



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par *l'Institut National Polytechnique de Toulouse*

Spécialité : *Dynamique des Fluides*

Présentée et soutenue par *Ian Billanou*

Le *04/02/2010*

Sujet de la thèse :

**MODÉLISATION EXPÉRIMENTALE ET THÉORIQUE POUR LA
QUANTIFICATION DU DÉBIT SANGUIN PAR TOMOGRAPHIE
À ÉMISSION DE POSITRONS**

JURY

<i>P. Celsis</i>	Directeur de recherche, Inserm.	Président du jury
<i>A. Ahmadi-Senichault</i>	Professeur, Trefle.	Rapporteur
<i>V. Deplano</i>	Directeur de recherche, IRPHE.	Rapporteur
<i>A. Dellaleau</i>	Docteur, laboratoires Pierre Fabre.	Examineur
<i>S. Lorthois</i>	Chargée de recherche, IMFT	Co-directeur de thèse
<i>M. Quintard</i>	Directeur de recherche, IMFT	Directeur de thèse

Ecole doctorale : *Mécanique, Energétique, Génie civil, Procédés*

Unité de recherche : *Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse*

Directeurs de Thèse : *M. Quintard*

Directeurs de Thèse : *S. Lorthois*

Thèse co-financée par *le centre de recherche sur la Peau des laboratoires Pierre Fabre et la région Midi-Pyrénées*



Pierre Fabre
Dermo-Cosmétique



Remerciements

Ce travail, financé par le centre de recherche sur la peau des laboratoires Pierre Fabre ainsi que par la région Midi-Pyrénées, a été effectué à l'Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse. Je tiens donc à remercier l'ensemble de ces institutions pour leur soutien matériel et financier.

Je tiens également à adresser mes remerciements à A. Ahmadi-Senichault et V. Deplano pour leur travail de rapporteurs, ainsi qu'à P. Celsis et A. Dellaleau qui ont accepté de faire parti du jury de thèse. Présents également dans le jury mais également tout au long de mon travail de thèse, je tiens à remercier Michel Quintard et Sylvie Lorthois pour leur encadrement. Sylvie Lorthois, à l'initiative de ce projet, a été d'une très grande disponibilité, et je la remercie tout particulièrement pour sa patience mais également pour son exigence sur la rédaction qui, je le crois, m'a permis de progresser. Merci également à Paul Duru, pour sa participation.

Outre la nécessité d'un bon encadrement, et bien qu'en grande partie la thèse soit un travail personnel, son bon déroulement ne saurait se faire sans le concours d'un grand nombre de personnes que je tiens à remercier :

D. Black et J.M. Lagarde du centre de recherche sur la Peau de l'Institut Pierre Fabre avec qui nous avons eu de multiples réunions d'avancement.

A.D. Stroock et N.W. Choi à Cornell University qui m'ont accueilli et formé à l'élaboration des micro-canaux dans le gel d'alginate.

H. Gros et G. Viallard, du centre TEP de l'Hôpital Purpan, pour leur accueil et le temps qu'ils m'ont consacré.

M. Dilan, D. Bourrier du LAAS et F. Monti de l'ESPCI pour la fabrication des moules en silicium.

J.M Sfedj, L. Mouneix et J.P. Escafit du service de conception mécanique pour leur concours à la fabrication des pièces du dispositif expérimental.

S. Cazin du service signaux et images pour son expertise et ses conseils utiles à la mise au point de la technique de mesure optique.

F. Esteban, technicien au groupe GEMP, qui m'a transmis toutes les compétences

nécessaires à l'élaboration de mon dispositif expérimental avant de prendre sa retraite.

Sur un plan moins professionnel mais néanmoins important, je tiens également à remercier toutes les personnes que j'ai côtoyées et qui ont contribué de près ou de loin au bon déroulement de cette tranche de vie.

Tout d'abord un grand merci à Y. Aspa, P. Assemat, O. Chapuis, D. Chenu, T. Coquard, L. Risser les anciens du groupe GEMP, qui m'ont accueilli aux pauses café et rapidement intégré au groupe. Merci également à M. Rebaï et F. Chauvet puis plus tard, V. Sarrot, mes collègues de bureau. Initiateurs d'une pause parallèle dans le bureau nous avons également eu les visites quotidiennes de R. Guibert, P. Horgue, S. Veran et plus ponctuellement de D. Bailly. Merci également à J. Albagnac et E. Florens du groupe OTE. A tous, merci pour tous les bons moments que nous avons pu passer.

Enfin, je tiens à terminer cette pages en remerciant tous mes proches, mes parents et ma soeur.

Résumé

La Tomographie à Emission de Positrons (TEP) permet d'obtenir une mesure dynamique et résolue en espace de la concentration d'un traceur radioactif injecté au patient. La quantification du débit sanguin cérébral par TEP repose sur l'utilisation d'un modèle cinétique le reliant à la variation spatio-temporelle de la concentration du traceur dans le cerveau. Différents modèles cinétiques sont proposés dans la littérature. Cependant, la majorité d'entre eux repose sur une modélisation compartimentale de l'organe observé. Dans ce cas, l'organe est subdivisé en un compartiment capillaire échangeant avec un compartiment tissulaire par une cinétique le plus souvent du premier ordre. Les résultats obtenus avec ce type de modèle sous-estiment le débit et ne permettent pas de prédire les premiers instants de la dynamique de répartition du traceur. Ces faiblesses ont été confirmées suite à l'amélioration de la résolution temporelle des tomographes, conduisant à l'élaboration de modèles incorporant plus de réalité physiologique. Cependant, tous ces modèles sont développés pour modéliser les échanges entre la micro-circulation et le tissu environnant à l'échelle d'un capillaire (échelle microscopique). Or la résolution spatiale des tomographes utilisés en clinique ne permet pas de distinguer la micro-circulation et le tissu. L'utilisation de ces modèles cinétiques avec des mesures de concentrations macroscopiques dépasse donc leur cadre théorique de validité et peut introduire des résultats faussés. Dans ce contexte, nous proposons un modèle cinétique basé sur le changement d'échelle (utilisant la méthode de prise de moyenne volumique). Ce changement d'échelle permet de remplacer l'ensemble micro-circulation/tissu par un volume fictif, homogène, dont les propriétés macroscopiques sont calculées à partir des propriétés microscopiques d'un Volume Élémentaire Représentatif (VER) du milieu. Dans un premier temps, afin de pouvoir comparer les résultats de ce modèle avec ceux du modèle compartimental standard, le VER considéré est constitué d'un capillaire unique et de son enveloppe de tissu, puis une complexité géométrique supplémentaire est introduite en considérant un réseau de capillaire isotrope à l'échelle de Darcy. Ces modèles sont utilisés pour identifier le débit à l'aide d'une méthode inverse. Pour cela, l'évolution temporelle du champ de concentration dans notre géométrie de référence, qui ne peut être mesurée par TEP en raison de sa faible résolution spatiale, est déterminée par des simulations numériques ainsi que par des mesures *in vitro* à l'aide d'un modèle expérimental, également développé au cours de ce travail, permettant de reproduire l'écoulement dans un canal traversant une matrice diffusante (gel d'alginate).

Abstract

Positron Emission Tomography (PET) provides a dynamic and space-resolved measurement of the concentration field of a radioactive tracer previously injected to the patient. Quantification of cerebral blood flow by PET is based on the use of a kinetic model linking cerebral blood flow to the spatial and temporal variations of tracer concentration in the brain. Various kinetic models have been proposed in the literature. However, most of them are based on a compartmental approach of the observed organ. In this case, the organ is divided in two compartments, the capillary and the tissue, and the exchanges between these two compartments are often described by a first order kinetic model. Results obtained with this kind of model underestimate the flow rate and are not able to predict the first instants of the tracer dynamics distribution. With the continuous improvement of the temporal resolution of PET, these weaknesses have been confirmed, which led to the development of models incorporating more physiological reality. However, all these models have been developed to describe exchanges between micro-circulation and surrounding tissue at the scale of capillary vessels (microscopic scale). Because the spatial resolution of PET in clinical practice is insufficient to allow the distinction between micro-circulation and tissue, using of these models with kinetic measurement of macroscopic concentrations exceeds their theoretical validity and can introduce false results. In this context, we propose a kinetic model based on up-scaling (using the method of volume averaging). This up-scaling technique allows to replace the two previous compartments (tissue and micro-circulation) by an homogeneous fictive volume, whose macroscopic properties are calculated from the microscopic properties of a representative elementary volume (REV) of the medium. First, in order to compare the results of this model with those of the standard compartmental model, the considered REV consists of a single capillary and its surrounding tissue. Second, additional geometric complexity is introduced by considering an isotropic capillary network at the Darcy scale. These models are used to identify the flow rate using an inverse method. For that purpose, the temporal evolution of concentration field in a geometry of reference, which can't be measured by PET due to its low spatial resolution, is determined by numerical simulations and by *in vitro* measurements. These measurements are performed using an experimental model developed during this work to reproduce the flow in a channel passing through a diffusive matrix (alginate gel).

Table des matières

1	Introduction	1
1.1	Contexte	2
1.2	La circulation sanguine	2
1.3	La circulation vasculaire cérébrale	3
1.4	La Tomographie à Emission de Positrons	3
1.5	Objectif de ce travail	4
2	Quantification du débit sanguin cérébral : Etat de l'art	7
2.1	Introduction	8
2.2	Approche de type "boîte noire"	10
2.2.1	Hypothèses de l'approche boîte noire	10
2.2.2	Cas de l'injection constante de traceur	11
2.2.3	Cas de l'injection constante avec flux diffusif	12
2.2.4	Cas de l'injection de type bolus	14
2.2.5	Conclusion	16
2.3	Approche compartimentale	17
2.3.1	Le modèle de Kety	17
2.3.2	Mesure du débit avec le modèle de Kety	19
2.3.3	Le modèle de Renkin-Crone	22
2.3.4	Limitations des modèles de Kety et de Renkin-Crone	25
2.3.5	Modèle d'homogénéité tissulaire (<i>Tissue homogeneity model</i>)	26
2.3.6	Le modèle de Goresky	28
2.3.7	Le modèle microvasculaire (O.L. Munk).	31
2.4	Conclusion	36
3	Modélisation avec changement d'échelle	39
3.1	Introduction	40
3.2	Le changement d'échelle	40

3.2.1	Les différentes échelles	40
3.2.2	L'intérêt du changement d'échelle	43
3.2.3	Outils nécessaires à la prise de moyenne	43
3.2.4	Principe du changement d'échelle	45
3.3	Elaboration du modèle cinétique	46
3.3.1	Equations et conditions limites à l'échelle locale	47
3.3.2	Ecriture des équations en fonction des grandeurs moyennées	48
3.3.3	Choix du modèle pour le changement d'échelle	52
3.3.4	Fermeture du problème	53
3.3.5	Problèmes de fermeture	57
3.3.6	Equations à l'échelle de Darcy	59
3.4	Conclusion	61
4	Identification du débit	63
4.1	Introduction	64
4.2	Cinétique de référence	64
4.2.1	Ordres de grandeurs	64
4.2.2	Etude expérimentale	65
4.2.3	Etude numérique pour le cylindre de Krogh	81
4.3	Méthode d'évaluation du débit	84
4.3.1	Cas du modèle de Renkin-Crone	84
4.3.2	Cas du modèle homogénéisé	89
4.4	Comparaison des résultats	94
4.4.1	Cinétiques	94
4.4.2	Débits identifiés	97
4.4.3	Résultats des mesures expérimentales	98
4.5	Conclusion	100
5	Changement d'échelle appliqué à une géométrie plus réaliste	103
5.1	Introduction	103
5.2	Géométrie étudiée	103
5.3	Simulations numériques directes	107
5.3.1	Champ de vitesse	107
5.3.2	Champs de concentration	110
5.3.3	Cinétiques de concentration	110
5.4	Modèle homogénéisé	113
5.4.1	Détermination des paramètres effectifs	113
5.4.2	Comparaison avec la simulation numérique directe	113
5.5	Identification du débit	115
5.6	Conclusion et perspectives	118
6	Conclusion et perspectives	121

Table des matières

A	Protocoles expérimentaux	125
A.1	Elaboration du gel	126
A.1.1	Préparation des surfaces	126
A.1.2	Assemblage et injection du gel liquide	126
A.1.3	Polymérisation du gel	127
A.1.4	Préparation des couches de gel polymérisé avant leur as- semblage	127
A.1.5	Assemblage des deux couches de gel	127
A.2	Déroulement d'une expérience	128
A.2.1	Injection de la solution de fluorescéine	128
A.2.2	Acquisition des images	128
A.2.3	Rinçage du gel	128
	Liste des symboles	137

Introduction

1

Sommaire

1.1	Contexte	2
1.2	La circulation sanguine	2
1.3	La circulation vasculaire cérébrale	3
1.4	La Tomographie à Emission de Positrons	3
1.5	Objectif de ce travail	4

1.1 Contexte

Cette thèse s'inscrit dans le cadre d'une collaboration entre le Centre de Recherche sur la Peau (CRP) des laboratoires Pierre Fabre Dermo-cosmétique, le CHU de Toulouse, l'Université Paul Sabatier, l'INSERM U825 et l'Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse (IMFT). L'objectif du projet initié par le CRP est de développer et de valider un modèle expérimental de prurit¹ permettant de mettre en évidence les activations cérébrales induites par le prurit au moyen de techniques de neuro-imagerie fonctionnelle. Il s'agit ici de stimuler un patient et d'observer les aires cérébrales qui s'activent pendant qu'il ressent les effets d'un prurit. La technique d'observation utilisée est la Tomographie à Emission de Positrons (TEP). Notre participation dans ce projet porte sur la quantification absolue du débit sanguin dans l'objectif de permettre une évaluation plus rigoureuse de la réactivité cérébrale au prurit.

1.2 La circulation sanguine

La circulation sanguine remplit un rôle de transport des nutriments et du dioxygène (via l'hémoglobine) nécessaire au fonctionnement des organes et permet l'évacuation des déchets qu'ils produisent.

Le système permettant la circulation sanguine est composé d'une pompe, le cœur, qui maintient un débit suffisant pour que l'ensemble de l'organisme ait un apport continu en oxygène et en nutriments, et d'un réseau vasculaire complexe.

Ce réseau vasculaire est formé par des artères et des veines, les artères conduisant le sang du cœur vers les tissus et les veines des tissus vers le cœur. Le réseau artériel se divise en arborescence depuis l'aorte sortant du cœur jusque aux artérioles. Les capillaires, d'un diamètre compris entre 4 et 10 μm , sont le lieu des échanges avec les cellules. Ils relient les artérioles aux veinules qui convergent jusqu'aux veines caves. Ainsi, les artères et les veines forment le réseau macrovasculaire tandis que les capillaires, les artérioles et les veinules forment le réseau microvasculaire, c'est à dire la partie du réseau dont les diamètres sont inférieurs à 100 μm .

L'ensemble de ce réseau permet également d'amortir l'écoulement sanguin puisque, à la sortie du cœur, l'écoulement est pulsé alors que, dans la microcirculation et en particulier dans le cerveau, il peut être considéré comme permanent.

¹Le prurit est un symptôme qui recouvre une sensation subjective de la peau, localisée ou diffuse, conduisant au désir de grattage, le plus souvent en rapport avec des lésions dermatologiques mais parfois sans cause connue. Il constitue le principal signe fonctionnel en dermatologie.

1.3 La circulation vasculaire cérébrale

Le cerveau consomme environ 15% du débit cardiaque et 20% du dioxygène respiré. Il est particulièrement sensible aux privations puisque un arrêt de l'apport du dioxygène supérieur à trois minutes entraîne des lésions cérébrales irréversibles. En effet, il ne dispose d'aucune réserve énergétique et dépend donc totalement de la circulation sanguine. Cependant, le cerveau dispose d'un mécanisme de régulation très performant qui permet de faire varier le débit local en fonction de l'activité cérébrale. En effet, les aires cérébrales activées consomment plus d'énergie et les débits des branches du réseau qui les alimentent augmentent. Cette régulation, qui implique des processus biologiques complexes de signalisation entre les neurones et la vasculature, induit localement des variations actives du diamètre des artérioles. La variation du débit qui en résulte est proportionnelle à la puissance quatre de la variation du rayon. Par conséquent, une faible augmentation du diamètre permet un changement important du débit. Cette régulation est locale. Ainsi, lors d'une tâche cognitive, seuls les débits des artérioles alimentant les aires cérébrales impliquées sont impactés.

Pour étudier cette réponse hémodynamique cérébrale, de nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle comme la TEP ou encore l'imagerie par résonance magnétique ont été développées depuis une quarantaine d'années. Ces techniques permettent de localiser qualitativement les zones cérébrales.

1.4 La Tomographie à Emission de Positrons

La tomographie à émission de positrons est une méthode d'imagerie médicale utilisée en clinique, en pharmacologie et en neurologie qui repose sur l'injection d'un traceur radioactif dans la circulation sanguine. Le traceur le plus couramment utilisé en TEP pour la mesure du débit sanguin est l'eau radio-marquée (H_2O^{15}). En effet, l'eau est particulièrement intéressante de par sa présence en grande quantité dans les tissus biologiques, de plus la demi-vie de l' H_2O^{15} est très courte, de l'ordre de deux minutes. La technique consiste à injecter H_2O^{15} au sujet, par voie intraveineuse. Ce traceur est transporté par convection dans les gros vaisseaux sanguins puis par convection-diffusion dans les organes (micro-circulation et tissu environnant). Par ailleurs, ce traceur est instable : un de ses protons se transforme rapidement en neutron, en émettant un positron et un neutrino. Or, quand un positron est libéré, il se combine quasi-instantanément à un électron du milieu et la réaction libère deux photons gamma corrélés, c'est à dire deux photons se déplaçant dans la même direction mais en sens opposé. Ces photons, très énergétiques, traversent en grande partie le cerveau et le crâne et sont détectés par une couronne de photo-détecteurs en dehors de la boîte crânienne. Ces détecteurs, placés autour de la tête du sujet, enregistrent cette émission et un système informatique reconstitue les images 2D ou 3D de la concentration du traceur au niveau de la zone explorée. Ainsi, plus le débit sanguin est élevé, plus

l'apport en eau radio-marquée est important et plus la probabilité d'émission de photons gamma, proportionnelle à la concentration du traceur, est grande. Selon les systèmes médicaux, une résolution spatiale d'environ 10 mm^3 pour les images 3D (4 à 7 mm^2 pour les images 2D) et une résolution temporelle maximale allant de 10 à 40 acquisitions par minute est obtenue.

1.5 Objectif de ce travail

L'analyse de la cinétique de répartition du traceur radioactif peut permettre d'évaluer quantitativement le débit sanguin, à condition de disposer d'un modèle décrivant cette cinétique (Morris *et al.* (2004.)). Différents modèles cinétiques sont proposés dans la littérature (Kety (1944.); Kety & Schmidt (1948.); Kety (1949.), Renkin (1955., 1959.), Crone (1963.), St. Lawrence & Lee (1998.*a.*)). Cependant, la majorité d'entre eux repose sur une modélisation compartimentale de l'organe observé. Dans ce cas, l'organe est subdivisé en un compartiment capillaire échangeant avec un compartiment tissulaire par une cinétique du premier ordre. Les résultats obtenus avec ce type de modèles sous-estiment le débit et ne permettent pas de prédire les premiers instants de la dynamique de répartition du traceur. Ces faiblesses ont été confirmées suite à l'amélioration de la résolution temporelle des tomographes, conduisant à l'élaboration de modèles incorporant plus de réalité physiologique (Goresky *et al.* (1970.) et Munk *et al.* (2003.*a.*)). Cependant, tous ces modèles sont développés pour modéliser les échanges entre la micro-circulation et le tissu environnant à l'échelle d'un capillaire (échelle microscopique). Or la résolution spatiale des tomographes utilisés en clinique ne permet pas de distinguer la micro-circulation et le tissu. L'utilisation de ces modèles cinétiques avec des mesures de concentrations macroscopiques dépasse donc leur cadre théorique de validité et peut introduire des résultats faussés.

L'objectif de ce travail est donc de proposer un modèle cinétique prenant en compte le passage de l'échelle locale (là où s'écrit le modèle) à l'échelle du voxel (où se fait la mesure). Pour cela, nous avons fait le choix d'une approche utilisée en mécanique des fluides dans les milieux poreux hétérogènes, qui fait appel à la théorie du changement d'échelle. Dans toute la suite, nous allons envisager le cerveau comme un milieu poreux à matrice diffusante. Les arguments en faveur de ce choix seront discutés dans le chapitre dédié à la théorie du changement d'échelle (Ch. 3.1, p.40). L'assimilation du cerveau à un milieu poreux, nous permet de mettre en oeuvre le savoir faire théorique du laboratoire et, en parallèle, de développer un modèle expérimental *in vitro*, permettant de reproduire l'écoulement dans un canal traversant une matrice diffusante (gel d'alginate).

Ainsi, notre objectif est de proposer un modèle cinétique obtenu par la méthode de prise de moyenne volumique (Quintard & Whitaker (1994.*a.*., 1995.); Whitaker (1999.); Quintard & Whitaker (2000.); Golfier (2001.); Kfoury (2004.); Golfier *et al.* (2007.)) puis d'utiliser ce modèle pour identifier le débit à l'aide

Objectif de ce travail

d'une méthode inverse. Pour cela, l'évolution temporelle du champ de concentration à l'échelle microscopique, qui ne peut être mesurée par TEP en raison de sa faible résolution spatiale, est déterminée par des simulations numériques ainsi que par des mesures *in vitro*.

Quantification du débit sanguin cérébral : Etat de l'art

2

Sommaire

2.1	Introduction	8
2.2	Approche de type “boîte noire”	10
2.2.1	Hypothèses de l'approche boîte noire	10
2.2.2	Cas de l'injection constante de traceur	11
2.2.3	Cas de l'injection constante avec flux diffusif	12
2.2.3.1	Définitions	12
2.2.3.2	Estimation du débit	14
2.2.4	Cas de l'injection de type bolus	14
2.2.4.1	Fonction de distribution des temps de transit et fonctions associées	15
2.2.4.2	Le temps de transit moyen	16
2.2.5	Conclusion	16
2.3	Approche compartimentale	17
2.3.1	Le modèle de Kety	17
2.3.2	Mesure du débit avec le modèle de Kety	19
2.3.3	Le modèle de Renkin-Crone	22
2.3.4	Limitations des modèles de Kety et de Renkin-Crone	25
2.3.5	Modèle d'homogénéité tissulaire (<i>Tissue homogeneity model</i>)	26
2.3.6	Le modèle de Goresky	28
2.3.7	Le modèle microvasculaire (O.L. Munk)	31
2.3.7.1	Démonstration de la limite des modèles com- partimentaux	31
2.3.7.2	Le modèle microvasculaire	32
2.4	Conclusion	36

2.1 Introduction

La TEP produit des mesures quantitatives, résolues en espace et en temps, de la concentration d'un traceur radioactif dans le cerveau. Schématiquement, la concentration en traceur à un endroit et un instant donnés dépend de trois facteurs : la concentration de traceur en entrée du cerveau (*"fonction d'entrée"*), l'architecture du réseau vasculaire cérébral et la physiologie cérébrale (incluant les fonctions d'échange et de régulation, qui déterminent à la fois les transferts de traceur et le débit sanguin cérébral).

Un modèle cinétique est une description mathématique (une ou plusieurs équations) reliant ces paramètres à la concentration du traceur dans le cerveau, dont l'inversion doit permettre d'évaluer le débit sanguin.

