thèse, Université Paul Sabatier, Toulouse, France, 2007
- [7] A.R. Pries, T.W. Secomb, P. Gaehtgens, J.F. Gross, Blood flow in microvascular networks – experiments and simulation, *Circ. Res.* 67 (1990) 826–834
- [8] M.F. Kiani, A.G. Hudetz, A semi-empirical model of apparent blood viscosity as a function of vessel diameter and discharge hematocrit, *Biorheology* 28 (1991) 65–73
- [9] J.W. Dellimore, M.J. Dunlop, P.B. Canham, Ratio of cells and plasma in blood flowing past branches in small plastic channels, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 244 (1983) 635–643