Un modèle très élaboré devrait permettre de parfaitement prédire cette concentration. Cependant, en pratique, un compromis doit être fait entre la complexité mathématique du modèle, qui est imposée par les hypothèses effectuées sur l'architecture vasculaire et les processus d'échange, et les limites pratiques imposées par la technique de mesure (résolution spatiale et temporelle, rapport signal sur bruit, ...) (St. Lawrence & Lee (1998.a)).

Fonction d'entrée : Le traceur radioactif est injecté par voie intraveineuse, puis transporté par la macro-circulation jusqu'à l'entrée du cerveau. L'évolution temporelle de la concentration en traceur à l'entrée du cerveau peut donc être mesurée en effectuant des prélèvements d'échantillons sanguins au niveau des artères carotides. Cette procédure traumatique de cathéterisation artérielle est très contraignante aussi bien pour le patient que pour le praticien. Alternativement, on peut maintenant envisager des procédures atraumatiques, telles que la détermination directe de la concentration artérielle à l'aide des données TEP ou l'utilisation de sondes externes, par exemple placées au niveau pulmonaire.

Architecture du réseau vasculaire cérébral : Le réseau vasculaire cérébral est un réseau tridimensionnel complexe, bien décrit qualitativement depuis les travaux de Duvernoy *et al.* (1981.), mais dont une description quantitative a nécessité le développement de techniques spécifiques permettant une observation à forte résolution spatiale (de l'ordre du μm) sur de grands volumes (environ $10 mm^3$) (Cassot *et al.* (2006.); Risser *et al.* (2006.); Lauwers *et al.* (2008)). Historiquement, les premiers modèles cinétiques (Kety & Schmidt (1948.)) se sont affranchis de cette difficulté en adoptant une approche de type "boîte noire", qui ne nécessite aucune hypothèse sur l'architecture vasculaire. Cette simplification a un coût, puisque pour déterminer le débit en utilisant un modèle de type "boîte noire", il est nécessaire de connaître la concentration en sortie de l'organe, imposant un second prélèvement d'échantillons sanguins au niveau d'une veine. C'est parce que leur utilisation permet de s'affranchir de ce second prélèvement sanguin que les modèles dit "compartimentaux" ont été développés, s'appuyant

Introduction

sur la description du réseau vasculaire musculaire proposée antérieurement par Krogh (1919.).

Physiologie : la physiologie cérébrale est unique à plus d'un titre. Comme nous l'avons vu précédemment, l'absence de réserves énergétiques dans le tissu cérébral est compensée par l'existence de mécanismes de contrôles ajustant le débit sanguin aux besoins métaboliques. D'autre part, l'endothélium vasculaire, *i.e.*, les cellules constituant l'interface entre le sang et le tissu, a des propriétés spécifiques permettant d'établir la "barrière hémato-encéphalique". Cette barrière, dont la fonction principale est de protéger les neurones de substances éventuellement toxiques, restreint la diffusion d'objets microscopiques (bactéries) et de molécules de grande taille vers le liquide interstitiel cérébral, mais permet la diffusion de molécules de petite taille (H_2O , O_2 , hormones, CO_2). Elle permet aussi le transport actif de produits métaboliques, tels le glucose, grâce à des transporteurs spécifiques. L'existence de la barrière hémato-encéphalique est liée à la structure particulière des capillaires cérébraux, non poreux, dont les cellules endothéliales sont liées entre elles par des jonctions "serrées" (*tight junctions*). Par ailleurs, en conditions physiologiques, l'osmolarité des liquides extra-cellulaires est la même des deux cotés de la barrière hémato-encéphalique. Par conséquent, la pression osmotique est identique de part et d'autre de l'endothélium, et la loi de Starling¹ prédit un flux nul (Boulard (2001.)).

Les premiers modèles cinétiques ont fait l'hypothèse d'une cinétique d'échange du premier ordre entre deux compartiments parfaitement mélangés : un compartiment intravasculaire et un compartiment extravasculaire, négligeant la dispersion du traceur dans le cerveau et les gradients de concentration qui en résultent (variations temporelles et spatiales) dans le tissu et la vasculature.

Les limites de cette approche compartimentale sont reconnues par les praticiens et ont d'ailleurs été avancées pour expliquer certains résultats assez paradoxaux obtenus en TEP (Larson *et al.* (1987.); St. Lawrence & Lee (1998.*a.*)). La formulation de modèles "distribués" a cherché à prendre en compte le transport par diffusion et convection dans la vasculature et l'espace extra-vasculaire (Larson *et al.* (1987.); Sawada *et al.* (1989.)). Mais la plus grande finesse dans la description obtenue avec ces modèles a longtemps paru illusoire étant donné la faible résolution temporelle et spatiale des premiers scanners TEP, qui limitait l'information pouvant être tirée des données expérimentales (Quarles *et al.*

¹La loi de Starling (équation de Starling) est une relation qui exprime le mouvement d'un fluide à travers une membrane. Ce mouvement de fluide résulte de deux processus : la diffusion osmotique et la filtration. $J = K_f(P_c - P_t) - \varsigma(\Pi_c - \Pi_t)$. Cette relation exprime le flux net de fluide traversant la membrane comme une fonction de 6 variables, les pressions hydrostatiques dans le capillaire et dans le tissu (P_c , P_t), les pressions osmotiques (Π_c , Π_t), le coefficient de filtration (K_f) et le coefficient de réflexion (ς).

(1993.)). Pourtant, cette approche a vu un regain d'intérêt (St. Lawrence & Lee (1998.a,.); Munk *et al.* (2003.a,.)) du fait des progrès continus de la technologie de détection des coïncidences du rayonnement gamma, qui permettent aujourd'hui d'atteindre une résolution temporelle de l'ordre de 5 secondes (contre 2 minutes pour les premières générations de TEP), avec une résolution spatiale de l'ordre du centimètre.

Dans la suite de ce chapitre, nous décrivons ces différents types de modèles par ordre chronologique de complexité croissante (approche de type "boîte noire", modèles compartimentaux, modèles distribués).

2.2 Approche de type "boîte noire"

2.2.1 Hypothèses de l'approche boîte noire

L'approche de type boîte noire consiste à envisager l'organe cible comme une boîte dont on ne connaît pas les propriétés, caractérisée par une fonction de transfert F_T reliant la grandeur évaluée en sortie G_{out} à la grandeur d'entrée G_{in} (Fig. 2.1). Le système considéré ne possède qu'une entrée et qu'une sortie. La structure du système entre ces deux points n'est pas connue et ne nous intéresse pas pour le moment.



FIG. 2.1 – Modélisation de la zone d'intérêt par une boîte noire de fonction de transfert F_T .

$$F_T = \frac{G_{out}}{G_{in}} \quad (2.1)$$

Les grandeurs G intéressantes pour ce système sont les flux de traceur, le débit et la quantité de traceur. Les hypothèses utilisées pour établir les équations régissant l'évolution de ces grandeurs sont les suivantes :

- Il y a conservation de la masse, la différence des flux entrant et sortant du système doit être égale au taux de rétention du système.
- Il n'y a pas de recirculation, c'est à dire qu'une unité de fluide sortant du système n'y retourne jamais.

- Le système est stationnaire, en particulier, le débit est supposé constant pendant toute la durée de la mesure. Par ailleurs, cette hypothèse implique que la distribution des temps de transit est constante².
- Le système est linéaire, la somme de deux consignes imposées à la même entrée du système produit une réponse équivalente à la somme des deux réponses individuelles.

Les sections suivantes de ce chapitre présenteront les liens entre les paramètres du système avec le débit pour différents cas avant d’exprimer la fonction de transfert impulsionnelle normalisée de la boîte noire.

2.2.2 Cas de l’injection constante de traceur

Considérons que le fluide s’écoule dans la boîte noire avec un débit constant Q . Nous n’avons pas la description de l’intérieur de cette boîte noire, cependant elle modélise un lit capillaire où l’on sait qu’il existe un processus mélangeur. Le traceur est injecté en amont de ce processus mélangeur avec un débit Q_i et une concentration C_i . Le flux de traceur injecté J_i peut être exprimé comme le produit du débit et de la concentration d’injection.

$$J_i = C_i Q_i \quad (2.2)$$

En sortie du système, à cause du processus mélangeur, la concentration est homogène. Des échantillons sont prélevés permettant de tracer l’évolution de la concentration C_{out} . Cette concentration, après une période de croissance, se stabilise à un maximum $C_{out}(\infty)$. A cet instant, le flux de traceur sortant du système est égal à la concentration multipliée par le débit sortant du système. Comme le système est indéformable, le débit sortant est égal à la somme des débits entrant (débit sanguin Q et débit d’injection Q_i) dans le système ce qui nous donne l’expression suivante du flux sortant :

$$J_{out} = C_{out}(\infty)(Q_i + Q) \quad (2.3)$$

Dans le cas d’un traceur inerte, il n’y a pas de consommation ni de production et le flux de traceur entrant dans le système est égal au flux qui en ressort.

$$C_i Q_i = C_{out}(\infty)(Q_i + Q) \quad (2.4)$$

A partir de l’équation 2.4, le débit peut être évalué.

$$Q = Q_i \left(\frac{C_i}{C_{out}(\infty)} - 1 \right) \approx Q_i \frac{C_i}{C_{out}(\infty)} \quad (2.5)$$

² Pour comprendre cette hypothèse il faut se replacer dans un système réel tel qu’un lit capillaire. Lorsqu’un traceur est injecté instantanément à l’entrée d’un lit capillaire, il met un certain temps à parvenir à la sortie. C’est le temps de transit. Cependant le milieu étant complexe, il existe une distribution des temps de transit. Si la fréquence pour laquelle chaque temps de transit apparaît est constante, alors la distribution des temps de transit est constante.

Comme le traceur peut être mesuré pour de très faibles doses, la concentration injectée est choisie de sorte que le rapport C_i sur $C_{out}(\infty)$ soit grand devant un. Dans le cas d'un traceur radioactif ayant une décroissance naturelle indépendante de tout évènement, il faut corriger le bilan et tenir compte de cette disparition en introduisant un terme puits dans l'équation 2.4.

2.2.3 Cas de l'injection constante avec flux diffusif

On considère, à présent, un système équivalent au système précédent mais dans lequel le traceur peut s'accumuler par échange diffusif (flux J_d) au sein de la boîte (2.2). Comme on ne s'intéresse plus au processus mélangeur, on considère que le traceur entre de manière homogène dans le système avec une concentration C_{in} et le même débit que celui de l'écoulement Q . Dans ces conditions, le flux

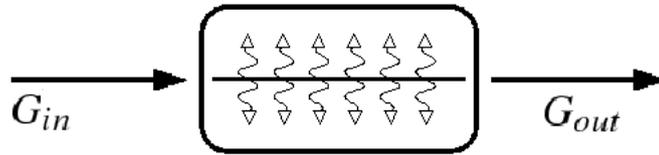


FIG. 2.2 – Premier niveau de détail de l'intérieur de la boîte noire. La boîte est composée d'un réseau convectif et autorise la diffusion en son sein.

diffusif J_d s'écrit comme la différence des flux convectifs entrant et sortant du système,

$$J_d = C_{in}Q - QC_{out} \quad (2.6)$$

et au bout d'un certain temps l'état d'équilibre est atteint, c'est à dire que la concentration du système devient constante.

2.2.3.1 Définitions

Nous allons introduire ci-dessous quatre termes très fréquemment utilisés dans la littérature : extraction et clairance puis coefficient de partition et volume de distribution.

Extraction et Clairance :

L'extraction est un coefficient qui correspond à la quantité de traceur qui quitte le système par diffusion. Il est obtenu en divisant l'équation 2.6 par le flux convectif entrant.

$$E = \frac{J_d}{C_{in}Q} = \frac{C_{in}Q - QC_{out}}{C_{in}Q} = \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}} \quad (2.7)$$

La définition de l'extraction implique nécessairement la définition de son complément, la transmission (T), qui correspond à la quantité de traceur transmise par l'écoulement.

$$T = 1 - E \quad (2.8)$$

La clairance Cl , donne une description du flux diffusif. Elle correspond au débit de fuite par diffusion ou encore au volume apparent de fluide débarrassé de traceur par unité de temps. Cette dernière description étant à l'origine du nom de ce coefficient.

$$Cl = \frac{J_d}{C_{in}} \quad (2.9)$$

Coefficient de partition et volume de distribution :

Le coefficient de partition (λ_d) est défini comme le rapport entre la concentration moyenne dans la boîte noire à l'équilibre (y compris le sang) et la concentration moyenne dans le sang à l'équilibre.

$$\lambda_d = \frac{\bar{C}_{bn}(\infty)}{C_{out}(\infty)} \quad (2.10)$$

Ce coefficient est différent de un si l'affinité chimique du traceur pour le sang est différente de son affinité pour le tissu.

Le volume de distribution est un volume fictif représentant le volume de sang qu'occuperait la quantité de traceur présente dans le système à l'équilibre si cette quantité de traceur était à la concentration d'équilibre sanguine :

$$v_d = \frac{R(\infty)}{C_{out}(\infty)} \quad (2.11)$$

avec la quantité de traceur présente dans le système $R(t)$, appelée le résidu qui peut être exprimée à partir de la concentration moyenne et du volume du système ou à partir de la concentration moyenne du sang et du volume de distribution.

$$R(\infty) = \bar{C}_{bn}(\infty)v_{bn} = C_{out}(\infty)v_d \quad (2.12)$$

A partir des équations 2.11 et 2.12, il est possible d'exprimer le coefficient de partition comme le volume de distribution normalisé.

$$\lambda_d = \frac{\bar{C}_{bn}(\infty)}{C_{out}(\infty)} = \frac{v_d}{v_{bn}} \quad (2.13)$$

Cette définition du coefficient de partition est à l'origine de la confusion entre coefficient de partition et volume de distribution normalisé. En effet, dans la littérature consacrée à la mesure du débit sanguin en TEP, les unités utilisées diffèrent de celles couramment utilisées en mécanique des fluides puisque les débits sont en général normalisés par un volume ($m^3.s^{-1}.m^{-3}$) ou par la masse ($m^3.s^{-1}.g^{-1}$), la densité du cerveau étant proche de 1. Ainsi, les équations sont normalisées par le volume du système et le coefficient de partition étant égal au volume de distribution normalisé, il est très souvent abusivement nommé volume de distribution.

Les travaux de Herscovitch & Raichle (1985.) fournissent différentes valeurs références de ce coefficient pour l'eau radio-marquée :

	Unités du coefficient de partition		
	g/g	ml/g	ml/ml
$\overline{\lambda}_d$	0.96	0.90	0.95
λ_d^g	1.04	0.98	1.03
λ_d^b	0.87	0.82	0.86

TAB. 2.1 – Coefficients de partition pour le cerveau dans son ensemble ($\overline{\lambda}_d$), pour la matière grise (λ_d^g) et pour la matière blanche (λ_d^b).

2.2.3.2 Estimation du débit

L'évaluation du débit peut se faire soit à partir de la connaissance simultanée de la clairance et du coefficient d'extraction puisque d'après les équations 2.7 et 2.9 on a :

$$Q = \frac{Cl}{E} \quad (2.14)$$

soit à partir du résidu R . En effet, le résidu varie avec le temps et sa variation est égale à la différence des flux d'entrée et de sortie du système.

$$\frac{dR(t)}{dt} = Q(C_{in} - C_{out}) \quad (2.15)$$

On peut donc exprimer le débit en utilisant les relations 2.11 et 2.15 de la manière suivante.

$$Q = \frac{\vartheta_d C_{out}(\infty)}{\int_0^\infty (C_{in} - C_{out}) dt} \quad (2.16)$$

2.2.4 Cas de l'injection de type bolus

Dans l'injection de type bolus, une quantité de traceur ($C_i \vartheta_i$) est injectée pendant une période restreinte (de l'ordre de la minute). Si l'on considère un traceur pour lequel il n'y a pas de réaction lors de son passage dans un organe, alors, d'après le principe de conservation, ce traceur pourra être totalement récupéré à la sortie de l'organe. Par conséquent, il est possible d'exprimer la quantité de traceur injecté en fonction du volume injecté ϑ_i , du débit Q et de l'intégrale de la concentration à la sortie du système.

$$\vartheta_i \cdot C_i = \int_0^\infty C_{out}(t) Q dt = Q \int_0^\infty C_{out}(t) dt \quad (2.17)$$

L'équation 2.17 permet donc d'exprimer le débit

$$Q = \frac{\vartheta_i C_i}{\int_0^\infty C_{out}(t) dt} \quad (2.18)$$

comme étant l'inverse de l'intégrale de la concentration du traceur totalement récupéré à la sortie du système, normalisée par la quantité de traceur injectée.

Le débit recherché est dans ce cas évalué par la mesure de l’aire comprise sous la courbe de la concentration C_{out} . Pour obtenir cette courbe, des échantillons sanguins sont prélevés tout le long de l’examen. Notons que dans cette approche, le débit mesuré décroît lorsque la durée d’acquisition augmente.

2.2.4.1 Fonction de distribution des temps de transit et fonctions associées

Nous allons maintenant introduire la fonction de distribution (ou fréquence) des temps de transit $h(t)$. Le développement nous permettant d’exprimer $h(t)$ a été proposé par Zierler (1962., 1965.) et repris par Bassingthwaighte (1966.). Il sous-entend qu’il n’y a pas de recirculation du traceur, et que le traceur a été introduit à l’entrée, à l’instant $t = 0$ sous la forme d’un Dirac $\delta(t)$. La fonction $h(t)$ traduit la proportion de traceur injecté qui sort du système par unité de temps à l’instant t . On peut donc l’exprimer comme le rapport du flux sortant du système sur la quantité de traceur injectée.

$$h(t) = \frac{QC_{out}(t)}{\vartheta_i C_i} \quad (2.19)$$

L’équation 2.19, montre que la fonction $h(t)$ correspond également à la fonction de transfert impulsionnelle normalisée de la boîte noire. La particularité de cette fonction est d’être comprise entre 0 et 1, et d’avoir une intégrale sur l’ensemble des temps égale à 1.

$$0 \leq h(t) \leq 1 \quad \text{et} \quad \int_0^{\infty} h(t)dt = 1 \quad (2.20)$$

En effet, la quantité sortante du système ne peut pas être négative, ni supérieure à la quantité injectée. On a donc :

$$\int_0^{\infty} h(t)dt = Q \int_0^{\infty} \frac{C_{out}(t)}{\vartheta_i C_i} dt = \frac{\vartheta_i C_i}{\vartheta_i C_i} = 1 \quad (2.21)$$

La combinaison des équations 2.18 et 2.19 permet d’écrire :

$$h(t) = \frac{C_{out}(t)}{\int_0^{\infty} C_{out}(t)dt} \quad (2.22)$$

L’introduction de la fonction $h(t)$ permet de définir deux fonctions associées. La fonction $H(t)$ représente la fraction de traceur qui est sortie du système depuis l’instant $t = 0$. C’est donc l’intégrale de 0 à t de $h(t)$.

$$H(t) = \int_0^t h(\tau)d\tau \quad (2.23)$$

La fonction résidu $R(t)$ déjà présentée, représente la fraction de traceur toujours dans le système depuis l’instant $t = 0$.

$$R(t) = 1 - H(t) \quad (2.24)$$

$R(t)$ est donc le complément de $H(t)$ et correspond au type de fonction mesurée en TEP.

Nous l'avons noté plus haut, la fonction $h(t)$ est la fonction de transfert impulsionnelle normalisée du système, la concentration de sortie $C_{out}(t)$ correspondant à une entrée $C_{in}(t)$ quelconque peut donc être calculée par la convolution de $C_{in}(t)$ avec $h(t)$.

$$C_{out}(t) = C_{in}(t) \otimes h(t) = \int_0^t C_{in}(\tau)h(t - \tau)d\tau \quad (2.25)$$

2.2.4.2 Le temps de transit moyen

Le temps de transit moyen d'un traceur qui est totalement évacué du système par la convection peut être exprimé comme l'intégrale du produit $t \cdot h(t)$.

$$\bar{T} = \int_0^{\infty} t \cdot h(t)dt \quad (2.26)$$

Cette expression du temps de transit moyen n'est valide que dans le cas où il n'y a pas de recirculation du traceur dans le système. Cependant, d'autres définitions sont équivalentes. En particulier, il peut être exprimé en fonction de la concentration de sortie C_{out} ,

$$\bar{T} = \frac{\int_0^{\infty} tC_{out}(t)dt}{\int_0^{\infty} C_{out}(t)dt} \quad (2.27)$$

ou encore en fonction du volume de distribution V_d et du débit.

$$\bar{T} = \frac{\vartheta_d}{Q} \quad (2.28)$$

2.2.5 Conclusion

Bien que l'approche de type boîte noire relie le débit à de nombreux paramètres, son évaluation en pratique n'est réalisable que par la connaissance de la quantité de traceur injectée et de la mesure de la concentration en sortie du système, puisque le coefficient d'extraction ou la clairance sont des paramètres difficilement accessibles sans la connaissance précise du milieu.

Cette méthode n'est donc pas idéale en clinique, puisque la collecte d'échantillons sanguins reste un processus délicat et ne permet pas d'enregistrer l'évolution de la concentration de sortie pendant un temps infini. Une extrapolation est donc nécessaire pour obtenir la fin de la courbe et, le plus souvent, sa décroissance est assimilée à une décroissance de type exponentielle. Cela traduit un taux d'évacuation constant η qui est alors défini comme le rapport entre $h(t)$ et $R(t)$.

Ainsi, si cette méthode peut s'avérer fonctionnelle pour l'évaluation du débit à l'échelle du cerveau complet, elle ne l'est pas pour la mesure du débit sanguin cérébral régional, la mesure de la concentration en sortie de la zone observée n'étant pas accessible.

2.3 Approche compartimentale

Dans cette partie, nous allons reprendre les concepts introduits par l'analyse de type boîte noire, en fournissant un modèle de l'intérieur de la boîte. Nous verrons que cela permet d'exprimer la concentration de sortie du système en fonction de la concentration d'entrée et de paramètres physiologiques. Par conséquent, l'utilisation du modèle compartimental pour l'évaluation du débit sanguin ne requiert plus la collecte d'échantillons sanguins veineux et autorise l'évaluation de débits régionaux. Dans la suite de ce chapitre, nous présenterons l'évolution chronologique du modèle compartimental le plus utilisé actuellement (Kety, Renkin-Crone) ainsi que d'autres modèles plus récents, faisant intervenir plus de réalité physiologique (St Lawrence, Goresky, Munk). Bien que ces derniers modèles comportent plus de réalité physiologique, ils partagent tous un point commun avec les modèles compartimentaux adoptant tous l'hypothèse d'une cinétique d'échange du premier ordre entre les deux compartiments.

2.3.1 Le modèle de Kety

Le modèle de Kety est historiquement le premier modèle compartimental permettant l'évaluation du débit sanguin cérébral et a été longuement utilisé en TEP (Kety (1944.); Kety & Schmidt (1948.); Kety (1949.)).

Géométrie et paramètres :

Ce modèle décrit les échanges bidirectionnels d'un compartiment vasculaire avec un unique compartiment tissulaire par une cinétique du premier ordre (Fig.2.3). Les compartiments de ce modèle sont considérés à tout instant comme parfaite-

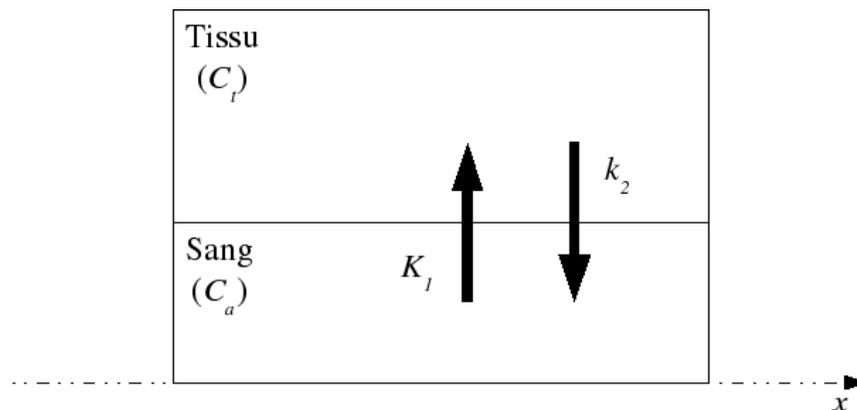


FIG. 2.3 – Modèle de Kety : ce modèle compartimental décrit les flux bidirectionnels en traceur entre le sang (C_a) et le tissu (C_t). Le flux net entrant dans le tissu est égal au flux entrant dans le tissu ($K_1 \cdot C_a$) moins le flux qui en ressort ($k_2 \cdot C_t$).

ment mélangés et la diffusion dans le compartiment vasculaire est totalement négligée. La concentration de chaque compartiment ne dépend donc que du temps.

Les paramètres sont les concentrations en traceur dans le tissu (C_t), dans le sang artériel (C_a), le volume de tissu (ϑ_t) et les constantes d'échanges K_1 et k_2 (Fig.2.3). Le flux de traceur allant du sang vers le tissu est défini par le produit de la constante K_1 et de la concentration sanguine C_a ($K_1 \cdot C_a$), tandis que $k_2 \cdot C_t$ représente le flux allant du tissu vers le sang par rétro-diffusion. La variation de la quantité de traceur dans le tissu au cours du temps s'écrit :

$$\vartheta_t \cdot \frac{dC_t(t)}{dt} = K_1 \cdot C_a(t) - k_2 \cdot C_t(t) \quad (2.29)$$

Cette équation implique qu'à l'équilibre C_a est différent de C_t ce qui est typique d'un équilibre entre phases avec un coefficient de partitionnement. Pour ce modèle, le coefficient de partition λ_d est défini comme le rapport entre la concentration moyenne à l'équilibre dans le système (sans le sang donc \bar{C}_t) et la concentration moyenne à l'équilibre du sang.

$$\lambda_d = \frac{\bar{C}_t(\infty)}{\bar{C}_c(\infty)} \quad (2.30)$$

Le modèle compartimental stipule que la concentration dans le tissu est homogène dans tout le compartiment tissulaire. La concentration moyenne tissulaire et la concentration dans le tissu désignent donc la même quantité. Par conséquent, la résolution de l'équation 2.29 permet d'exprimer la concentration dans le tissu sous la forme d'un produit de convolution entre la concentration sanguine et un terme de décroissance exponentielle. La concentration dans le tissu étant initialement nulle, on a

$$C_t(t) = \frac{K_1}{\vartheta_t} \cdot C_a(t) \otimes e^{(-\frac{k_2}{\vartheta_t} \cdot t)}, \quad (2.31)$$

permettant de déduire la fonction de transfert impulsionnelle normalisée $h(t)$ associé à ce modèle :

$$h(t) = \frac{K_1}{\vartheta_t} e^{(-\frac{k_2}{\vartheta_t} \cdot t)}. \quad (2.32)$$

Nous avons vu dans l'analyse de type boîte noire que la mesure obtenue par TEP correspond à la quantité de traceur présente dans le système, c'est à dire au résidu $R(t)$. Or le traceur présent dans le système est situé dans le sang, mais également dans le tissu. Le volume de sang représentant environ 2% du volume total, Kety néglige la contribution du traceur dans le sang au signal et assimile le résidu à la quantité de traceur présente dans le tissu.

$$R(t) = \vartheta_t C_t(t) \quad (2.33)$$

La concentration tissulaire C_t est donc directement proportionnelle au résidu mesuré par la TEP, tandis que C_a est obtenue en prélevant des échantillons de sang durant la durée de l'examen. L'obtention de ces deux paramètres permet, par l'utilisation d'une régression non linéaire avec l'équation 2.31, d'estimer les valeurs des coefficients d'échange K_1 et k_2 .

2.3.2 Mesure du débit avec le modèle de Kety

Pour relier les coefficients K_1 et k_2 au débit, le modèle est complété par une étude sur les flux entrant et sortant du compartiment vasculaire. Pour cela, le problème est légèrement modifié, puisque désormais le compartiment vasculaire est appréhendé dans son ensemble, c'est à dire qu'il part de l'artériole et rejoint une veinule. Le modèle adopte donc comme paramètres, les concentrations artérielle (C_a), veineuse (C_v) et tissulaire (C_t), mais également les flux de traceur entrant dans le vaisseau (J_a), sortant du vaisseau par convection (J_v) et par diffusion (J_t) (Fig.2.4). Le système est considéré comme indéformable, le principe

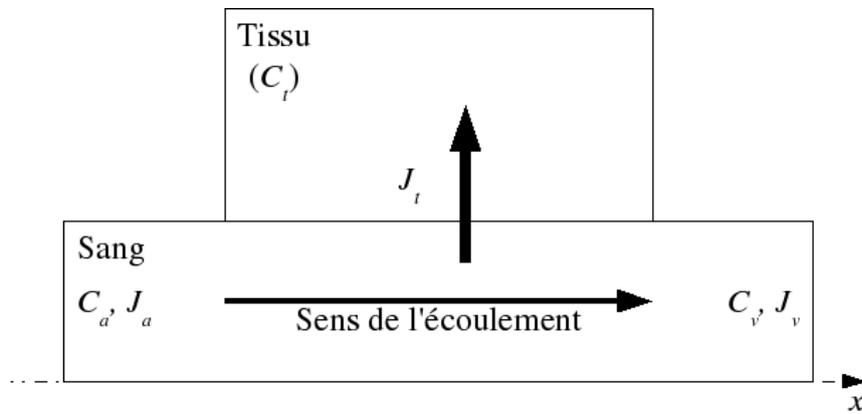


FIG. 2.4 – Ecoulement du traceur le long d'un capillaire. C_a et C_v sont les concentrations artérielle et veineuse, C_t étant la concentration dans le tissu. Le flux de traceur sortant J_v est égal au flux de traceur entrant J_a moins le flux diffusif J_t .

de conservation de la masse permet d'écrire pour le compartiment vasculaire que la somme des flux entrant et sortant est nulle et d'exprimer le flux allant dans le tissu par l'équation suivante :

$$J_t = J_a - J_v \quad (2.34)$$

Le flux artériel est égal au produit du débit par la concentration artérielle. De même, le flux veineux est le produit du débit par la concentration veineuse. Le flux diffusif peut donc s'écrire :

$$J_t = \vartheta_t \cdot \frac{dC_t}{dt} = J_a - J_v = Q \cdot (C_a - C_v) \quad (2.35)$$

Nous avons vu précédemment que le coefficient d'extraction est égal au flux diffusif de traceur divisé par le flux convectif entrant (Eq. 2.7 p.12).

$$E = \frac{C_a - C_v}{C_a} \quad (2.36)$$

L'utilisation de ce coefficient dans l'équation 2.35 donne :

$$J_t = Q \cdot E \cdot C_a \quad (2.37)$$

Le débit est contenu dans l'expression du flux diffusif de traceur. Pour relier cette expression du flux à celle définie précédemment par $K_1 \cdot C_a$, il faut envisager une petite section dx du modèle précédent comme le montre la figure 2.5.

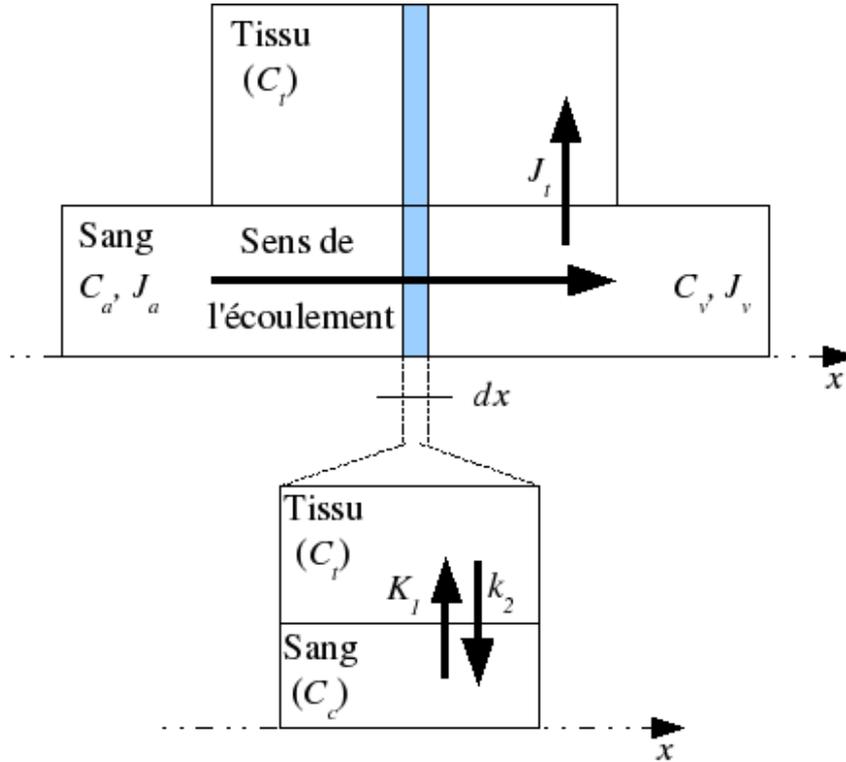


FIG. 2.5 – Positionnement du modèle de Kety par rapport au modèle tenant compte du gradient longitudinal de concentration dans le compartiment vasculaire. La concentration C_c est ici la concentration du canal dans la petite section.

La concentration dans le canal C_c varie le long du canal de C_a à C_v . Cependant pour cette petite section, la concentration dans le compartiment vasculaire peut être envisagée comme constante. La variation de concentration dans le tissu y est donc également décrite par :

$$\vartheta_t \cdot \frac{dC_t(t)}{dt} = K_1 \cdot C_c(t) - k_2 \cdot C_t(t) \quad (2.38)$$

Cette équation est valable à tout instant. Or, dans ce modèle, K_1 et k_2 sont considérées comme indépendantes du temps. Elles peuvent donc être évaluées à des instants particuliers tels que l'instant initial ($t = 0$) et à l'équilibre ($t = \infty$). A $t = 0$, la concentration dans le tissu est nulle :

$$\vartheta_t \cdot \frac{dC_t(t)}{dt} = K_1 \cdot C_c(t) \quad (2.39)$$

Approche compartimentale

L'utilisation des équations 2.35 et 2.37 donne l'expression suivante du flux de traceur diffusif :

$$J_t = \vartheta_t \cdot \frac{dC_t}{dt} = Q \cdot E \cdot C_a \quad (2.40)$$

Kety introduit alors l'hypothèse qu'il existe une séparation d'échelle entre le temps de diffusion et le temps de convection. Le temps de convection étant bien plus petit que le temps de diffusion, la concentration dans le canal à $t = 0$ peut être prise égale à la concentration artérielle C_a . Ainsi, la constante d'échange K_1 peut être identifiée comme étant égale au produit $Q \cdot E$.

$$K_1 = Q \cdot E \quad (2.41)$$

Pour déterminer k_2 , on se place à l'équilibre, c'est à dire lorsque t tend vers l'infini. A l'équilibre, $\frac{dC_t(t)}{dt} = 0$, on a donc d'après la relation 2.38 l'égalité suivante :

$$K_1 \cdot C_c(\infty) = k_2 \cdot C_t(\infty) \quad (2.42)$$

Ce qui donne un coefficient d'échange k_2 égal à :

$$k_2 = K_1 \cdot \frac{C_c(\infty)}{C_t(\infty)} = Q \cdot E \cdot \frac{C_c(\infty)}{C_t(\infty)} \quad (2.43)$$

Si l'on remplace le rapport des concentrations par le coefficient de partition λ_d défini par l'équation 2.10 dans l'équation 2.43, on obtient :

$$k_2 = \frac{Q \cdot E}{\lambda_d} \quad (2.44)$$

Ainsi, l'équation 2.31 régissant l'évolution de la concentration dans le tissu, définie par le modèle de Kety, peut être réécrite sous la forme suivante :

$$C_t(t) = \frac{Q \cdot E}{\vartheta_t} \cdot C_a(t) \otimes e^{(-\frac{Q \cdot E}{\lambda_d \vartheta_t} \cdot t)} \quad (2.45)$$

Dans la relation 2.45, les paramètres qui régissent l'évolution de la concentration dans le tissu sont la concentration artérielle, le coefficient d'extraction et le coefficient de partition. D'après les relations 2.45 et 2.25, la fonction de transfert impulsionnelle normalisée du modèle de Kety est donc :

$$h(t) = e^{-\frac{Q \cdot E}{\lambda_d \vartheta_t} t} \quad (2.46)$$

Pour déterminer la valeur du coefficient d'extraction (E), la collecte d'échantillons de sang reste nécessaire pour évaluer la concentration veineuse (C_v). Afin de s'en affranchir, Renkin (1955., 1959.) et Crone (1963.) ont proposé une expression de ce coefficient. La démarche utilisée est présentée dans la section suivante.

2.3.3 Le modèle de Renkin-Crone

Afin d'exprimer le coefficient d'extraction en fonction de paramètres physiologiques et de s'affranchir de la collecte d'échantillons de sang au cours de l'examen, Renkin (1955., 1959.) et Crone (1963.) ont modélisé les échanges entre un capillaire et le tissu prenant en compte les variations longitudinales de la concentration dans le capillaire (contrairement au modèle de Kety).

Paramètres et géométrie du problème : le cylindre de Krogh.

A. Krogh étudiait la diffusion de l'oxygène dans les muscles. Cela l'a conduit à s'intéresser à la micro-vascularisation de ces organes et à émettre l'hypothèse que chaque capillaire irrigue un cylindre de tissu qui lui est propre. En d'autres termes, cela signifie que chaque ensemble capillaire+tissu est isolé et n'a pas d'échange avec ses voisins. Compte tenu de l'arrangement de la micro-circulation dans les muscles (Fig.2.6), cette hypothèse peut sembler acceptable. C'est pour-

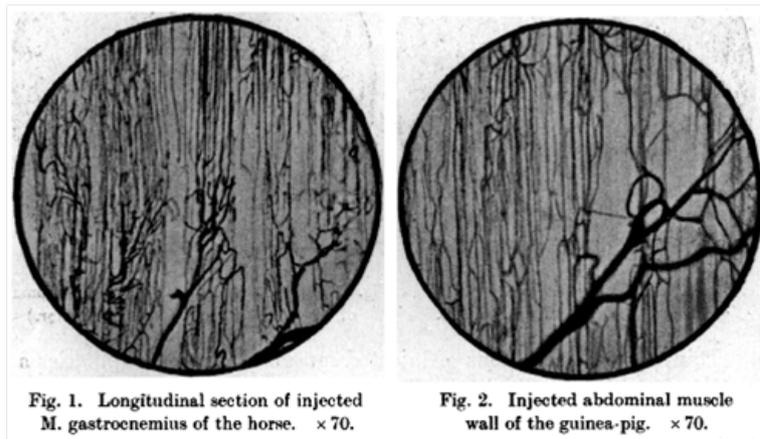


FIG. 2.6 – A. Krogh. The Journal of Physiology, 1919.

quoi Krogh a proposé de modéliser cet ensemble par deux cylindres coaxiaux de longueur L . Le cylindre central représente le capillaire, tandis que le cylindre extérieur représente son enveloppe de tissu. Dans cette géométrie, très proche de la géométrie du modèle compartimental proposé par Kety, l'écoulement dans le capillaire est permanent et indépendant de l'espace et sa vitesse imposée est V_0 . Le transport du traceur se fait par convection dans le capillaire et par diffusion dans le tissu. Pour ce modèle, l'hypothèse simplificatrice concernant l'absence de gradient dans les deux compartiments est relâchée pour le compartiment sanguin (en partie, puisque seul le gradient longitudinal est pris en compte) mais demeure pour le compartiment tissulaire. Par conséquent, la concentration dans le capillaire $C_c(x, t)$ dépend maintenant du temps et de la position en x tandis que la concentration dans le tissu $C_t(t)$ n'est dépendante que du temps.

Expression du coefficient d'extraction.

Pour déterminer l'expression du coefficient d'extraction, une étude stationnaire d'une tranche radiale d'épaisseur dx située à la position x sur l'axe longitudinal est réalisée (Fig.2.7). La conservation de la masse sur cette tranche permet d'écrire

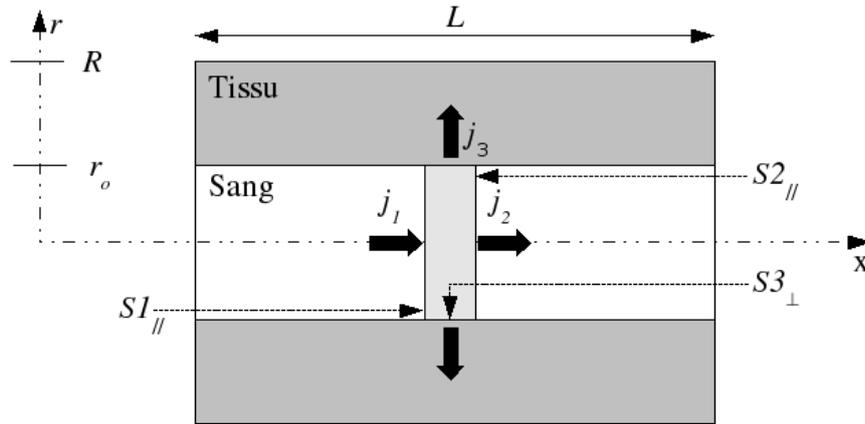


FIG. 2.7 – Bilan des flux.

l'égalité suivante :

$$\int_{S1_{//}} j_1 dS + \int_{S2_{//}} j_2 dS + \int_{S3_{\perp}} j_3 dS = 0 \quad (2.47)$$

avec :

$$j_1(x) = V_0 C_c(x), \quad (2.48)$$

$$j_2(x) = -V_0 C_c(x + dx) \quad (2.49)$$

Ici, j_1 et j_2 sont les densités surfaciques de flux de traceur entrant et sortant par convection de la tranche tandis que j_3 est la densité surfacique de flux diffusif. La loi de Fick définit le flux diffusif comme étant le produit du coefficient de diffusion par le gradient de la concentration :

$$j_3(x) = -D \frac{\partial C_c}{\partial r} \Big|_{r=r_o}. \quad (2.50)$$

Cependant dans la littérature (Renkin (1955., 1959.); Crone (1963.)), à la définition de ce flux est préférée l'expression suivante :

$$j_3(x) = -P \cdot (C_c(x) - C_t) \quad (2.51)$$

où P est appelé "coefficient de perméabilité"³. Ceci constitue une simplification de la loi de Fick. En effet, si la paroi se comporte comme une membrane d'épaisseur

³Ce coefficient P qui est homogène à une vitesse est abusivement appelé "perméabilité" dans la littérature mais ne correspond pas à la perméabilité intrinsèque d'un milieu poreux (dont la dimension est en m^2). Il représente plutôt un coefficient d'échange.

e , que les concentrations sont faibles, alors on peut considérer que l'évolution de la concentration dans la membrane est linéaire et que le gradient peut être linéarisé :

$$j_3(x) = -D \frac{\partial C_c}{\partial r} \Big|_{r=r_o} = -D \frac{C_c(x) - C_t}{e}. \quad (2.52)$$

Dans ce cas, P est égal au rapport entre le coefficient de diffusion et l'épaisseur de la membrane.

Les flux étant maintenant définis, la vitesse V_0 étant invariante selon r , le bilan devient

$$Q \frac{\partial C_t}{\partial x} = -\frac{PS}{L} (C_c - C_t). \quad (2.53)$$

où S représente la surface d'échange entre le sang et le tissu. Après un changement de variable approprié, $x^* = \frac{x}{L}$, $dx^* = \frac{dx}{L}$, et en utilisant la condition d'entrée $C_c(x=0) = C_a$, la solution sans second membre (instant initial, $t=0$) de cette équation différentielle est :

$$C_c(x^*) = C_a e^{-\frac{PS}{Q} x^*} \quad (2.54)$$

Maintenant, si l'on s'intéresse à la résolution dans le tissu, nous avons vu avec l'équation 2.40 que l'évolution de la concentration dans le tissu dépend de la concentration en entrée, du débit et du coefficient d'extraction. Si dans cette expression, on remplace le coefficient d'extraction par sa définition (Eq. 2.36) on obtient :

$$\vartheta_t \cdot \frac{dC_t}{dt} = Q(C_c(0) - C_c(L)) \quad (2.55)$$

Cette équation signifie que la variation de la concentration tissulaire au cours du temps correspond à la différence entre la concentration d'entrée et de sortie du capillaire. A partir de la définition de E et de l'équation 2.54

$$E = \frac{C_a - C_v}{C_a} = \frac{C_a - C_a \cdot e^{-\frac{PS}{Q}}}{C_a} \quad (2.56)$$

il est possible d'exprimer le coefficient d'extraction pour la géométrie de Krogh par la relation suivante.

$$E = 1 - e^{-\frac{P \cdot S}{Q}} \quad (2.57)$$

Cette dernière équation est appelée expression de Renkin-Crone. Lorsqu'elle est ré-injectée dans l'équation 2.45, on obtient la relation principale du modèle de Renkin-Crone,

$$C_t(t) = \frac{Q \cdot (1 - e^{-\frac{P \cdot S}{Q}})}{\vartheta_t} \cdot C_a(t) \otimes e^{(-\frac{Q \cdot (1 - e^{-\frac{P \cdot S}{Q}})}{\lambda_d \vartheta_t} \cdot t)}, \quad (2.58)$$

utilisée pour évaluer le débit puisque, comme le modèle de Kety, il néglige la contribution du traceur dans le sang au signal enregistré par le tomographe et assimile le résidu à la quantité de traceur présente dans le tissu :

$$R(t) = \vartheta_t C_t(t). \quad (2.59)$$

Mesure du débit.

Le modèle de Renkin-Crone permet donc d'exprimer la concentration dans le tissu en fonction du débit, de la concentration artérielle, de la surface d'échange et du coefficient de perméabilité. Les deux derniers paramètres sont des données physiologiques quantifiables, au moins à l'échelle globale⁴, et la concentration artérielle est imposée lors de l'examen. Ainsi, l'évaluation du débit peut être réalisée en ajustant les données expérimentales avec le modèle de Kety, sans avoir recours à la collecte d'échantillons sanguins veineux.

2.3.4 Limitations des modèles de Kety et de Renkin-Crone

L'introduction du coefficient d'extraction dans l'expression de la concentration tissulaire pose un certain nombre de problèmes. En effet, le débit sanguin cérébral est désormais couplé avec E et il est impossible d'obtenir une mesure du débit sans la connaissance de ce paramètre (St. Lawrence & Lee (1998.a,.)). Dans le modèle de Renkin-Crone, ce paramètre dépend de la perméabilité de la membrane dont la mesure, effectuée le plus souvent à l'échelle macroscopique et discutée dans la revue de Michel & Curry (1999.), pose problème. En supposant ces paramètres constants, les valeurs de débit mesurées expérimentalement diminuent lorsque la durée d'acquisition augmente (Larson *et al.* (1987.); St. Lawrence & Lee (1998.b)). Selon St. Lawrence, ce phénomène est dû à la contribution au signal du traceur situé dans le compartiment vasculaire qui est totalement négligée dans le modèle de Renkin-Crone. Le volume de sang représentant environ 2% du volume total, l'erreur engendrée peut paraître faible. Cependant, pour certains régimes, l'erreur peut devenir non négligeable. En particulier, dans le cas d'un temps de transit faible devant le temps de diffusion, la concentration sanguine évolue peu entre l'entrée et la sortie, et le réseau vasculaire contient une proportion importante de la quantité de traceur injecté. Pour pallier le manque d'information dans les modèles compartimentaux sur la contribution au signal de la phase sanguine, d'autres modèles ont été proposés comme le modèle d'homogénéité tissulaire (St. Lawrence & Lee (1998.a,.)).

⁴Les paramètres physiologiques sont déterminés par la comparaison des résultats obtenus avec deux traceurs, l'un étant diffusif et l'autre confiné à la phase sang ($E = 0$). Le débit étant identique pour les deux expériences, cela permet de déterminer le coefficient d'extraction E puis le couple PS . Dans ce cas, les valeurs du couple PS sont évaluées à l'échelle de l'organe dans son ensemble. Différentes valeurs de ce couple existent dans la littérature, les travaux de St. Lawrence & Lee (1998.b) et de Eichling *et al.* (1974.) proposent respectivement une valeur de 150 $ml/min/100g$ et de 138 $ml/min/100g$.

2.3.5 Modèle d'homogénéité tissulaire (*Tissue homogeneity model*)

Ce modèle introduit dans la littérature par Johnson & Wilson (1966.) utilise comme les précédents deux compartiments séparés par la barrière hémato-encéphalique pour modéliser le cerveau dans son ensemble. A la différence du modèle de Kety, la concentration en traceur dans le compartiment vasculaire $C_c(x, t)$ est également dépendante de la position longitudinale dans le capillaire. Le diamètre du capillaire étant petit, le gradient de concentration radial est négligé. Dans le compartiment tissulaire, la concentration $C_t(t)$ est considérée comme homogène (compartiment parfaitement mélangé) et ne dépend que du temps. La figure 2.8 présente la géométrie et les paramètres du problème.

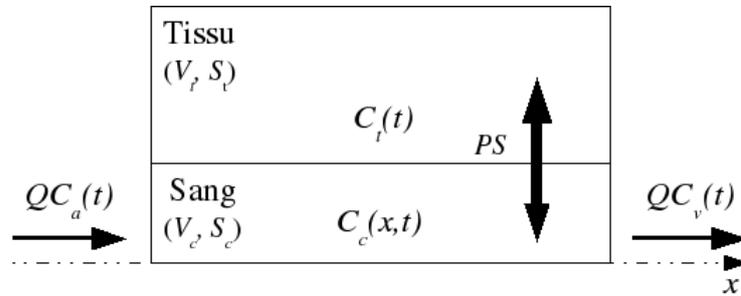


FIG. 2.8 – Modèle d'homogénéité tissulaire : Composé d'un compartiment vasculaire et d'un compartiment tissulaire, les paramètres de ce modèle sont la longueur L du capillaire, les surfaces des sections (S_t et S_c), les volumes (V_t et V_c) et les concentrations ($C_t(t)$ et $C_c(x, t)$) de chaque compartiment. Enfin, les échanges entre les deux compartiments sont caractérisés par le produit perméabilité-surface PS .

A partir d'un bilan de masse sur chacun des deux compartiments, il est possible de définir les équations qui décrivent l'évolution de la concentration dans l'ensemble capillaire+tissu.

Dans le capillaire :

$$S_c \frac{\partial C_c(x, t)}{\partial t} = -Q \frac{\partial C_c(x, t)}{\partial x} - \frac{PS}{L} [C_c(x, t) - C_t(t)]. \quad (2.60)$$

Dans le tissu :

$$S_t \frac{\partial C_t(t)}{\partial t} = \frac{PS}{L^2} \int_0^L [C_c(x, t) - C_t(t)]. \quad (2.61)$$

Pour résoudre ces équations, les conditions limites suivantes sont utilisées :

$$C_c(x, t = 0) = C_t(t) = 0 \quad (2.62)$$

$$C_c(x = 0, t > 0) = C_0 \delta(t) \quad (2.63)$$

où δ correspond à la fonction Dirac. Le système défini par les équations 2.60 et 2.61 n'a de solution analytique que dans le domaine de Laplace comme le

montrent St. Lawrence & Lee (1998.a). Cependant, la concentration dans le compartiment tissulaire change lentement devant celle du compartiment capillaire. Cette différence d'échelle de temps est suffisante pour estimer que, pendant la variation de la concentration dans le capillaire, la concentration dans le tissu est à l'équilibre (Lassen & Perl (1979.)). La traduction mathématique de cet état quasi-statique est de considérer que pendant le pas de temps Δt , $C_c(t)$ est constant. Ainsi l'expression de $C_c(t)$ devient discrète et s'exprime de la manière suivante :

$$C_c(t) = \sum_{j=0}^{n-1} \Delta C_c(j\Delta t)u(t - j\Delta t) \quad (2.64)$$

où $\Delta C_c(j\Delta t)$ correspond au saut discret de la concentration à l'instant $j\Delta t$ et u est la fonction de temps unité. L'utilisation de cette expression de $C_c(t)$ dans les équations 2.60 et 2.61 permet d'aboutir à une solution. La solution de ce modèle, nommé *Adiabatic homogeneity model* dans la littérature, est proposée par St. Lawrence & Lee (1998.a). Elle permet d'exprimer après simplification, la concentration mesurée en TEP (C_{TEP}) comme étant :

$$C_{TEP} = \frac{\vartheta_c \cdot C_a(t)}{\vartheta_{tot}} + \frac{EQ}{\vartheta_{tot}} \cdot \left(C_a(t) \otimes e^{-\frac{k_{adb}}{\vartheta_t} \cdot t} \right) \quad (2.65)$$

avec $k_{adb} = E.Q$ le coefficient d'échange du modèle *Adiabatic*, ϑ_c et ϑ_t les volumes de la phase sang et de la phase tissu. Cette solution tient donc compte de la contribution de la phase sanguine au signal. Cependant elle utilise toujours comme paramètres le produit PS , le coefficient d'extraction E et nécessite l'évaluation des volumes de distributions. Or, nous l'avons évoqué précédemment, ces paramètres sont évalués à l'échelle macroscopique et demeurent difficilement accessibles.

Validation de l'estimation du débit avec la solution de St Lawrence.

Pour vérifier la validité du modèle d'homogénéité tissulaire, St. Lawrence & Lee (1998.a) ont comparé les résultats obtenus par l'inversion de l'équation 2.65 (dont trois paramètres ont été ajustés pour que la concentration définie par cette équation corresponde à celle mesurée en TEP) avec le débit obtenu par une méthode de référence nécessitant le sacrifice de l'animal (méthode de Heymann *et al.* (1977.)). Cette méthode de référence permet d'obtenir le débit à partir du comptage de micro-sphères radioactives non diffusives directement injectées dans l'artère fémorale. Le graphique 2.9 compare le débit sanguin cérébral estimé par ce modèle avec le débit de référence (méthode de Heymann) chez les lapins. Ce résultat issu des travaux de St. Lawrence & Lee (1998.b) montre clairement que le modèle sous estime les débits supérieurs à $60 \text{ mL} \cdot 100\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ puisque les valeurs du débit estimé par rapport au débit réel se trouvent sous la droite identité. La cause de cette sous-estimation est imputée à l'extraction limitée de l'eau radio-marquée dans le tissu pour les écoulements "rapides".

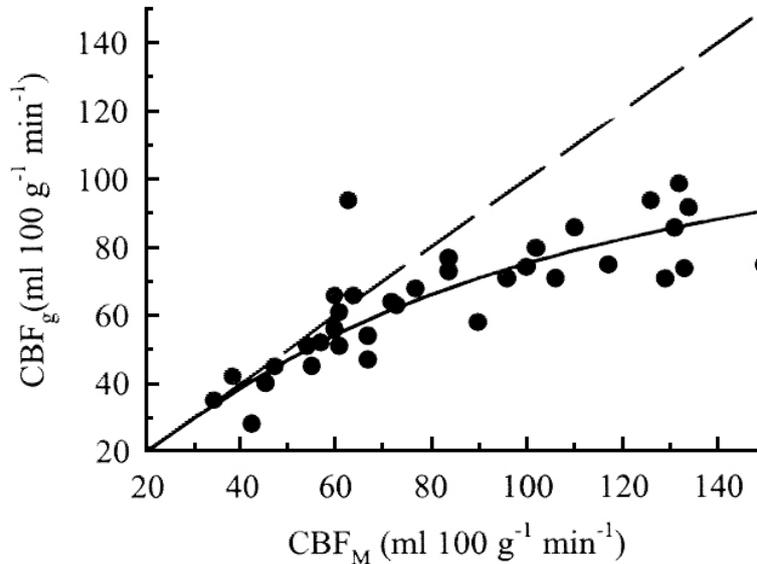


FIG. 2.9 – Comparaison du débit sanguin cérébral estimé par le modèle d'homogénéité tissulaire adiabatique, CBF_g avec les valeurs réelles du débit, CBF_M . Les points donnent les 36 valeurs obtenues et la courbe pleine représente la régression. La ligne discontinue est la droite identité. Cette figure provient des travaux de St. Lawrence & Lee (1998.b)

Conclusion.

Ce modèle propose une expression de la concentration qui tient compte de la contribution du réseau vasculaire au signal mesurée en TEP. Cependant, il ne résout pas les problèmes d'obtention des coefficients physiologiques. Il permet de diminuer la baisse du débit mesuré expérimentalement lorsque la durée d'acquisition augmente, sans pour autant totalement l'éliminer. Néanmoins, ce modèle permet de mettre en évidence la faiblesse des modèles compartimentaux à évaluer le débit sur une large gamme et démontre, que, pour mesurer le débit sanguin cérébral sur toute la gamme physiologique de manière précise, le modèle compartimental doit être abandonné au profit de modèles plus proches de la réalité physiologique. Ces modèles sont regroupés sous la dénomination de "modèles à paramètres distribués" (*Distributed-parameter models*). Cependant, bien que plus complets, ils reprennent en grande partie les hypothèses des modèles compartimentaux (Kety, Renkin-Crone) mais cette fois, tiennent compte des gradients de concentration dans le tissu. Dans la suite, nous expliciterons deux de ces modèles : le modèle de Goresky *et al.* (1970.) et le modèle microvasculaire (Munk *et al.* (2003.a,.)).

2.3.6 Le modèle de Goresky

Dans ce modèle, le seul mode de transport du traceur le long du capillaire est la convection. On suppose que le capillaire appartient à un organe dont la

densité capillaire est importante et qu'il y a un écoulement dans chaque capillaire : l'organe est donc bien irrigué. Par conséquent, la distance moyenne d'un capillaire à un autre est suffisamment petite pour que le temps d'équilibre de la concentration dans le tissu soit négligeable. En d'autres termes, la concentration en traceur dans le compartiment tissulaire est instantanément uniforme dans la direction perpendiculaire au sens de l'écoulement. C'est pourquoi le gradient de concentration radiale du compartiment tissulaire est négligé. L'ensemble de ces hypothèses implique selon Goresky *et al.* (1970.) que le modèle n'est valable que pour des organes bien irrigués et par conséquent ne peut être appliqué à la peau ou aux muscles striés.

Définition des paramètres du modèle.

Soit un capillaire de longueur L séparé de son enveloppe de tissu par une barrière perméable de "perméabilité" P . A partir de la concentration dans le capillaire $C_c(x, t)$, de la concentration dans le tissu $C_t(x, t)$, des volumes de chaque compartiment ϑ_c et ϑ_t , de la vitesse V_0 du sang dans le capillaire et du volume de distribution V_d , il est possible d'écrire une équation différentielle (Eq. 2.66) décrivant l'évolution des concentrations.

Mise en équation :

$$\vartheta_c \cdot \frac{\partial C_c(x, t)}{\partial t} + V_0 \frac{\partial C_c(x, t)}{\partial x} + \vartheta_t \cdot \frac{\partial C_t(x, t)}{\partial t} = 0 \quad (2.66)$$

Pour modéliser la cinétique d'échange du premier ordre, le modèle utilise deux constantes d'échange K_1 pour le flux sortant et k_2 pour le flux entrant dans le capillaire, permettant d'écrire

$$\vartheta_t \frac{\partial C_t(x, t)}{\partial t} = K_1 C_c(x, t) - k_2 C_t(x, t) \quad (2.67)$$

ou encore en utilisant le coefficient de partition :

$$\vartheta_t \frac{\partial C_t(x, t)}{\partial t} = K_1 C_c(x, t) - \frac{K_1}{\lambda_d} C_t(x, t) \quad (2.68)$$

Ces équations sont réécrites sous la forme suivante :

$$\frac{\partial C_c(x, t)}{\partial t} + V_0 \frac{\partial C_c(x, t)}{\partial x} + \frac{\vartheta_t}{\vartheta_c} \frac{\partial C_t(x, t)}{\partial t} = 0 \quad (2.69)$$

$$\frac{K_1}{\vartheta_c} C_c(x, t) - \frac{k_2}{\vartheta_c} C_t(x, t) - \frac{\vartheta_t}{\vartheta_c} \frac{\partial C_t(x, t)}{\partial t} = 0 \quad (2.70)$$

dont la somme permet de ramener le problème à une unique équation :

$$\frac{\partial C_c(x, t)}{\partial t} + V_0 \frac{\partial C_c(x, t)}{\partial x} + \frac{K_1}{\vartheta_c} C_c(x, t) - \frac{k_2}{\vartheta_c} C_t(x, t) = 0 \quad (2.71)$$

Afin de faire disparaître la concentration tissulaire, cette équation est dérivée par rapport au temps et la dérivée temporelle de la concentration tissulaire est remplacée par celle obtenue à l'équation 2.67.

$$\frac{\partial^2 C_c(x, t)}{\partial t^2} + V_0 \frac{\partial^2 C_c(x, t)}{\partial x \partial t} + \frac{1}{\vartheta_t} (K_1 \frac{\vartheta_t}{\vartheta_c} + k_2) \frac{\partial C_c(x, t)}{\partial t} + \frac{k_2}{\vartheta_t} V_0 \frac{\partial C_c(x, t)}{\partial x} = 0 \quad (2.72)$$

Pour obtenir la solution de cette équation, l'équation est réécrite dans le domaine de Laplace et une discussion a lieu sur les ordres de grandeurs des coefficients, K_1 et k_2 .

$$C_c(x, s) = C_c(0, s) e^{-\frac{sx}{V_0} \frac{s\vartheta_t + k_2 + K_1 \frac{\vartheta_t}{\vartheta_c}}{s\vartheta_t + k_2}} \quad (2.73)$$

Dans le cas où $K_1 = k_2 = 0$, cas d'un traceur non diffusif, l'équation devient

$$C_c(x, s) = C_c(0, s) e^{-\frac{sx}{V_0}} \quad (2.74)$$

dont la solution temporelle est

$$C_c(x, t) = C_c(0, t) \delta(t - \frac{x}{V_0}) \quad (2.75)$$

ce qui décrit un écoulement le long du capillaire à la vitesse V_0 et une sortie à l'instant $T = \frac{L}{V_0} = \tau$ appelé temps de transit du capillaire.

Dans le cas où K_1 est fini et k_2 tend vers 0, c'est à dire lorsque le traceur ayant diffusé dans le tissu ne retourne pas dans le capillaire⁵ l'équation dans le domaine de Laplace se simplifie de la manière suivante :

$$C_c(x, s) = C_c(0, s) e^{-\frac{sx}{V_0} (1 + \frac{K_1}{s\vartheta_c})} \quad (2.76)$$

La solution temporelle devient :

$$C_c(x, t) = C_c(0, t) e^{-\frac{K_1 x}{V_0 \vartheta_c}} \delta(t - \frac{x}{V_0}) \quad (2.77)$$

En particulier à la sortie ($x = L$), on a

$$C_c(L, t) = C_c(0, t) e^{-\frac{K_1 L}{\vartheta_c}} \delta(t - T) \quad (2.78)$$

Si maintenant on exprime le coefficient K_1 en fonction du produit PS en utilisant la relation de Renkin-Crone,

$$K_1 = Q \cdot E = Q \cdot (1 - e^{-\frac{PS}{Q}}) \quad (2.79)$$

⁵ Ce cas s'applique uniquement aux traceurs pour lesquels des modes de transport actifs différents sont mis en jeu sur les faces basales et apicales des cellules de la membrane. Cependant, en général les traceurs utilisés ne mettent pas en jeu ces modes de transport. Et en particulier dans le cas de l'eau radio marquée, il n'y a pas de transport actif du traceur.

et comme pour ce cas précis, l'extraction E tend vers zéro, on a :

$$K_1 = Q \cdot E \approx Q \cdot \frac{PS}{Q} = PS \quad (2.80)$$

On retrouve pour ce modèle avec la notation utilisant le coefficient PS pour une entrée de type Dirac

$$C_c(L, t) = C_c(0, t) e^{-\frac{PS}{Q} \delta(t - T)} \quad (2.81)$$

l'expression de la concentration sanguine en sortie du capillaire proposée par Renkin et Crone (Eq. 2.54) avec un décalage du au temps de convection.

Nous ne traiterons pas ici les deux autres cas qui sont le cas où K_1 et k_2 tendent vers l'infini, et lorsqu'ils sont tous les deux finis, le premier n'étant pas réaliste et le dernier n'ayant pas de solution analytique à moins d'émettre d'autres hypothèses simplificatrices (St. Lawrence & Lee (1998. a)).

Conclusion.

Ce modèle est donc plus complet que les modèles précédents, cependant, n'ayant pas de solution analytique en dehors des cas particuliers présentés, il n'est pas d'un point de vue clinique d'un grand intérêt. De plus il n'apporte pas d'indication pour l'évaluation du coefficient K_1 ou du produit PS . Cependant, en nous appuyant sur les travaux de Goresky *et al.* (1970.), il semble que les réponses obtenues sur différents organes se situent entre les cas limites présentés ici.

2.3.7 Le modèle microvasculaire (O.L. Munk).

Les travaux de Munk *et al.* (2003. a.,) démontrent la faible capacité des modèles précédents à déterminer le débit et proposent un nouveau modèle.

2.3.7.1 Démonstration de la limite des modèles compartimentaux

Nous reprendrons ici la démarche permettant de montrer que les modèles compartimentaux standards aboutissent à des incohérences lorsque l'on tient compte de la contribution au signal de la quantité de traceur présente dans les capillaires. En effet, dans le modèle de Kety puis de Renkin-Crone, cette contribution avait été négligée. Or la concentration enregistrée en TEP ($C_{TEP}(t)$) est pilotée par la conservation de la masse dans le système.

$$\vartheta_{tot} C_{TEP}(t) = \vartheta_t C_t(t) + \vartheta_c C_c(t) = \vartheta_t C_t(t) + \vartheta_c \alpha C_i(t) \quad (2.82)$$

Cette équation de conservation de la masse met en oeuvre la concentration d'injection $C_i(t)$. Le traceur injecté avec la concentration $C_i(t)$ se dilue dans le sang et donne une concentration sanguine $C_c(t)$ proportionnelle à la concentration d'injection : $C_c(t) = \alpha C_i(t)$. ϑ_{tot} , ϑ_t et ϑ_c sont respectivement les volumes, total, tissulaire et capillaire tandis que $C_i(t)$ est la concentration tissulaire. Nous avons

vu, que dans le modèle compartimental, la concentration tissulaire peut être exprimée en fonction d'un produit de convolution de la concentration d'injection et de la fonction de distribution des temps de transit $h(t) = \frac{K_1}{\vartheta_t} e^{-\frac{k_2}{\vartheta_t} t}$ (Eq. 2.32). L'équation 2.82 peut donc s'écrire de la manière suivante :

$$\vartheta_{tot} C_{TEP}(t) = K_1 C_i(t) \otimes e^{-\frac{k_2}{\vartheta_t} t} + \vartheta_c \alpha C_i(t) \quad (2.83)$$

D'autre part, si l'on utilise la loi de Fick, on peut également définir la dérivée temporelle de la concentration dans le système. L'écoulement étant stationnaire, le système indéformable et isolé, la variation de la quantité de traceur du système est égale à la différence des flux de traceur entrant et sortant.

$$\vartheta_{tot} \frac{\partial C_{TEP}(t)}{\partial t} = Q C_i(t) - Q C_{Out}(t) \quad (2.84)$$

Si l'on s'intéresse aux premiers instants du processus, c'est à dire pour un instant t petit devant le temps de transit moyen \bar{T} , et permettant de négliger le retour du traceur du tissu vers le capillaire ($t \ll \vartheta_t/k_2$ et donc $e^{-\frac{k_2}{\vartheta_t}(t-\tau)} \simeq 1$), les équations 2.84 et 2.83 se réduisent au système suivant :

$$\vartheta_{tot} \frac{\partial C_{TEP}(t)}{\partial t} = Q C_i(t) \quad (2.85)$$

$$\vartheta_{tot} C_{TEP}(t) = \int_0^t K_1 C_i(\tau) d\tau + \vartheta_c \alpha C_i(t) \quad (2.86)$$

En combinant l'intégration de l'équation 2.85 avec l'équation 2.86 on obtient l'égalité suivante :

$$Q \int_0^t C_i(\tau) d\tau = \int_0^t K_1 C_i(\tau) d\tau + \vartheta_c \alpha C_i(t) \quad (2.87)$$

Par conséquent, si l'on considère K_1 comme une constante indépendante du temps, le ré-arrangement de l'équation 2.87 démontre l'incohérence de ce modèle

$$\frac{\vartheta_c \alpha}{Q - K_1} = \frac{\int_0^t C_i(\tau) d\tau}{C_i(t)} \quad (2.88)$$

puisque le terme de droite de l'équation 2.88 dépend du temps alors que celui de gauche doit en être indépendant.

2.3.7.2 Le modèle microvasculaire

Pour remédier à ce problème, dans le modèle microvasculaire la variation de la concentration dans le tissu est décrite par l'équation suivante :

$$\vartheta_t \frac{\partial C_t(t)}{\partial t} = P S \overline{C_c}(t) - (P' S + Q') C_t(t) \quad (2.89)$$

où $\overline{C_c}(t)$ est la moyenne spatiale de la concentration vasculaire, PS est le coefficient perméabilité-surface déjà présent dans les autres modèles qui caractérise

Approche compartimentale

l'échange du capillaire vers le tissu, tandis que $P'S$ caractérise de la même manière l'échange du tissu vers le sang, son introduction autorisant un déséquilibre du transport au niveau de la membrane. De même, le terme Q' permet de prendre en compte un flux sortant du tissu vers une zone non vasculaire située en dehors de la zone d'intérêt. ϑ_t et $C_t(t)$ sont le volume et la concentration tissulaires et ϑ_{tot} est le volume de la région d'intérêt. Il est alors possible d'identifier k_2^* tel que :

$$k_2^* = (P'S + Q') \quad (2.90)$$

$$K_1^* = PS \quad (2.91)$$

et d'écrire à la place de l'équation 2.83 l'équation suivante :

$$\vartheta_{tot} C_{TEP}(t) = PS \int_0^t \overline{C}_c(\tau) e^{-\frac{k_2^*}{\vartheta_t}(t-\tau)} d\tau + \vartheta_c \overline{C}_c(t) \quad (2.92)$$

La résolution de cette équation différentielle nécessite la connaissance de la moyenne spatiale de la concentration vasculaire.

Evaluation de la moyenne spatiale de la concentration vasculaire, \overline{C}_c .

Pour déterminer \overline{C}_c , nous allons utiliser l'hypothèse qu'il n'y a pas de rétro-diffusion⁶ de la concentration du tissu vers le capillaire. Cette condition est vérifiée lorsque $PS = 0$ ou lorsque $P'S = 0$ mais également lors des premiers instants lorsque $t \ll \frac{1}{k_2^*}$. Plaçons nous dans l'intervalle de temps suivant :

$$t - T \leq t' \leq t \quad (2.93)$$

avec $T = \frac{\vartheta_c}{Q}$, le temps de transit lié à la convection dans un capillaire unique de longueur L . Considérons un volume élémentaire de sang de concentration $C_c(t')$ entrant dans le capillaire à l'instant t' . Jusqu'à l'instant t , cet élément de sang a séjourné dans le capillaire une fraction du temps de transit T égale à $\frac{t-t'}{T}$ et a rencontré une fraction de la surface d'échange S égale à $\frac{S(t-t')}{T}$. Par conséquent, la concentration de ce volume élémentaire de sang (c_c) à l'instant t est égale à :

$$c_c(t) = C_i(t') e^{-\frac{PS}{Q} \cdot \frac{(t-t')}{T}} \quad (2.94)$$

Tous les éléments de volume de sang présents dans le capillaire à l'instant t sont entrés entre les instants $t-T$ et t . Ainsi, en faisant leur moyenne, on peut exprimer la moyenne spatiale de la concentration dans le canal à l'instant t :

$$\overline{C}_c(t) = \frac{1}{T} \int_{t-T}^t C_i(t') e^{-\frac{PS}{Q} \cdot \frac{(t-t')}{T}} dt' \quad , \quad T < t \quad (2.95)$$

Si $C_c(t < 0) = 0$, alors l'intégrale peut être effectuée sur l'intervalle $0 \leq t' \leq T$.

$$\overline{C}_c(t) = \frac{1}{T} \int_0^t C_i(t') e^{-\frac{PS}{Q} \cdot \frac{(t-t')}{T}} dt' \quad , \quad T < t \quad (2.96)$$

⁶Le terme de rétro-diffusion ici, signifie que le traceur ayant diffusé du capillaire vers le tissu retourne dans le capillaire.

Cette approche pour calculer la moyenne spatiale de la concentration dans le capillaire permet d'aboutir dans le cas où la concentration d'injection ($C_i(t)$) est exprimée sous la forme d'une somme finie de termes exponentiels

$$C_i(t) = \sum_k A_k e^{-\alpha_k t} \quad (2.97)$$

à l'expression suivante de $\overline{C_c}(t)$:

$$\overline{C_c}(t) = \sum_k \Psi_k A_k e^{-\alpha_k t} \quad (2.98)$$

avec

$$\Psi_k = \frac{e^{b_k t/T} - 1}{b_k}, \quad 0 \leq t \leq T,$$

$$\Psi_k = \frac{e^{b_k/T} - 1}{b_k}, \quad T \leq t.$$

Disposant désormais d'une expression pour la moyenne spatiale de la concentration, l'équation 2.92 est réécrite de sorte qu'elle fasse apparaître la concentration d'injection.

$$\vartheta_{tot} C_{TEP}(t) = \left[\vartheta_c \frac{\overline{C_c}(t)}{C_i(t)} \right] C_i(t) + \int_0^t PS \left[\frac{\overline{C_c}(t)}{C_i(t)} \right] C_i(t)(\tau) e^{\frac{-k_2^*}{\vartheta_t}(t-\tau)} d\tau \quad (2.99)$$

La comparaison des équations 2.83 et 2.99 permet d'identifier les coefficients K_1^* et α :

$$\alpha = \frac{\overline{C_c}(t)}{C_i(t)} \quad (2.100)$$

$$K_1^* = PS \frac{\overline{C_c}(t)}{C_i(t)} \quad (2.101)$$

La révision de ces deux coefficients permet d'éviter le paradoxe obtenu avec les modèles de Kety ou de Renkin-Crone où l'on constate une dépendance en temps de ces paramètres pourtant définis comme constants dans ces modèles. Concernant le coefficient d'échange k_2^* , cette modification n'entraîne pas de réinterprétation, par contre Munk *et al.* (2003.a) revisitent le coefficient de partition de la manière suivante :

$$\lambda_d = \frac{K_1^*(\infty)}{k_2^*(\infty)} = \frac{PS}{P'S + Q'} \left(\frac{\overline{C_c}(\infty)}{C_i(\infty)} \right) \quad (2.102)$$

Dans le cas d'une concentration d'injection de forme mono-exponentielle, $C_i(t) = Ae^{-\gamma t}$, le coefficient K_1^* se réduit à l'expression

$$K_1 = PS \frac{\overline{C_c}(t)}{C_i(t)} = Q \frac{1 - e^{-(\frac{PS}{Q})(1 - \frac{\gamma \vartheta_d}{PS})}}{1 - \frac{\gamma \vartheta_d}{PS}} \quad (2.103)$$

qui, dans le cas stationnaire, c'est à dire lorsque γ tend vers zéro, revient à l'expression de Renkin-Crone : $K_1^* = Q(1 - e^{-PS/Q})$. Ce point révèle un autre

paradoxe des modèles compartimentaux précédents. En effet, dans le cas d'un traceur fortement diffusif, comme l'eau radio-marquée, PS est grand devant Q . Si l'on se réfère à la relation de Renkin-Crone, cela implique un coefficient K_1 supérieur au débit. Les modèles compartimentaux autorisent donc, en théorie, un transfert de traceur du tissu vers le capillaire plus rapide que l'arrivée du traceur dans le capillaire via l'écoulement.

Evaluation du débit.

L'évaluation du débit avec le modèle microvasculaire nécessite comme pour les modèles précédents la connaissance du produit perméabilité-surface et l'évaluation de la concentration capillaire moyenne. Si ces paramètres sont correctement évalués, la régression de la courbe de concentration obtenue en TEP suivant l'expression 2.99 permet à l'aide de la résolution d'un problème inverse d'évaluer le débit Q .

Conclusion.

Ce modèle plus complet permet de s'affranchir des incohérences liées aux modèles compartimentaux comme par exemple la dépendance en temps des coefficients d'échange. Cependant, ce modèle ne résout pas le problème de l'évaluation du coefficient PS , et ne remet pas en cause l'hypothèse d'une cinétique d'échange du premier ordre entre les compartiments.

2.4 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté les principaux modèles cinétiques compartimentaux utilisés en clinique. Le modèle le plus simple proposé par Kety, n'est pas capable d'estimer correctement le début de la phase de distribution du traceur pendant laquelle le bolus d'injection est distribué dans les capillaires. Bien que la qualité de l'estimation du débit s'accroisse d'autant plus que l'état d'équilibre est approché, les résultats obtenus avec ce modèle restent peu fiables et la nécessité d'effectuer des prélèvements d'échantillons sanguins tout le long de l'examen rend son utilisation délicate. Le modèle de Renkin-Crone permet de s'affranchir des prélèvements veineux en introduisant le produit perméabilité-surface.

Cependant, le débit évalué avec ce modèle diminue fortement lorsque la durée de l'expérience augmente. Pour pallier ce problème, des modèles plus proches de la physiologie, qui prennent en compte des inhomogénéités de concentrations dans les deux compartiments, ont été développés (modèle de Goresky). Mais leur résolution reste délicate et nécessite des simplifications supplémentaires (modèle d'homogénéité tissulaire), qui conduisent finalement à une sous estimation du débit. Une approche alternative est proposée par Munk *et al.* (2003.a) dans laquelle la concentration moyenne vasculaire est évaluée à partir de la relation de Renkin-Crone appliquée localement. Les résultats semblent meilleurs que ceux obtenus avec les modèles compartimentaux pour l'évaluation du débit sanguin hépatique. Cependant, ce modèle utilise plus de paramètres physiologiques dont l'obtention est délicate (chirurgie invasive). De ce fait, la méthode proposée pour l'évaluation du débit hépatique (Munk *et al.* (2003.a)) n'est pas applicable à l'humain.

D'autres type de modèles (modèles à 3 compartiments ou plus) ont été proposés dans la littérature mais n'ont pas été présentés dans ce chapitre. Le point commun avec les modèles précédents est de modéliser le flux diffusif par une fonction faisant intervenir la différence des concentrations de part et d'autre de l'endothélium et non le gradient de concentration (loi de Fick). Ainsi, même si ces modèles semblent plus complets, en faisant intervenir plus de détails (inhomogénéités des concentrations dans les compartiments, existence de plusieurs compartiments tissulaires, ...), ils conservent l'approche de base des modèles compartimentaux présentés dans ce chapitre. Par conséquent, ils ne peuvent apporter de réponse aux faiblesses présentées.

C'est pourquoi, nous souhaitons proposer un modèle qui soit applicable directement à l'échelle du voxel. En effet, la résolution spatiale des tomographies reste faible, et, à l'échelle d'un voxel (échelle macroscopique), il n'est pas possible de différencier la micro-circulation et le tissu. Le modèle que nous proposons est basé sur un changement d'échelle à partir des équations de convection-diffusion permettant d'aboutir à un compartiment homogène fictif représentatif de l'ensemble tissu+micro-circulation, dans lequel le flux diffusif interfacial n'est pas approximé *a priori* à l'aide d'un coefficient d'échange. Dans la suite, nous verrons que les paramètres macroscopiques de cet ensemble peuvent être calculés par prise de

Conclusion

moyenne volumique des paramètres de l'échelle microscopique.

Modélisation avec changement d'échelle

3

Sommaire

3.1	Introduction	40
3.2	Le changement d'échelle	40
3.2.1	Les différentes échelles	40
3.2.2	L'intérêt du changement d'échelle	43
3.2.3	Outils nécessaires à la prise de moyenne	43
3.2.3.1	Moyennes volumiques	44
3.2.3.2	Théorèmes	44
3.2.4	Principe du changement d'échelle	45
3.3	Elaboration du modèle cinétique	46
3.3.1	Equations et conditions limites à l'échelle locale	47
3.3.1.1	Equations de continuité	47
3.3.1.2	Equations de conservation de la masse	47
3.3.1.3	Equations du champ de vitesse	47
3.3.1.4	Conditions aux limites	48
3.3.2	Ecriture des équations en fonction des grandeurs moyennées	48
3.3.2.1	Prise de moyenne pour l'équation de continuité	49
3.3.2.2	Prise de moyenne pour l'équation de conservation de la masse	49
3.3.2.3	Prise de moyenne pour le champ de vitesse	52
3.3.3	Choix du modèle pour le changement d'échelle	52
3.3.4	Fermeture du problème	53
3.3.5	Problèmes de fermeture	57
3.3.5.1	Problème I associé à $\nabla \langle C_\beta \rangle^\beta$	57
3.3.5.2	Problème II associé à $\nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma$	58
3.3.5.3	Problème III associé à $(\langle C_\beta \rangle^\beta - \langle C_\sigma \rangle^\sigma)$	59
3.3.6	Equations à l'échelle de Darcy	59
3.4	Conclusion	61

3.1 Introduction

Ce chapitre a pour objectif de présenter la méthode de changement d'échelle utilisée pour élaborer un modèle cinétique représentant la micro-circulation capillaire, valide à l'échelle d'un voxel. Cette méthode permet de décrire des paramètres macroscopiques à partir des caractéristiques microscopiques du cerveau (densité vasculaire, longueurs et diamètres moyens des capillaires). Elle est bien maîtrisée en physique des milieux poreux hétérogènes mais n'a jamais été utilisée dans le cadre de notre étude. En effet, l'assimilation du cerveau à un milieu poreux n'est pas immédiate. Pourtant, tout milieu possédant une structure physique appelée matrice contenant des petites cavités formant l'espace des pores peut être assimilé à un milieu poreux. La matrice peut autoriser ou non la diffusion, tandis que les cavités distribuées au sein de la matrice peuvent permettre un écoulement ou non suivant qu'elles sont inter-connectées ou pas. Dans le cas du cerveau, le tissu cérébral (neurones, cellules gliales) constitue la matrice diffusante et le lit vasculaire intra cortical, le réseau inter-connecté des pores.

Une des difficultés principales de la modélisation des transferts en milieux poreux est liée, d'une part, à la complexité géométrique de l'espace des pores et, d'autre part, au très grand nombre de pores. Ce très grand nombre de pores explique l'impossibilité matérielle de résoudre, à l'échelle du milieu dans son ensemble, un problème de transport formulé à l'échelle des pores : une telle résolution n'est pour le moment pas envisageable étant donné la puissance des machines de calcul. De plus, elle est sans intérêt dans le cadre de notre étude puisque la résolution spatiale de la TEP ne donne pas accès à l'échelle des pores.

C'est dans ce contexte que se révèle l'intérêt de la méthode de changement d'échelle, puisque les milieux poreux, bien que non homogènes à l'échelle des pores, ont, le plus souvent, un comportement homogène dans leur ensemble. Pour caractériser ce comportement, le milieu dans son ensemble est subdivisé en volumes élémentaires. Pour chacun de ces volumes élémentaires, le milieu est homogénéisé, et dans notre étude nous utiliserons une méthode de prise de moyenne volumique (Whitaker, 1999.), et les paramètres effectifs caractérisant le comportement du milieu à cette échelle sont évalués. Pour que ces paramètres effectifs aient un sens, il est nécessaire que le volume élémentaire défini soit représentatif du milieu, c'est à dire que ce volume soit suffisamment grand devant la taille caractéristique des hétérogénéités à l'échelle des pores mais suffisamment petit devant l'échelle caractéristique des hétérogénéités à l'échelle du milieu.

3.2 Le changement d'échelle

3.2.1 Les différentes échelles

Dans le cas du cerveau, la micro-circulation intra-corticale peut être différenciée en deux types de réseaux (Cassot *et al.*, 2006.; Lorthois & Cassot, 2010.) :

Le changement d'échelle

- un réseau de type arborescent (fractal), typiquement constitué de l'ensemble des vaisseaux sanguins, artérioles ou veinules, dont le diamètre est compris entre 9 et 100 μm ,
- un réseau maillé, formé par les vaisseaux capillaires de diamètres compris entre 4 et 9 μm , homogène au dessus d'une longueur de coupure correspondant à la longueur caractéristique de ces vaisseaux ($\sim 50 \mu m$).

Le réseau maillé de capillaires se prête très bien au changement d'échelle puisqu'il est homogène à grande échelle. Il est donc possible de définir un VER (volume élémentaire représentatif) suffisamment grand (typiquement 10 fois la taille de coupure, c'est à dire $\sim 500 \mu m$) pour que l'ensemble tissu+réseau capillaire puisse être assimilé à un milieu continu. Au contraire, il n'est pas possible d'homogénéiser la partie arborescente du réseau de par son caractère multi-échelle (fractal). C'est pourquoi, l'obtention d'un modèle à l'échelle macroscopique nécessite une approche mixte couplant changement d'échelle pour la partie maillée et une approche de type réseau pour la partie arborescente. Dans ce travail, notre intérêt se porte principalement sur le changement d'échelle qui consiste à homogénéiser l'ensemble tissu+réseau capillaire maillé et les différentes échelles impliquées sont les suivantes :

L'échelle microscopique :

Cette échelle est la plus petite, elle est composée d'une région fluide, le sang contenu dans le réseau maillé de vaisseaux capillaires formant les pores et d'une région solide, le tissu (cf Fig.3.1, droite). Les hétérogénéités de cette échelle coïncident avec le réseau capillaire maillé, le tissu étant considéré comme homogène.

L'échelle de Darcy :

C'est une échelle intermédiaire à laquelle l'ensemble tissu+réseau capillaire maillé de l'échelle microscopique est assimilé à un milieu continu homogène. A cette échelle, les hétérogénéités sont donc uniquement liées à la présence du réseau arborescent (cf Fig.3.1, centre).

L'échelle macroscopique :

C'est l'échelle la plus grande, elle correspond à l'échelle à laquelle les images TEP sont obtenues (cf Fig.3.1, gauche). Cette échelle est caractérisée par la présence de deux régions distinctes : une région fluide (le sang contenu dans le réseau arborescent) et une région formant la matrice poreuse (le tissu et le réseau capillaire maillé). Les hétérogénéités de cette échelle sont essentiellement liées à la présence des plus gros vaisseaux du réseau arborescent (artères ou veines) mais également à la densité du réseau vasculaire maillé variant selon le type de tissu (matière blanche ou matière grise).

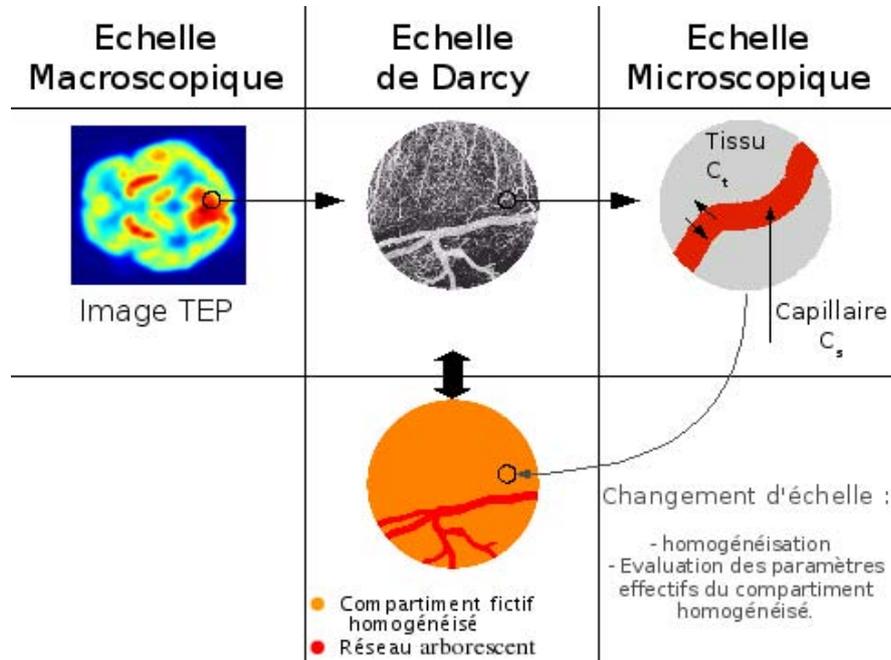


FIG. 3.1 – Les différentes échelles du milieu "cerveau". Le changement d'échelle présenté dans ce travail consiste à modéliser l'ensemble tissu+capillaires de l'échelle microscopique par un milieu homogène fictif à l'échelle de Darcy.

Cette prise en compte des différentes échelles n'a jamais été effectuée lors de l'exploitation des images TEP puisque, nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les différents modèles cinétiques utilisés jusqu'à présent sont définis à l'échelle microscopique.

Cependant, pour parvenir, à plus long terme, à une quantification du débit sanguin régional, le couplage du changement d'échelle et de l'approche de type réseau sera nécessaire pour résoudre le problème de la définition de la fonction d'entrée puisque, nous l'avons vu dans le chapitre consacré à l'étude de l'état de l'art, le débit est directement lié à cette fonction. La fonction d'entrée donne la variation de la concentration d'entrée au cours du temps or la région observée n'est pas directement alimentée en traceur par une artère où la prise d'échantillons sanguins est réalisable. La concentration entrant dans cette région est donc différente de celle mesurée en amont pourtant prise comme référence dans les modèles compartimentaux. Cependant, ce réseau étant de diamètre plus grand que celui du réseau maillé, la contribution de la diffusion reste faible devant le transport convectif et la concentration évolue peu. Par contre, la variation des temps de transit d'une région à l'autre ne peut pas être négligée puisque, lors du transport dans le réseau arborescent, si l'on peut négliger l'évolution de la concentration, on ne peut pas négliger le déphasage de la fonction d'entrée.

3.2.2 L'intérêt du changement d'échelle

Dans le cadre de notre étude, l'objectif est de quantifier le débit sanguin cérébral à partir de mesures spatio-temporelles de la concentration d'un traceur par TEP. Pour cela, la possession d'un modèle cinétique est nécessaire.

Comme la résolution spatiale des tomographes est relativement faible et ne donne pas accès aux hétérogénéités de l'échelle microscopique, les mesures de concentration effectuées par TEP correspondent aux valeurs des concentrations microscopiques moyennées spatialement sur un voxel. Or, la méthode de changement d'échelle employée ici utilise un opérateur de prise de moyenne volumique pour attribuer à chaque maille une concentration calculée à partir des concentrations microscopiques. De plus, la cinétique de répartition du traceur obéit aux lois de transport, la simulation du champ de concentration sur tout le domaine à partir des équations de transport et des propriétés microscopiques peut donc apparaître comme la solution idéale pour obtenir un modèle cinétique. Cependant, nous l'avons évoqué dans l'introduction de ce chapitre, une telle simulation n'est pas réalisable à un coût raisonnable et nécessite la description complète de la géométrie du réseau vasculaire cérébral de chaque patient. En revanche, le couplage d'une approche de type réseau et du changement d'échelle permettant de remplacer l'ensemble *réseau maillé plus tissu* permet d'aboutir à la définition d'un modèle cinétique valide à l'échelle macroscopique à un coût raisonnable. Ainsi, l'intérêt de la méthode du changement d'échelle est double puisqu'elle permet, d'une part la détermination d'équations de transport valides à l'échelle de Darcy, et d'autre part, de minimiser le temps de calcul nécessaire à la détermination du champ de concentration à l'échelle de Darcy.

3.2.3 Outils nécessaires à la prise de moyenne

Diverses méthodes de changement d'échelle sont disponibles. On peut distinguer les méthodes d'homogénéisation asymptotiques (Bensoussan *et al.*, 1978.; Sanchez-Palencia, 1982.), des méthodes stochastiques (Dagan, 1989.) et des méthodes basées sur les moyennes spatiales (Marle, 1982.; Whitaker, 1999.). Le problème qui nous occupe dans ce travail est typiquement un problème de transport dans un système double milieu. Ceci a fait l'objet de nombreux travaux et diverses approches sont possibles, comme indiqué dans une *review* publiée récemment (Debenest & Quintard, 2008.). Compte tenu des échelles mises en jeu, l'approche utilisant un modèle à deux équations semble la plus attractive. Celle-ci a fait également l'objet de nombreux travaux. En particulier, un modèle à deux équations généralisé construit à partir d'une méthode de prise de moyenne volumique a été développé (Quintard & Whitaker, 1996.; Ahmadi *et al.*, 1998.). C'est ce modèle que nous étendrons au cas de notre étude.

C'est pourquoi, les outils présentés ici utiliseront la notation classiquement utilisée pour l'étude des milieux poreux. Les indices β et σ désigneront, respecti-

vement, l'appartenance de la variable indicée à la phase liquide (sang) contenue dans le réseau de pores et à la matrice (tissu) alors que l'indice φ représente indifféremment l'appartenance à l'une ou l'autre des deux phases. Les concentrations seront notées C , les coefficients de diffusion D , les vitesses V et les volumes ϑ .

3.2.3.1 Moyennes volumiques

Le volume total ϑ est la somme du volume du capillaire et du volume de tissu :

$$\vartheta = \vartheta_\beta + \vartheta_\sigma \quad (3.1)$$

La moyenne superficielle d'une grandeur définie dans l'une des deux phases, correspond à la moyenne de cette grandeur effectuée sur le volume total :

$$\langle \psi_\varphi \rangle = \frac{1}{\vartheta} \int_{\vartheta} \psi_\varphi \, d\vartheta \quad (3.2)$$

et sa moyenne intrinsèque est la moyenne effectuée sur le volume de la phase dans laquelle cette grandeur est définie :

$$\langle \psi_\varphi \rangle^\varphi = \frac{1}{\vartheta_\varphi} \int_{\vartheta_\varphi} \psi_\varphi \, d\vartheta_\varphi \quad (3.3)$$

Ces deux moyennes sont reliées par la fraction volumique de ψ_φ suivant la relation :

$$\langle \psi_\varphi \rangle = \epsilon_\varphi \langle \psi_\varphi \rangle^\varphi \quad (3.4)$$

avec

$$\epsilon_\varphi = \frac{\vartheta_\varphi}{\vartheta} \quad (3.5)$$

Notons, qu'en particulier, la moyenne superficielle d'un terme constant est égale au produit de cette constante et de la fraction volumique de la phase pour laquelle ce terme est défini.

3.2.3.2 Théorèmes

Les théorèmes 3.6 et 3.7 permettent d'exprimer la moyenne d'un gradient ou d'une divergence en fonction du gradient ou de la divergence de la moyenne auxquels sont ajoutée une intégrale de frontière (Whitaker, 1999.).

$$\langle \nabla \psi_\varphi \rangle = \nabla \langle \psi_\varphi \rangle + \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\varphi\sigma} \psi_\varphi \, d\mathbf{A} \quad (3.6)$$

$$\langle \nabla \cdot \psi_\varphi \rangle = \nabla \cdot \langle \psi_\varphi \rangle + \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\varphi\sigma} \cdot \psi_\varphi \, dA \quad (3.7)$$

Ici, $A_{\beta\sigma}$ représente la surface de l'interface entre les deux phases, solide et liquide contenues dans le volume moyenné. Il est à noter, que dans la définition de ces deux théorèmes, l'opérateur nabla de part et d'autre de l'égalité ne s'applique pas à la même échelle, les variables ψ_φ et $\langle \psi_\varphi \rangle$ étant définies à deux échelles distinctes. En effet, dans les expressions $\langle \nabla \psi_\varphi \rangle$ et $\langle \nabla \cdot \psi_\varphi \rangle$ l'opérateur nabla s'applique à l'échelle microscopique tandis que dans les expressions $\nabla \langle \psi_\varphi \rangle$ et $\nabla \cdot \langle \psi_\varphi \rangle$ ils s'appliquent à l'échelle de Darcy.

3.2.4 Principe du changement d'échelle

Les outils utilisés par cette méthode étant désormais définis, nous allons en expliquer le principe. La méthode de prise de moyenne volumique (Quintard & Whitaker, 1996.; Ahmadi *et al.*, 1998.; Whitaker, 1999.; Golfier, 2001.; Golfier *et al.*, 2002.; Cherblanc *et al.*, 2003.; Kfoury, 2004.; Cherblanc *et al.*, 2007.; Debenest & Quintard, 2008.) est basée sur la définition d'un opérateur de prise de moyenne volumique appliqué aux équations de transport à une échelle donnée (dans notre cas l'échelle microscopique). L'application de cet opérateur permet d'obtenir des équations de transport valides à l'échelle supérieure. En effet, la prise de moyenne permet la réécriture de ces équations en fonction des moyennes des variables microscopiques (en particulier la concentration) ainsi que de nouveaux paramètres. Ces nouveaux paramètres sont appelés "coefficient effectifs" et correspondent aux propriétés physiques (coefficient de diffusion, vitesse de l'écoulement) du milieu homogénéisé. Le processus permettant d'aboutir à la réécriture des équations ainsi qu'à la définition des coefficients effectifs commence par la décomposition de chaque grandeur microscopique (la concentration ou la vitesse) en la somme d'une valeur moyenne et d'une déviation spatiale comme l'illustre la figure 3.2.

$$\Psi_\varphi = \langle \Psi_\varphi \rangle^\varphi + \tilde{\Psi}_\varphi \quad (3.8)$$

Ici, Ψ_φ représente indifféremment la concentration ou la vitesse. Cette moyenne est évaluée sur un VER défini suffisamment grand pour lisser les hétérogénéités microscopiques mais suffisamment petit pour conserver à l'échelle macroscopique un sens local. Ainsi, la longueur caractéristique propre à une échelle donnée est très petite devant la longueur caractéristique à l'échelle supérieure. Une fois les équations réécrites en tenant compte de cette décomposition, une analyse dimensionnelle des équations permet d'écrire les déviations spatiales en fonction des termes moyens pondérés par des coefficients nommés variables de fermeture puisqu'ils permettent de "fermer" les équations moyennées en remplaçant les déviations par ces expressions. Ces fonctions permettant de relier les déviations et les moyennes font intervenir des grandeurs scalaires, vectorielles, etc..., qui obéissent à des problèmes de fermeture réalisant une approximation acceptable des problèmes pour les déviations. Ces problèmes de fermeture sont obtenus par identification des groupes faisant intervenir les termes moyens et leurs dérivées dans les équations de transport écrites suivant les deux décompositions. La décomposition des variables microscopiques, la réécriture des équations puis la résolution des problèmes de fermeture permettent d'obtenir les équations de transport uniquement en fonction des moyennes intrinsèques pondérées par les coefficients effectifs du milieu homogénéisé. Le changement d'échelle permet donc ici d'obtenir des équations qui décrivent le comportement du milieu homogénéisé à l'échelle de Darcy mettant en oeuvre les moyennes intrinsèques ainsi que les propriétés effectives du milieu.

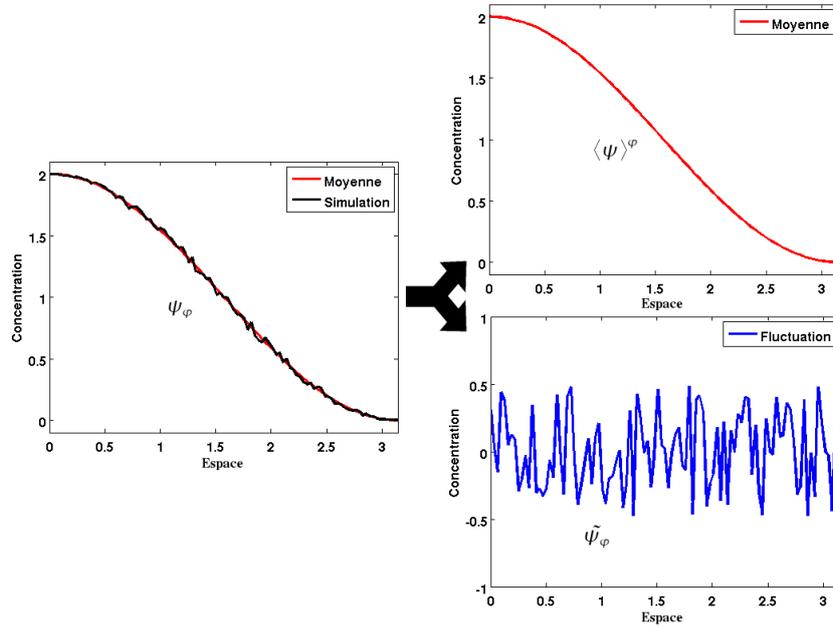


FIG. 3.2 – Le changement d'échelle permet de décomposer une variable Ψ en une valeur moyenne $\langle \Psi \rangle^\varphi$ plus une déviation spatiale $\tilde{\Psi}_\varphi$. Remarque : l'échelle du cadre représentant la déviation spatiale est 10 fois supérieure à l'échelle des deux autres cadres et on remarque que la déviation spatiale est nulle en moyenne.

3.3 Elaboration du modèle cinétique

Dans ce chapitre, nous allons mettre en oeuvre la technique de prise de moyenne volumique dans le cas de la géométrie du cylindre de Krogh. L'intérêt

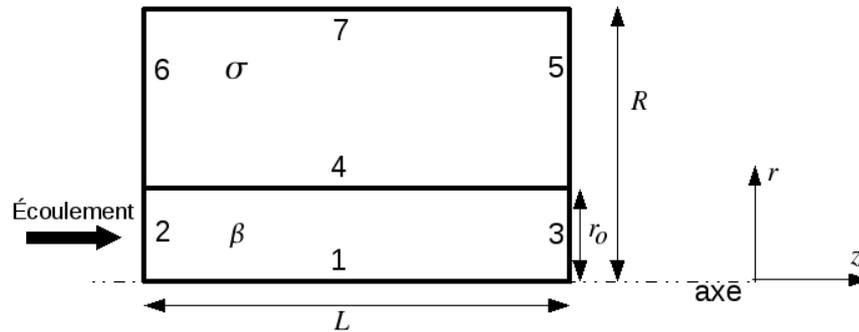


FIG. 3.3 – Définition de la géométrie : représentation 2D axisymétrique du capillaire et de son enveloppe de tissu.

d'utiliser cette géométrie dans un premier temps, alors qu'elle n'est vraisemblablement pas adaptée pour décrire un volume élémentaire représentatif de l'ensemble

capillaires+tissu dans le cerveau, réside dans le fait que cette géométrie extrêmement simple permet de vérifier le comportement de notre modèle. En effet, la résolution des problèmes de fermeture pour cette géométrie peut se faire, en partie, de manière analytique et donc permet de valider le code numérique. De plus, tous les modèles compartimentaux sont basés sur cette géométrie. Le débit obtenu par le modèle utilisant la prise de moyenne volumique (modèle homogénéisé) est donc directement comparable à celui obtenu par les modèles de la littérature. Dans la suite de ce chapitre, la mise en équations et leurs transformations successives pour les rendre valides à l'échelle de Darcy seront développées.

3.3.1 Equations et conditions limites à l'échelle locale

Pour définir les équations à l'échelle locale, nous utilisons les équations et conditions aux limites couramment utilisées en mécanique des fluides et, notre intérêt se portant sur la concentration d'un traceur radioactif (H_2O^{15}), nous tenons compte, en outre, de la décroissance radioactive. Pour cela, un terme puits faisant intervenir la constante radioactive¹ κ est ajouté dans les équations de transport.

3.3.1.1 Equations de continuité

Pour l'écriture du modèle, nous considérons que le fluide (ici le sang) est incompressible et newtonien, l'équation de continuité se résume alors à l'expression suivante :

$$\nabla \cdot \mathbf{V} = 0 \quad (3.9)$$

3.3.1.2 Equations de conservation de la masse

Les équations de conservation de la masse permettent d'obtenir une description de l'évolution de la concentration en traceur radioactif dans chacune des deux phases.

$$\frac{\partial C_\beta}{\partial t} + \mathbf{V} \cdot \nabla C_\beta = \nabla \cdot (D_\beta \nabla C_\beta) - \kappa C_\beta \quad (3.10)$$

$$\frac{\partial C_\sigma}{\partial t} = \nabla \cdot (D_\sigma \nabla C_\sigma) - \kappa C_\sigma \quad (3.11)$$

3.3.1.3 Equations du champ de vitesse

Pour écrire l'équation du champ de vitesse nous utilisons les hypothèses suivantes : la pression ne dépend que de la coordonnée longitudinale (z sur la figure

¹La constante radioactive ou constante de proportionnalité possède la dimension de l'inverse d'un temps. Elle relie le nombre total de désintégration dN pendant un petit intervalle de temps dt à l'instant t au nombre N de radionucléides présents : $dN = -\kappa N dt$. Dans ce document, nous avons exprimé la quantité de traceur sous la forme d'une concentration donnant la relation suivante : $dC = -\kappa C dt$

3.3) et la vitesse ne dépend que du rayon courant (r sur la figure 3.3). L'écoulement est permanent et le fluide newtonien. La réalisation d'un bilan de quantité de mouvement sur un volume élémentaire de fluide pour déterminer la répartition des vitesses dans le capillaire permet d'aboutir à la loi de Poiseuille :

$$\begin{aligned} \mathbf{V} &= V_z \cdot \mathbf{e}_z \\ V_z &= V_{max} \left(1 - \frac{r^2}{r_0^2} \right) \end{aligned} \quad (3.12)$$

3.3.1.4 Conditions aux limites

A l'interface entre la phase liquide et la phase tissu $r = r_0$ (arête 4 sur la figure 3.3), on impose un saut de concentration lié aux différences d'affinité du traceur pour les deux phases :

$$C_\beta = \lambda_d C_\sigma \quad (3.13)$$

avec λ_d le coefficient de partition. Dans la suite, ce coefficient sera pris égal à 1.

Par ailleurs, la condition sur l'interface liée au bilan de masse (3.10 et 3.11) s'écrit :

$$\mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla C_\beta = \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\sigma \nabla C_\sigma \quad (3.14)$$

A l'entrée du capillaire ($z = z_0 = 0$, arête 2 sur la figure 3.3) la concentration est imposée :

$$C_\beta(t) = C_a(t) \quad (3.15)$$

A la sortie du capillaire ($z = L$, arête 3 sur la figure 3.3) on considère une condition de sortie convective, *i.e* :

$$\left. \frac{\partial C_\beta}{\partial z} \right|_{z=L} = 0 \quad (3.16)$$

dans l'expression du flux total.

3.3.2 Ecriture des équations en fonction des grandeurs moyennées

Dans cette section, nous allons utiliser l'opérateur de prise de moyenne sur les équations présentées dans la section précédente. Les théorèmes 3.6 et 3.7 sont définis à partir des moyennes superficielles. La finalité du changement d'échelle est d'obtenir une équation à l'échelle de Darcy pour chacune des deux phases faisant intervenir les moyennes intrinsèques. Par conséquent, bien que les théorèmes conduisent à l'utilisation de moyennes superficielles, pour chaque équation, c'est la forme intrinsèque qui sera donnée.

3.3.2.1 Prise de moyenne pour l'équation de continuité

Pour l'équation de continuité, l'application du théorème (3.7) à la divergence de la vitesse conduit à :

$$\langle \nabla \cdot \mathbf{V} \rangle = \nabla \cdot \langle \mathbf{V} \rangle + \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot \mathbf{V} dA = 0 \quad (3.17)$$

Etant donné que l'écoulement est uniquement longitudinal (Poiseuille), l'intégrale sur l'interface du produit scalaire de la normale à la surface avec la vitesse est nulle et la moyenne superficielle de l'équation de continuité s'exprime de la manière suivante :

$$\nabla \cdot \langle \mathbf{V} \rangle = \nabla \cdot \epsilon_{\beta} \langle \mathbf{V} \rangle^{\beta} = 0 \quad (3.18)$$

3.3.2.2 Prise de moyenne pour l'équation de conservation de la masse

La moyenne superficielle de l'équation 3.10 s'écrit :

$$\begin{aligned} \underbrace{\frac{1}{\vartheta} \int_{\vartheta_{\beta}} \frac{\partial C_{\beta}}{\partial t} d\vartheta}_{\text{accumulation}} + \underbrace{\frac{1}{\vartheta} \int_{\vartheta_{\beta}} \mathbf{V} \cdot \nabla C_{\beta} d\vartheta}_{\text{convection}} \\ = \underbrace{\frac{1}{\vartheta} \int_{\vartheta_{\beta}} \nabla \cdot (D_{\beta} \nabla C_{\beta}) d\vartheta}_{\text{diffusion}} - \underbrace{\frac{1}{\vartheta} \int_{\vartheta_{\beta}} \kappa C_{\beta} d\vartheta}_{\text{decroissance}} \end{aligned} \quad (3.19)$$

Les termes de convection et de diffusion font intervenir des gradients. Par conséquent leur écriture en terme de moyennes superficielles nécessite l'utilisation du théorème 3.6.

Application du théorème 3.6 au terme diffusif :

Appliqué à $\nabla \cdot D_{\beta} \nabla C_{\beta}$, ce théorème donne :

$$\frac{1}{\vartheta} \int_{V_{\beta}} \nabla \cdot (D_{\beta} \nabla C_{\beta}) d\vartheta = \underbrace{\nabla \cdot \langle D_{\beta} \nabla C_{\beta} \rangle}_{\text{Groupe 1}} + \underbrace{\frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot (D_{\beta} \nabla C_{\beta}) dA}_{\text{Groupe 2}} \quad (3.20)$$

En faisant l'hypothèse que la variation du coefficient de diffusion microscopique peut être négligée à l'échelle du VER, le coefficient de diffusion peut être sorti de l'intégrale ce qui donne pour le "Groupe 1" la relation suivante :

$$\nabla \cdot \langle D_{\beta} \nabla C_{\beta} \rangle = \nabla \cdot \left[D_{\beta} \left(\nabla \langle C_{\beta} \rangle + \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} C_{\beta} dA \right) \right] \quad (3.21)$$

Dans cette relation, le dernier terme permet la reconnection à la phase σ (tissu) et n'est pas nul.

Le terme diffusif est désormais partiellement écrit sous forme de moyenne, cependant il reste dans son expression la concentration ponctuelle C_{β} . Cette

concentration ponctuelle est décomposée en la somme d'un terme de moyenne intrinsèque et d'une déviation spatiale (Ch.3.2.4, page 45).

$$C_\beta = \langle C_\beta \rangle^\beta + \tilde{C}_\beta \quad (3.22)$$

La prise en compte de cette décomposition dans l'expression du "Groupe 1" conduit à :

$$\begin{aligned} \nabla \cdot \langle D_\beta \nabla C_\beta \rangle &= \nabla \cdot \left[D_\beta \left(\epsilon_\beta \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta + \langle C_\beta \rangle^\beta \nabla \epsilon_\beta \right) \right] \\ &+ \nabla \cdot \left[D_\beta \left(\frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \langle C_\beta \rangle^\beta dA \right) \right] \\ &+ \nabla \cdot \left[D_\beta \left(\frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \tilde{C}_\beta dA \right) \right] \end{aligned} \quad (3.23)$$

Ici, les termes 2 et 3 du second membre de l'équation 3.23 s'annulent. Cette équation se simplifie et le "Groupe 1" devient :

$$\nabla \cdot \langle D_\beta \nabla C_\beta \rangle = \nabla \cdot \left[D_\beta \left(\epsilon_\beta \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta + \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot \tilde{C}_\beta dA \right) \right] \quad (3.24)$$

Dans le "Groupe 2", la prise en compte de la décomposition conduit à l'expression suivante :

$$\begin{aligned} \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot (D_\beta \nabla C_\beta) dA &= \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot (D_\beta \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta) dA \\ &+ \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot (D_\beta \nabla \tilde{C}_\beta) dA \end{aligned} \quad (3.25)$$

Dans l'équation 3.25, le terme faisant intervenir l'intégrale sur l'interface de la moyenne intrinsèque de la concentration correspond à une forme non locale en terme de moyenne intrinsèque puisque cette quantité est évaluée à l'interface à la place du centre du VER. Si la contrainte sur la longueur caractéristique des différentes échelles du modèle est validée, c'est à dire que la longueur caractéristique de chaque échelle est très petite devant la longueur caractéristique de l'échelle supérieure, alors la moyenne intrinsèque peut être sortie de l'intégrale (Quintard & Whitaker, 1994.b; Whitaker, 1999.). L'utilisation du théorème 3.6 et l'hypothèse d'une bonne séparation des échelles, permettent alors de faire sortir $D_\beta \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta$ de l'intégrale, de reconnaître le gradient de la fraction volumique ($\frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} dA = -\nabla \epsilon_\beta = 0$) et finalement de réduire l'expression du "Groupe 2" à :

$$\frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla C_\beta dA = \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \tilde{C}_\beta dA \quad (3.26)$$

Application du théorème 3.6 au terme de convection :

Appliqué à $\nabla \cdot \mathbf{V}C_\beta$, ce théorème donne :

$$\frac{1}{\vartheta} \int_{\vartheta_\beta} \nabla \cdot (\mathbf{V}C_\beta) d\vartheta = \nabla \cdot \langle \mathbf{V}C_\beta \rangle + \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot \mathbf{V}C_\beta dA \quad (3.27)$$

Elaboration du modèle cinétique

De même que précédemment, l'intégrale sur l'interface est nulle (flux convectif total nul car paroi imperméable) et le terme de convection peut donc être ramené à :

$$\frac{1}{\vartheta} \int_{\vartheta_\beta} \nabla \cdot (\mathbf{V}C_\beta) d\vartheta = \nabla \cdot \langle \mathbf{V}C_\beta \rangle \quad (3.28)$$

L'utilisation de la décomposition pour la concentration ponctuelle ainsi que pour la vitesse ($\mathbf{V} = \langle \mathbf{V} \rangle^\beta + \tilde{\mathbf{V}}$) permet d'aboutir, en suivant le même processus que pour le terme diffusif, à l'expression suivante du terme de convection :

$$\begin{aligned} \langle \mathbf{V}C_\beta \rangle &= \langle \langle \mathbf{V} \rangle^\beta \langle C_\beta \rangle^\beta + \tilde{\mathbf{V}} \langle C_\beta \rangle^\beta + \langle \mathbf{V} \rangle^\beta \tilde{C}_\beta + \tilde{\mathbf{V}} \tilde{C}_\beta \rangle \\ &= \epsilon_\beta \langle \mathbf{V} \rangle^\beta \langle C_\beta \rangle^\beta + \langle \tilde{\mathbf{V}} \tilde{C}_\beta \rangle \end{aligned} \quad (3.29)$$

La simplification permettant le passage de la première ligne à la seconde ligne dans l'équation précédente est fondée sur les travaux de Whitaker (1999.) qui suggèrent que le premier et le dernier terme sont prépondérants. Les autres termes faisant intervenir le produit d'une moyenne et d'une déviation (la moyenne de cette dernière étant nulle dans l'approximation usuelle liée à l'hypothèse de séparation des échelles).

Résultat du processus de prise de moyenne sur l'équation de conservation de la masse :

Désormais, toutes les composantes de l'équation de conservation de la masse ont été réécrites de sorte qu'elles s'expriment uniquement en fonction de termes moyens et de déviations spatiales :

$$\begin{aligned} \underbrace{\epsilon_\beta \frac{\partial \langle C_\beta \rangle^\beta}{\partial t}}_{\text{accumulation}} + \underbrace{\epsilon_\beta \langle \mathbf{V} \rangle^\beta \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta}_{\text{convection}} = \\ \underbrace{\nabla \cdot \left[D_\beta \left(\epsilon_\beta \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta + \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \tilde{C}_\beta dA \right) \right]}_{\text{diffusion}} \\ - \underbrace{\nabla \cdot \langle \tilde{\mathbf{V}} \tilde{C}_\beta \rangle}_{\text{dispersion}} - \underbrace{\frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \tilde{C}_\beta dA}_{\text{flux interfacial}} \\ - \underbrace{\epsilon_\beta \kappa \langle C_\beta \rangle^\beta}_{\text{décroissance}} \end{aligned} \quad (3.30)$$

Notons que pour aboutir à cette écriture, la fraction volumique ϵ_β est supposée constante sur le VER, permettant de la mettre en facteur (en particulier dans le terme de convection).

Un processus analogue permet d'aboutir à l'équation de conservation de la masse

pour la phase σ :

$$\begin{aligned}
 \underbrace{\epsilon_\sigma \frac{\partial \langle C_\sigma \rangle^\beta}{\partial t}}_{\text{accumulation}} &= \underbrace{\nabla \cdot \left[D_\sigma \left(\epsilon_\sigma \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma + \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\sigma\beta}} \mathbf{n}_{\sigma\beta} \tilde{C}_\sigma dA \right) \right]}_{\text{diffusion}} \\
 &\quad - \underbrace{\frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\sigma\beta}} \mathbf{n}_{\sigma\beta} \cdot D_\sigma \nabla \tilde{C}_\sigma dA}_{\text{flux interfacial}} \\
 &\quad - \underbrace{\epsilon_\sigma \kappa \langle C_\sigma \rangle^\sigma}_{\text{décroissance}} \tag{3.31}
 \end{aligned}$$

La présence de la moyenne intrinsèque de la vitesse dans le terme convectif nécessite l'étude de l'équation de la quantité de mouvement.

3.3.2.3 Prise de moyenne pour le champ de vitesse

A partir de la loi de Poiseuille et des définitions des moyennes intrinsèques, il est possible de déterminer \mathbf{V} , $\tilde{\mathbf{V}}$, $\langle \mathbf{V} \rangle^\beta$:

$$\mathbf{V} = V_z \cdot \mathbf{e}_z = V_{max} \left(1 - \frac{r^2}{r_0^2} \right) \cdot \mathbf{e}_z \tag{3.32}$$

$$\langle \mathbf{V} \rangle^\beta = \frac{1}{\vartheta_\beta} \int_{\vartheta_\beta} V_z \cdot \mathbf{e}_z dV$$

$$\langle \mathbf{V} \rangle^\beta = \frac{1}{\vartheta_\beta} \int_0^{r_0} \int_0^{2\pi} \int_0^L V_{max} \left(1 - \frac{r^2}{r_0^2} \right) r dr d\theta dz \cdot \mathbf{e}_z$$

$$\langle \mathbf{V} \rangle^\beta = \frac{V_{max}}{2} \cdot \mathbf{e}_z \tag{3.33}$$

$$\tilde{\mathbf{V}} = \mathbf{V} - \langle \mathbf{V} \rangle^\beta = V_{max} \left(\frac{1}{2} - \frac{r^2}{r_0^2} \right) \cdot \mathbf{e}_z \tag{3.34}$$

3.3.3 Choix du modèle pour le changement d'échelle

La réécriture des équations sous la forme de moyennes spatiales et de fluctuation est achevée. Cependant, afin de poursuivre le processus de prise de moyenne sur les équations microscopiques, il faut à présent déterminer le modèle qui sera retenu pour le changement d'échelle (Quintard & Whitaker, 1995., 2000.). Si on considère les échanges de concentration à l'échelle microscopique, plusieurs cas peuvent être dégagés.

La figure 3.4 représente les différents cas existants ainsi que le modèle associé à chacun d'eux. Ces différents modèles peuvent s'écrire à l'aide d'une ou de deux équations. Dans le cas des modèles à une équation, le modèle décrit l'évolution

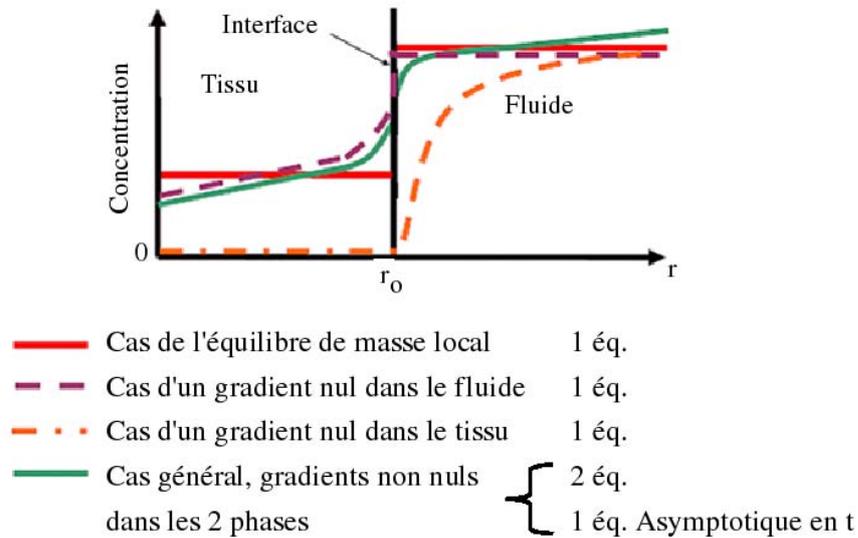


FIG. 3.4 – Les différents modèles pour le changement d'échelle.

d'une unique concentration moyenne définie sur le volume total tandis que le modèle à deux équations conserve l'information pour chacune des deux phases en utilisant les moyennes de la concentration de chaque phase.

Parmi les modèles à une équation, les cas utilisant l'hypothèse d'un gradient nul de concentration dans la phase fluide ou dans la phase tissu ne peuvent s'appliquer à notre problème. En outre, le modèle à une équation asymptotique en temps n'est pas non plus un bon candidat, puisque l'on s'intéresse aux changements rapides de la concentration alors que ce modèle décrit l'évolution de la concentration aux temps longs. Il reste donc le modèle à une équation correspondant au cas d'équilibre local et le modèle le plus général à deux équations.

On parle d'équilibre local lorsque $\langle C_\beta \rangle^\beta = \lambda_d \langle C_\sigma \rangle^\sigma$. Les simulations numériques de notre problème n'indiquent pas une tendance à l'équilibre local. C'est pourquoi nous avons opté pour le modèle à deux équations.

Cependant, à ce stade, les deux équations contiennent toujours des termes de fluctuation. Elles ne sont donc pas utilisables en l'état pour caractériser l'évolution des concentrations à l'échelle de Darcy. Pour cela, il faut faire disparaître les termes de fluctuation ce qui est traité dans le paragraphe concernant la fermeture du problème.

3.3.4 Fermeture du problème

Afin de faire disparaître les termes de fluctuation, nous devons les exprimer en fonction des moyennes intrinsèques. Pour cela, il est nécessaire d'obtenir les équations différentielles régissant \hat{C}_β et \hat{C}_σ . Ces équations sont obtenues à partir des équations microscopiques pour chaque phase, réécrites en introduisant les déviations définies par l'équation 3.8 et simplifiées à l'aide des équations moyennées.

Plus précisément, pour la phase β , cette équation peut être obtenue à partir de l'équation 3.10 régissant la concentration ponctuelle (microscopique) ainsi que de l'équation 3.30 régissant $\langle C_\beta \rangle^\beta$ divisée par ϵ_β réécrite ci-dessous.

$$\begin{aligned}
 & \underbrace{\frac{\partial \langle C_\beta \rangle^\beta}{\partial t}}_{\text{accumulation}} + \underbrace{\langle \mathbf{V} \rangle^\beta \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta}_{\text{convection}} = \\
 & \underbrace{\nabla \cdot (D_\beta \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta) + \epsilon_\beta^{-1} \nabla \cdot \left(\frac{D_\beta}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \tilde{C}_\beta dA \right)}_{\text{diffusion}} \\
 & - \underbrace{\epsilon_\beta^{-1} \nabla \cdot \langle \tilde{\mathbf{V}} \tilde{C}_\beta \rangle}_{\text{dispersion}} + \underbrace{\frac{\epsilon_\beta^{-1}}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \tilde{C}_\beta dA}_{\text{flux interfacial}} \\
 & - \underbrace{\kappa \langle C_\beta \rangle^\beta}_{\text{Decroissance}}
 \end{aligned} \tag{3.35}$$

En soustrayant (3.35) à (3.10), on obtient l'équation différentielle gouvernant \tilde{C}_β :

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial \tilde{C}_\beta}{\partial t} + \mathbf{V} \cdot \nabla \tilde{C}_\beta + \tilde{\mathbf{V}} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta = \\
 \nabla \cdot (D_\beta \nabla \tilde{C}_\beta) - \epsilon_\beta^{-1} \nabla \cdot \left(\frac{D_\beta}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \tilde{C}_\beta dA \right) \\
 + \epsilon_\beta^{-1} \nabla \cdot \langle \tilde{\mathbf{V}} \tilde{C}_\beta \rangle - \frac{\epsilon_\beta^{-1}}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \tilde{C}_\beta dA \\
 - \kappa \tilde{C}_\beta
 \end{aligned} \tag{3.36}$$

On peut simplifier ce résultat en utilisant les restrictions suivantes :

$$\nabla \cdot (D_\beta \nabla \tilde{C}_\beta) \gg \epsilon_\beta^{-1} \nabla \cdot \left(\frac{D_\beta}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \tilde{C}_\beta dA \right) \tag{3.37}$$

$$\mathbf{V} \cdot \nabla \tilde{C}_\beta + \tilde{\mathbf{V}} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta \gg \epsilon_\beta^{-1} \nabla \cdot \langle \tilde{\mathbf{V}} \tilde{C}_\beta \rangle \tag{3.38}$$

Ces deux restrictions sont satisfaites lorsque la longueur caractéristique de la phase β est très petite devant la longueur caractéristique du milieu à l'échelle de Darcy (Whitaker, 1999.; Quintard & Whitaker, 2000.).

Ce qui donne :

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial \tilde{C}_\beta}{\partial t} + \mathbf{V} \cdot \nabla \tilde{C}_\beta + \tilde{\mathbf{V}} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta = \\
 \nabla \cdot (D_\beta \nabla \tilde{C}_\beta) - \frac{\epsilon_\beta^{-1}}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \tilde{C}_\beta dA \\
 - \kappa \tilde{C}_\beta
 \end{aligned} \tag{3.39}$$

Elaboration du modèle cinétique

De la même manière pour la phase σ , on obtient :

$$\frac{\partial \tilde{C}_\sigma}{\partial t} = \nabla \cdot (D_\sigma \nabla \tilde{C}_\sigma) - \frac{\epsilon_\sigma^{-1}}{\vartheta} \int_{A_{\sigma\beta}} \mathbf{n}_{\sigma\beta} \cdot D_\sigma \nabla \tilde{C}_\sigma dA - \kappa \tilde{C}_\sigma \quad (3.40)$$

Comme pour les équations, il est nécessaire d'écrire les conditions aux limites en termes de déviation.

A l'interface $A_{\beta\sigma}$ (cas $\lambda_d = 1$) :

$$C_\beta = C_\sigma \Leftrightarrow \tilde{C}_\beta = \tilde{C}_\sigma - (\langle C_\beta \rangle^\beta - \langle C_\sigma \rangle^\sigma) \quad (3.41)$$

$$\begin{aligned} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \tilde{C}_\beta &= +\mathbf{n}_{\sigma\beta} \cdot D_\sigma \nabla \tilde{C}_\sigma \\ &\quad - \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta \\ &\quad + \mathbf{n}_{\sigma\beta} \cdot D_\sigma \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma \end{aligned} \quad (3.42)$$

Pour simplifier la fermeture, le problème est envisagé comme stationnaire. Cette simplification implique l'hypothèse que le temps caractéristique de relaxation des déviations spatiales (échelle microscopique) est très petit devant celui de relaxation des moyennes intrinsèques de concentration (échelle de Darcy). Cela nous donne le système suivant :

Phase β :

$$\begin{aligned} \mathbf{V} \cdot \nabla \tilde{C}_\beta + \underbrace{\tilde{\mathbf{V}} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta}_{source} &= \nabla \cdot (D_\beta \nabla \tilde{C}_\beta) - \kappa \tilde{C}_\beta \\ &\quad - \frac{\epsilon_\beta^{-1}}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \tilde{C}_\beta dA \end{aligned} \quad (3.43)$$

Phase σ :

$$\nabla \cdot (D_\sigma \nabla \tilde{C}_\sigma) - \kappa \tilde{C}_\sigma - \frac{\epsilon_\sigma^{-1}}{\vartheta} \int_{A_{\sigma\beta}} \mathbf{n}_{\sigma\beta} \cdot D_\sigma \nabla \tilde{C}_\sigma dA = 0 \quad (3.44)$$

Conditions aux limites :

$$C_\beta = C_\sigma \Leftrightarrow \tilde{C}_\beta = \tilde{C}_\sigma - (\langle C_\beta \rangle^\beta - \langle C_\sigma \rangle^\sigma) \quad (3.45)$$

$$\begin{aligned} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \tilde{C}_\beta &= +\mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \tilde{C}_\sigma \\ &\quad - \underbrace{\mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta}_{source} \\ &\quad + \underbrace{\mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\sigma \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma}_{source} \end{aligned} \quad (3.46)$$

Selon Quintard & Whitaker (1993.), les déviations spatiales des concentrations peuvent être exprimées en fonction des 3 sources de ce système, soit sous la forme :

$$\tilde{C}_\beta = \mathbf{b}_{\beta\beta} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta + \mathbf{b}_{\beta\sigma} \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma - s_\beta \left(\langle C_\beta \rangle^\beta - \langle C_\sigma \rangle^\sigma \right) \quad (3.47)$$

$$\tilde{C}_\sigma = \mathbf{b}_{\sigma\beta} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta + \mathbf{b}_{\sigma\sigma} \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma + s_\sigma \left(\langle C_\sigma \rangle^\sigma - \langle C_\beta \rangle^\beta \right) \quad (3.48)$$

où les nouvelles variables $\mathbf{b}_{\beta\beta}$, $\mathbf{b}_{\beta\sigma}$, s_β , $\mathbf{b}_{\sigma\beta}$, $\mathbf{b}_{\sigma\sigma}$, s_σ sont les variables de fermeture. Ces variables sont indépendantes du temps mais dépendent de l'espace.

En remplaçant les déviations spatiales des concentrations par leur expressions définies aux équations 3.47 et 3.48 dans les équations 3.43 et 3.44, on obtient respectivement :

pour la phase β ,

$$\begin{aligned} & \mathbf{V} \cdot \nabla \left[\mathbf{b}_{\beta\beta} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta \right] + \mathbf{V} \cdot \nabla \left[\mathbf{b}_{\beta\sigma} \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma \right] \\ & - \mathbf{V} \cdot \nabla \left[s_\beta \left(\langle C_\beta \rangle^\beta - \langle C_\sigma \rangle^\sigma \right) \right] + \tilde{\mathbf{V}} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta \\ & = \\ & \nabla \cdot \left(D_\beta \nabla \left[\mathbf{b}_{\beta\beta} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta \right] \right) + \nabla \cdot \left(D_\beta \nabla \left[\mathbf{b}_{\beta\sigma} \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma \right] \right) \\ & - \nabla \cdot \left(D_\beta \nabla \left[s_\beta \left(\langle C_\beta \rangle^\beta - \langle C_\sigma \rangle^\sigma \right) \right] \right) \\ & - \frac{\epsilon_\beta^{-1}}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \left[\mathbf{b}_{\beta\beta} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta \right] dA \\ & - \frac{\epsilon_\beta^{-1}}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \left[\mathbf{b}_{\beta\sigma} \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma \right] dA \\ & + \frac{\epsilon_\beta^{-1}}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \left[s_\beta \left(\langle C_\beta \rangle^\beta - \langle C_\sigma \rangle^\sigma \right) \right] dA \\ & - \kappa \mathbf{b}_{\beta\beta} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta - \kappa \mathbf{b}_{\beta\sigma} \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma + \kappa s_\beta \left(\langle C_\beta \rangle^\beta - \langle C_\sigma \rangle^\sigma \right) \end{aligned} \quad (3.49)$$

et pour la phase σ ,

$$\begin{aligned} & \nabla \cdot \left(D_\sigma \nabla \left[\mathbf{b}_{\sigma\beta} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta \right] \right) + \nabla \cdot \left(D_\sigma \nabla \left[\mathbf{b}_{\sigma\sigma} \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma \right] \right) \\ & - \nabla \cdot \left(D_\sigma \nabla \left[s_\sigma \left(\langle C_\sigma \rangle^\sigma - \langle C_\beta \rangle^\beta \right) \right] \right) \\ & - \frac{\epsilon_\sigma^{-1}}{\vartheta} \int_{A_{\sigma\beta}} \mathbf{n}_{\sigma\beta} \cdot D_\sigma \nabla \left[\mathbf{b}_{\sigma\beta} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta \right] dA \\ & - \frac{\epsilon_\sigma^{-1}}{\vartheta} \int_{A_{\sigma\beta}} \mathbf{n}_{\sigma\beta} \cdot D_\sigma \nabla \left[\mathbf{b}_{\sigma\sigma} \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma \right] dA \\ & + \frac{\epsilon_\sigma^{-1}}{\vartheta} \int_{A_{\sigma\beta}} \mathbf{n}_{\sigma\beta} \cdot D_\sigma \nabla \left[s_\sigma \left(\langle C_\sigma \rangle^\sigma - \langle C_\beta \rangle^\beta \right) \right] dA \\ & - \kappa \mathbf{b}_{\sigma\beta} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta - \kappa \mathbf{b}_{\sigma\sigma} \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma + \kappa s_\sigma \left(\langle C_\sigma \rangle^\sigma - \langle C_\beta \rangle^\beta \right) = 0 \end{aligned} \quad (3.50)$$

L'identification dans les deux équations précédentes des termes associés à $\nabla \langle C_\beta \rangle^\beta$, $\nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma$ et $\langle C_\beta \rangle^\beta - \langle C_\sigma \rangle^\sigma$ permet d'écrire trois problèmes de fermeture nécessaires à la résolution des variables de fermeture. Les conditions aux limites sont obtenues de la même manière.

3.3.5 Problèmes de fermeture

Parce que le modèle choisi pour le changement d'échelle est un modèle à deux équations, chacun des problèmes de fermeture est composé de deux équations différentielles du second ordre, et de quatre conditions aux limites. Ces problèmes de fermeture sont obtenus à partir des équations 3.49 et 3.50, dans lesquelles pour chaque problème, sont identifiées les relations factorisables par les termes sources ($\nabla \langle C_\beta \rangle^\beta$, $\nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma$ et $(\langle C_\beta \rangle^\beta - \langle C_\sigma \rangle^\sigma)$). Lors de l'identification de ces relations, nous avons en première approximation négligé la contribution de s_β et de s_σ pour les problèmes de fermeture I et II. Cette simplification permet d'obtenir trois problèmes de fermeture indépendants (non couplés) et donc d'en simplifier la résolution. Ainsi, certaines variables de fermeture peuvent être évaluées de manière analytique et la bonne implémentation de la résolution numérique du système a pu être vérifiée. Cependant, l'absence de couplage entre les problèmes de fermeture diminue la capacité du modèle homogénéisé à déterminer le débit lorsque celui-ci est faible. Notamment dans les cas avec une géométrie simple comme cela a été montré par Golfier *et al.* (2002.). C'est pourquoi, dans la suite de ce document le modèle proposé sera formulé en prenant en compte ce couplage.

3.3.5.1 Problème I associé à $\nabla \langle C_\beta \rangle^\beta$:

On pose :

$$c_{\beta\beta} = \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \mathbf{b}_{\beta\beta} dA \quad (3.51)$$

Pour la phase β :

$$\begin{aligned} \mathbf{V} \cdot \nabla \mathbf{b}_{\beta\beta} + \tilde{\mathbf{V}} - s_\beta \mathbf{V} &= D_\beta \nabla^2 \mathbf{b}_{\beta\beta} - \epsilon_\beta^{-1} \mathbf{c}_{\beta\beta} - \kappa \mathbf{b}_{\beta\beta} - 2D_\beta \nabla s_\beta \\ &+ \frac{\epsilon_\beta^{-1}}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} D_\beta s_\beta dA. \end{aligned} \quad (3.52)$$

Pour la phase σ :

$$\begin{aligned} 0 &= D_\sigma \nabla^2 \mathbf{b}_{\sigma\beta} + \epsilon_\sigma^{-1} \mathbf{c}_{\beta\beta} - \kappa \mathbf{b}_{\sigma\beta} + 2D_\sigma \nabla s_\sigma \\ &- \frac{\epsilon_\sigma^{-1}}{\vartheta} \int_{A_{\sigma\beta}} \mathbf{n}_{\sigma\beta} D_\sigma s_\sigma dA \end{aligned} \quad (3.53)$$

Conditions aux limites (à l'interface) :

$$\mathbf{b}_{\beta\beta} = \mathbf{b}_{\sigma\beta} \quad (3.54)$$

$$- \mathbf{n}_{\beta\sigma} D_\beta s_\beta + \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \mathbf{b}_{\beta\beta} = \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\sigma \nabla \mathbf{b}_{\sigma\beta} - \mathbf{n}_{\sigma\beta} D_\sigma s_\sigma - \mathbf{n}_{\beta\sigma} D_\beta \quad (3.55)$$

$$\langle \mathbf{b}_{\beta\beta} \rangle^\beta = 0 \quad (3.56)$$

$$\langle \mathbf{b}_{\sigma\beta} \rangle^\sigma = 0 \quad (3.57)$$

Ici, nous utilisons l'hypothèse selon laquelle la moyenne de la déviation spatiale est nulle. Cette hypothèse est nécessaire à la détermination de la valeur de l'intégrale de surface présente dans les équations 3.52 et 3.53. L'évaluation de cette intégrale est décrite par Quintard & Whitaker (1993.).

Une condition de périodicité portant sur la déviation spatiale de la concentration est également imposée. Ainsi, le problème de fermeture n'est résolu qu'une fois sur un volume élémentaire représentatif, qui pourra être envisagé ensuite comme la cellule unitaire d'un modèle spatialement périodique d'un milieu poreux.

3.3.5.2 Problème II associé à $\nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma$:

On pose :

$$\mathbf{c}_{\beta\sigma} = \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} (\mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \mathbf{b}_{\beta\sigma}) dA \quad (3.58)$$

Pour la phase β :

$$\begin{aligned} \mathbf{V} \cdot \nabla \mathbf{b}_{\beta\sigma} + s_\beta \mathbf{V} &= D_\beta \nabla^2 \mathbf{b}_{\beta\sigma} - \epsilon_\beta^{-1} \mathbf{c}_{\beta\sigma} - \kappa \mathbf{b}_{\beta\sigma} + 2D_\beta \nabla s_\beta \\ &\quad - \frac{\epsilon_\beta^{-1}}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} D_\beta s_\beta dA \end{aligned} \quad (3.59)$$

Pour la phase σ :

$$\begin{aligned} 0 &= D_\sigma \nabla^2 \mathbf{b}_{\sigma\sigma} + \epsilon_\sigma^{-1} \mathbf{c}_{\beta\sigma} - \kappa \mathbf{b}_{\sigma\sigma} - 2D_\sigma \nabla s_\sigma \\ &\quad + \frac{\epsilon_\sigma^{-1}}{\vartheta} \int_{A_{\sigma\beta}} \mathbf{n}_{\sigma\beta} D_\sigma s_\sigma dA \end{aligned} \quad (3.60)$$

Conditions aux limites (à l'interface) :

$$\mathbf{b}_{\beta\sigma} = \mathbf{b}_{\sigma\sigma} \quad (3.61)$$

$$\mathbf{n}_{\beta\sigma} D_\beta s_\beta + \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \mathbf{b}_{\beta\sigma} = \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\sigma \nabla \mathbf{b}_{\sigma\sigma} + \mathbf{n}_{\sigma\beta} D_\sigma s_\sigma - \mathbf{n}_{\beta\sigma} D_\sigma \quad (3.62)$$

$$\langle \mathbf{b}_{\beta\sigma} \rangle^\beta = \langle \mathbf{b}_{\sigma\sigma} \rangle^\sigma = 0 \quad (3.63)$$

$$\langle \mathbf{b}_{\sigma\sigma} \rangle^\sigma = 0 \quad (3.64)$$

3.3.5.3 Problème III associé à $(\langle C_\beta \rangle^\beta - \langle C_\sigma \rangle^\sigma)$:

On pose :

$$a_v h = \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} (\mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla s_\beta) dA \quad (3.65)$$

Pour la phase β :

$$\mathbf{V} \cdot \nabla s_\beta = D_\beta \nabla^2 s_\beta - \epsilon_\beta^{-1} a_v h - \kappa s_\beta \quad (3.66)$$

Pour la phase σ :

$$0 = D_\sigma \nabla^2 s_\sigma + \epsilon_\sigma^{-1} a_v h - \kappa s_\sigma \quad (3.67)$$

Conditions aux limites (à l'interface) :

$$s_\beta = s_\sigma + 1 \quad (3.68)$$

$$\mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla s_\beta = \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\sigma \nabla s_\sigma \quad (3.69)$$

$$\langle s_\beta \rangle^\beta = 0 \quad (3.70)$$

$$\langle s_\sigma \rangle^\sigma = 0 \quad (3.71)$$

3.3.6 Equations à l'échelle de Darcy

Pour obtenir les équations régissant les moyennes intrinsèques des concentrations valides à l'échelle de Darcy, on remplace dans les équations 3.30 et 3.31 les déviations par leurs expressions (Eq. 3.47 et Eq. 3.48) où, désormais, grâce à la résolution des problèmes de fermeture, les variables de fermeture sont connues. On obtient alors pour la phase β :

$$\begin{aligned} \epsilon_\beta \frac{\partial \langle C_\beta \rangle^\beta}{\partial t} &+ \epsilon_\beta \langle \mathbf{V} \rangle^\beta \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta - \mathbf{u}_{\beta\beta} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta - \mathbf{u}_{\beta\sigma} \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma \\ &= \nabla \cdot (\mathbf{K}_{\beta\beta}^* \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta + \mathbf{K}_{\beta\sigma}^* \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma) \\ &\quad - a_v h (\langle C_\beta \rangle^\beta - \langle C_\sigma \rangle^\sigma) - \epsilon_\beta \kappa \langle C_\beta \rangle^\beta \end{aligned} \quad (3.72)$$

avec :

$$\mathbf{u}_{\beta\beta} = \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \mathbf{b}_{\beta\beta} dA + \langle \tilde{V} s_\beta \rangle \quad (3.73)$$

$$- \frac{D_\beta}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} s_\beta dA$$

$$\mathbf{u}_{\beta\sigma} = \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla \mathbf{b}_{\beta\sigma} dA - \langle \tilde{V} s_\beta \rangle \quad (3.74)$$

$$+ \frac{D_\beta}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} s_\beta dA$$

$$\mathbf{K}_{\beta\beta}^* = \epsilon_\beta D_\beta \mathbf{I} + \frac{D_\beta}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \mathbf{b}_{\beta\beta} dA - \langle \tilde{V} \mathbf{b}_{\beta\beta} \rangle \quad (3.75)$$

$$\mathbf{K}_{\beta\sigma}^* = \frac{D_\beta}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \mathbf{b}_{\beta\sigma} dA - \langle \tilde{V} \mathbf{b}_{\beta\sigma} \rangle \quad (3.76)$$

$$a_v h = \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\beta\sigma} \cdot D_\beta \nabla s_\beta dA \quad (3.77)$$

Et de même pour la phase σ :

$$\begin{aligned} \epsilon_\sigma \frac{\partial \langle C_\sigma \rangle^\sigma}{\partial t} &= \mathbf{u}_{\sigma\beta} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta - \mathbf{u}_{\sigma\sigma} \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma \\ &= \nabla \cdot (\mathbf{K}_{\sigma\beta} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta + \mathbf{K}_{\sigma\sigma} \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma) \\ &\quad - a_v h (\langle C_\sigma \rangle^\sigma - \langle C_\beta \rangle^\beta) - \epsilon_\sigma \kappa \langle C_\sigma \rangle^\sigma \end{aligned} \quad (3.78)$$

avec :

$$\mathbf{u}_{\sigma\beta} = \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\beta} \cdot D_\sigma \nabla \mathbf{b}_{\sigma\beta} dA - \frac{D_\sigma}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\beta} s_\sigma dA \quad (3.79)$$

$$\mathbf{u}_{\sigma\sigma} = \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\beta} \cdot D_\sigma \nabla \mathbf{b}_{\sigma\sigma} dA + \frac{D_\sigma}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\beta} s_\sigma dA \quad (3.80)$$

$$\mathbf{K}_{\sigma\beta} = \frac{D_\sigma}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\beta} \mathbf{b}_{\sigma\beta} dA \quad (3.81)$$

$$\mathbf{K}_{\sigma\sigma} = \epsilon_\sigma D_\sigma \mathbf{I} + \frac{D_\sigma}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\beta} \mathbf{b}_{\sigma\sigma} dA \quad (3.82)$$

$$a_v h = \frac{1}{\vartheta} \int_{A_{\beta\sigma}} \mathbf{n}_{\sigma\beta} \cdot D_\sigma \nabla s_\sigma dA \quad (3.83)$$

Les coefficients effectifs $\mathbf{K}_{\beta\beta}$ et $\mathbf{K}_{\beta\sigma}$ sont les tenseurs effectifs de diffusion. Ils tiennent compte de la diffusion mais également d'une partie de la convection (déviations spatiales) de l'échelle microscopique. Le premier est le tenseur dominant et le second traduit le couplage entre les deux phases. Les coefficients effectifs $\mathbf{u}_{\beta\beta}$ et $\mathbf{u}_{\beta\sigma}$, associés aux termes de transport convectif, sont les vitesses effectives. Le

Conclusion

coefficient $a_v h$ caractérise l'échange entre les deux phases. De la même manière, les coefficients effectifs de l'équation pour la phase σ sont les tenseurs représentatifs du transport diffusif ($\mathbf{K}_{\sigma\beta}$ pour le couplage et $\mathbf{K}_{\sigma\sigma}$ le tenseur dominant) et les vitesses effectives ($\mathbf{u}_{\sigma\sigma}$ et $\mathbf{u}_{\sigma\beta}$).

3.4 Conclusion

Dans ce chapitre, l'ensemble de la méthode permettant d'obtenir les équations régissant l'évolution des concentrations à l'échelle de Darcy (concentrations moyennes) a été présenté. Cependant, notre objectif est de proposer un modèle cinétique permettant d'évaluer le débit. Or, pour l'instant, le débit n'apparaît pas comme paramètre des équations. Le chapitre suivant détaille donc une méthode d'identification du débit toujours dans le cas simplifié de la géométrie du cylindre de Krogh, à partir du modèle homogénéisé et on y compare les résultats obtenus avec les résultats des modèles compartimentaux.

4

Identification du débit

Sommaire

4.1	Introduction	64
4.2	Cinétique de référence	64
4.2.1	Ordres de grandeurs	64
4.2.2	Etude expérimentale	65
4.2.2.1	Développement d'un modèle original	65
4.2.2.2	Technique de mesure	68
4.2.2.3	Dispositif expérimental et matériel	70
4.2.2.4	Champs de concentration et fonction d'entrée	75
4.2.3	Etude numérique pour le cylindre de Krogh	81
4.2.3.1	Définition du modèle	81
4.2.3.2	Champs et cinétiques de concentration	82
4.3	Méthode d'évaluation du débit	84
4.3.1	Cas du modèle de Renkin-Crone	84
4.3.1.1	Evaluation du coefficient de perméabilité P	85
4.3.1.2	Problème inverse pour l'évaluation du débit	88
4.3.2	Cas du modèle homogénéisé	89
4.3.2.1	Etude de la dépendance des paramètres effectifs au débit.	91
4.3.2.2	Problème inverse pour l'évaluation du débit avec le modèle homogénéisé	94
4.4	Comparaison des résultats	94
4.4.1	Cinétiques	94
4.4.2	Débits identifiés	97
4.4.3	Résultats des mesures expérimentales	98
4.5	Conclusion	100

4.1 Introduction

Dans ce chapitre, les modèles cinétiques présentés précédemment sont utilisés pour identifier le débit sanguin. Ces modèles, qu'il s'agisse du modèle compartimental de Renkin-Crone, à la base de tous les modèles compartimentaux ultérieurs, ou du modèle homogénéisé, relie la concentration en traceur dans le cerveau à la concentration d'entrée en simplifiant à l'extrême l'architecture du réseau vasculaire cérébral, pour en garder un unique composant élémentaire, le cylindre de Krogh.

Cette géométrie est, par nature, définie à l'échelle microscopique. Par conséquent, il est important, dans un premier temps, d'évaluer la capacité de ces modèles à identifier le débit, par inversion, à l'échelle à laquelle ils ont été définis. Or, la tomographie à émission de positrons est, de par sa résolution spatiale, une technique qui mesure des concentrations moyennes, à l'échelle macroscopique. Il faut donc utiliser d'autres méthodes pour disposer de la concentration moyenne à l'échelle microscopique.

Dans la suite de ce chapitre, nous présenterons deux méthodes permettant d'obtenir la concentration à l'échelle microscopique (concentration de référence), une méthode expérimentale puis une méthode numérique.

Nous présenterons ensuite la méthode d'identification du débit à partir des deux modèles, compartimental et homogénéisé, avant de comparer les débits évalués au débit imposé en entrée dans le vaisseau.

4.2 Cinétique de référence

4.2.1 Ordres de grandeurs

Pour obtenir une modélisation fine des phénomènes de transport représentative de ceux présents dans le réseau de vaisseaux capillaires cérébral, la nature du régime de l'écoulement et l'importance du transport convectif par rapport au transport diffusif doivent être comparables à celles du réseau retenu (le cylindre de Krogh).

C'est pourquoi, nous avons évalué les nombres de Péclet¹ et de Reynolds² à partir des données de la micro-circulation cérébrale dont les ordres de grandeurs

¹Le nombre de Péclet permet la comparaison de l'importance du transport convectif par rapport au transport diffusif d'une espèce en solution. Deux nombres de Péclet sont définis dans ce chapitre, le nombre de Péclet longitudinal (Pe_l) et le nombre de Péclet transversal (radial) (Pe_r), suivant que l'on compare le transport convectif au transport diffusif du traceur parallèlement ou perpendiculairement à l'écoulement. $Pe_l = \frac{LV}{D}$ ou $Pe_r = \frac{r_o^2 V}{DL}$, avec D le coefficient de diffusion du traceur dans le sang et h la hauteur du canal.

²Le nombre de Reynolds représente le rapport entre les forces d'inertie et les forces visqueuses. $Re = \frac{\rho VL}{\eta}$ ou $Re = \frac{VL}{\nu}$, avec ρ la masse volumique, V la vitesse moyenne, L la longueur du canal, η et ν les viscosités dynamique et cinématique.

Cinétique de référence

sont donnés dans le tableau suivant (4.1).

Définitions	Symboles	Ordres de grandeurs	Unités
Viscosité cinématique du sang	ν	3.10^{-6}	m^2/s
Distance extra-vasculaire	X	20	μm
Diamètre des vaisseaux	D_{min}	4	μm
	D_{max}	9	μm
Longueur moyenne des vaisseaux	L_{moy}	60	μm
Coefficient de diffusion de l'eau dans le sang	D	2.10^{-3}	mm^2/s
Débit sanguin	Q_{min}	0.1	nL/min
	Q_{max}	1	nL/min
Nombre de Reynolds	Re_{min}	$6.6 \cdot 10^{-5}$	
	Re_{max}	$1.8 \cdot 10^{-3}$	
Nombre de Péclet	Pe_l_{min}	$1 \cdot 10^{-15}$	
	Pe_l_{max}	$1 \cdot 10^{-14}$	
	Pe_r_{min}	$9 \cdot 10^{-15}$	
	Pe_r_{max}	$2.5 \cdot 10^{-13}$	

TAB. 4.1 – Ordres de grandeurs caractérisant la micro-circulation dans le réseau capillaire cérébral et nombres sans dimension associés.

4.2.2 Etude expérimentale

Pour obtenir la cinétique de référence du champ de concentration dans la géométrie de Krogh, nous avons réalisé un modèle expérimental reproduisant cette géométrie et les différents modes de transport correspondants (convection-diffusion dans le vaisseau et diffusion dans le tissu) en essayant de respecter au mieux les dimensions des nombres de Péclet et de Reynolds de la micro-circulation dans le réseau capillaire cérébral.

Nous détaillerons ci-dessous le développement de ce modèle, la technique de mesure et le dispositif expérimental utilisé pour, d'une part, imposer un débit contrôlé et, d'autre part, mesurer le champ de concentration.

4.2.2.1 Développement d'un modèle original

La plupart des modèles expérimentaux utilisés pour l'étude des milieux poreux sont constitués d'une matrice imperméable contenant le réseau de pores. Or, pour le problème qui nous préoccupe, la matrice doit modéliser le tissu cérébral, et donc permettre la diffusion. C'est pourquoi, dans le but de reproduire les modes de transport (et en particulier la diffusion) d'une solution chargée en traceur dans

la géométrie de Krogh, nous avons développé un modèle expérimental original de type double milieu en utilisant une matrice diffusive constituée de gel d'alginate dans laquelle un réseau de canaux modélise le réseau capillaire cérébral.

Les alginates alcalins sont des polysaccharides obtenus à partir d'une famille d'algues brunes : les laminaires. Ils forment dans l'eau des solutions colloïdales visqueuses. Leur utilisation est répandue dans l'agro-alimentaire où l'on s'en sert comme épaississants, gélifiants ou émulsifiants, mais ils sont également présents dans de nombreux produits industriels (produits de beauté, peintures, encres ...). Les gels que l'on peut former avec l'alginate sont translucides, thermostables et inertes.

Dans notre cas, le gel formant la matrice est obtenu à partir de Protanal LF10/60 de marque FMCBiopolymer. Ce sel, dissout dans de l'eau distillée, polymérise par immersion dans une solution de chlorure de calcium ($CaCl_2$) tandis que sa dépolymérisation se fait par un apport de citrate de sodium. Le comportement diffusif du gel polymérisé est proche de celui de l'eau, puisque le coefficient de diffusion de notre traceur (fluorescéine, cf.§4.2.2.3) dans le gel est de $5 \cdot 10^{-10} m^2/s$ alors qu'il est de $6 \cdot 10^{-10} m^2/s$ dans l'eau (Cabodi *et al.*, 2005.). A titre de comparaison, le coefficient de diffusion de l'eau dans le tissu cérébral est de $0.75 \cdot 10^{-9} m^2/s$ (Thomas *et al.*, 1999.).

Les propriétés de ce gel en font un bon candidat pour notre étude, d'autant que son utilisation pour la fabrication de canaux de petite section ($100 \times 100 \mu m$) a déjà été effectuée au Department of Chemical Engineering de l'Université de Cornell (USA) par l'équipe du professeur A. D. Stroock. Nous avons donc adopté le protocole mis au point (Cabodi *et al.*, 2005.) à la suite d'une formation d'une semaine au sein de leur équipe.

Micro-canaux dans une matrice de gel d'alginate.

La fabrication des micro-canaux utilise la technique de lithographie "molle" (soft lithography) (McDonald *et al.*, 2000.). Cette technique repose sur la fabrication de moules qui reproduisent, en négatif, l'architecture désirée. Les moules que nous utilisons ont été fabriqués au Laboratoire d'Analyse et d'Architecture des Systèmes (LAAS) ou à l'Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la ville de Paris (ESPCI) selon le principe suivant : une résine photosensible (SU8) est déposée uniformément sur une galette de silicium puis un masque reproduisant le négatif du réseau y est superposé. Enfin, l'ensemble est soumis à un rayonnement UV, ce qui produit le durcissement de la résine exposée. Après dissolution des parties protégées du rayonnement par le masque, seule la structure du réseau demeure (Fig.4.1.A.).

Dans la version classique de cette méthode, un polymère inorganique, le PDMS (polydiméthylsiloxane), mélangé à un durcisseur, est déposé sous forme liquide dans le moule. Il est polymérisé en chauffant l'ensemble à $60 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant une heure, puis démoulé (Fig.4.1.B.) Pour achever la fabrication des microcanaux en PDMS, une couche lisse de PDMS obtenue par moulage sur une galette de sili-

cium lisse est utilisée pour capoter la couche précédemment obtenue (Fig.4.1.C.). Le collage se fait par contact après un traitement plasma (Plasma cleaner, HARRICK) des deux couches (Fig.4.1.C.).

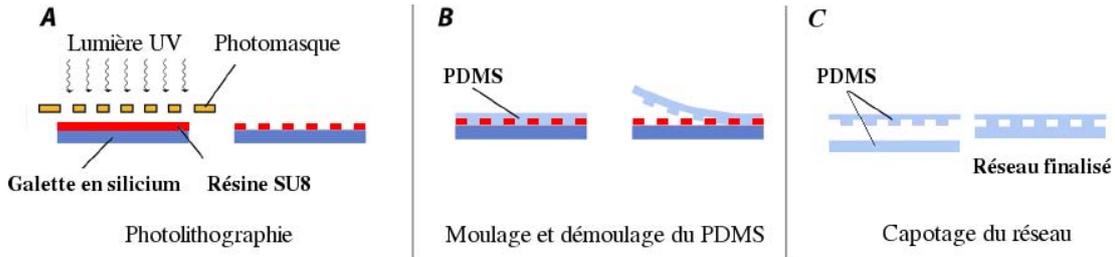


FIG. 4.1 – Principe de la “soft” lithographie.

Dans notre cas, ce protocole n’est pas adapté car le PDMS, qui délimite les canaux, ne permet pas la diffusion d’un traceur en son sein. C’est pourquoi nous avons fait le choix de remplacer ce matériau par un gel d’alginate. Cependant, il n’est pas possible de transposer directement le protocole décrit ci-dessus à la fabrication de micro-canaux en gel d’alginate.

En effet, la polymérisation du gel d’alginate est plus délicate car l’apport de $CaCl_2$ entraîne une réaction immédiate, transformant la solution d’alginate en gel solide. C’est pourquoi une membrane poreuse et une grille sont utilisées pour garantir un bon contrôle de l’épaisseur de la couche lors de l’apport du chlorure de calcium (Fig.4.2).

De plus, comme le gel d’alginate polymérisé au contact de la résine SU8 ne se démoule pas, le moulage du gel d’alginate est effectué sur un moule en PDMS élaboré suivant le protocole présenté précédemment.

Enfin, le gel d’alginate étant composé à 96% d’eau, sa tenue mécanique est assez faible. C’est pourquoi, les moules utilisés sont fabriqués de sorte que l’assemblage de la couche de gel gravée et du capot puisse se faire avec un minimum de manipulations (Fig.4.3 et détails de l’annexe A.1).

Cependant, malgré ces précautions, la réalisation d’expériences complètes dans la géométrie du cylindre de Krogh, s’est avérée extrêmement difficile, les dimensions choisies (canal unique ou deux canaux parallèles de section $100 \times 100 \mu m$ et de longueur d’environ 1 centimètre) étant probablement trop ambitieuses pour la réalisation en gel d’alginate. Nous n’avons donc pas obtenu de mesures satisfaisantes dans cette géométrie, en particulier parce que nous n’avons pas réussi à éliminer les fuites entre les deux épaisseurs de gel. Par contre, nous avons utilisé le dispositif expérimental développé à Cornell (les moules), comprenant 16

canaux parallèles de section $100 \times 100 \mu m$ et de $9 mm$ de longueur, qui a permis, avec succès, de réaliser au sein de notre laboratoire des réseaux dans du gel d'alginate dans lesquels des expérimentations d'écoulements contrôlés ont pu être obtenus. C'est pourquoi dans la suite, nous présenterons cette dernière géométrie ainsi que les quelques résultats expérimentaux obtenus en l'utilisant. Il faut souligner ici l'intérêt général de la technique développée car elle permet d'aborder expérimentalement des problèmes du type "double milieu" avec une connaissance des champs de concentration internes, et ce de manière relativement simple et efficace, par comparaison avec, par exemple, les scanners X.

4.2.2.2 Technique de mesure

Introduction.

La technique de mesure doit permettre l'évaluation quantitative du champ de concentration dans le modèle expérimental.

Une étude bibliographique (Walker, 1987.; Didierjean *et al.*, 1997.; Yavuz *et al.*, 1997.; Detwiler *et al.*, 1999.; Zinn *et al.*, 2004.) concernant les techniques de mesure optique adaptées à nos travaux nous a conduit à adopter une méthode utilisant les propriétés d'atténuation de la lumière plutôt que celle mettant en oeuvre la fluorescence du traceur. Ainsi, le matériel mis en oeuvre pour la détection du traceur se réduit à une caméra CCD de grande sensibilité, d'un éclairage et de filtres optiques adéquats et utilise une solution colorée moins contraignante que le traceur radioactif utilisé en TEP.

Mesure par atténuation de la lumière.

La méthode retenue consiste à relier l'absorption de la lumière aux propriétés du milieu qu'elle traverse en utilisant la loi de Beer-Lambert :

$$I(\lambda) = I_0(\lambda)e^{-\alpha_\lambda l C} \quad (4.1)$$

$$A_\lambda = -\log \frac{I(\lambda)}{I_0(\lambda)} = \varepsilon_\lambda l C \quad (4.2)$$

avec $I_0(\lambda)$ et $I(\lambda)$ les intensités de lumière monochromatique incidente et transmise, α_λ le coefficient d'absorption, l la longueur du trajet optique, C la concentration molaire de la solution, A_λ l'absorbance à une longueur d'onde et

$$\varepsilon_\lambda = \frac{\alpha_\lambda}{2.303} \quad (4.3)$$

le coefficient d'extinction molaire.

Selon la littérature (Didierjean *et al.*, 1997.; Detwiler *et al.*, 1999.) et notre propre vérification expérimentale, le niveau de gris G_{lvt} enregistré par la caméra est proportionnel à l'intensité lumineuse :

$$G_{lvt} = aI + b \quad (4.4)$$

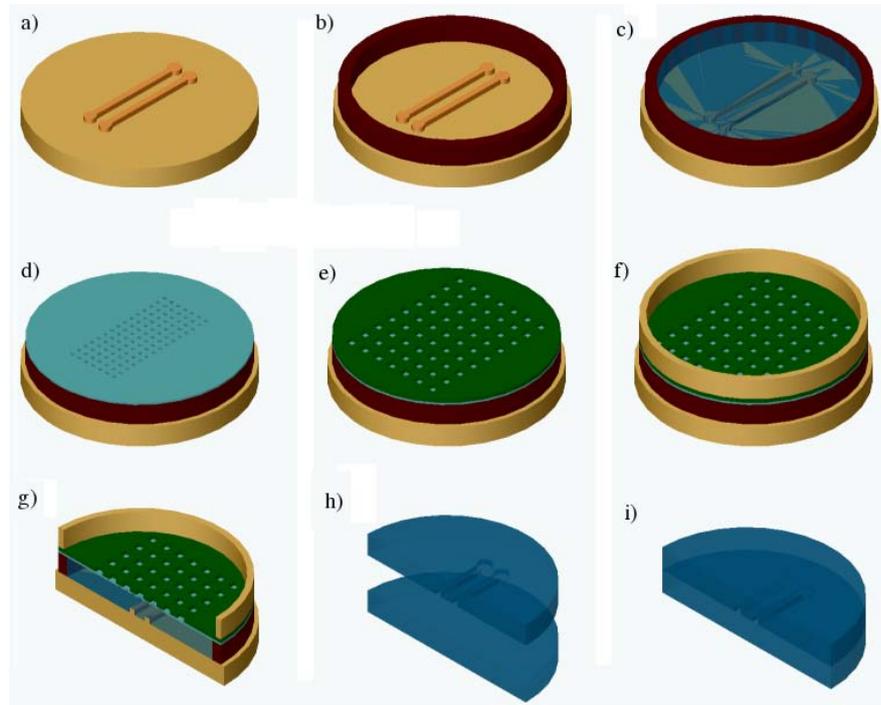


FIG. 4.2 – Principe de fabrication du gel. a) PDMS avec le réseau en relief; b) Ajout d'un élément pour créer un réservoir en volume au dessus du PDMS; c) Remplissage avec le gel d'alginate non polymérisé; d) Installation à la surface d'une membrane poreuse (micropores); e) Mise en place d'une grille pour empêcher la déformation du gel; f) Ajout de $CaCl_2$: agent de polymérisation de l'alginate; g) Incubation (1h à 20° C), transport par diffusion de l'agent de polymérisation; h) On réitère l'opération sur un tampon vierge pour obtenir une couche de gel lisse; i) La couche lisse est mise au contact de la première et vient capoter l'ensemble (collage).

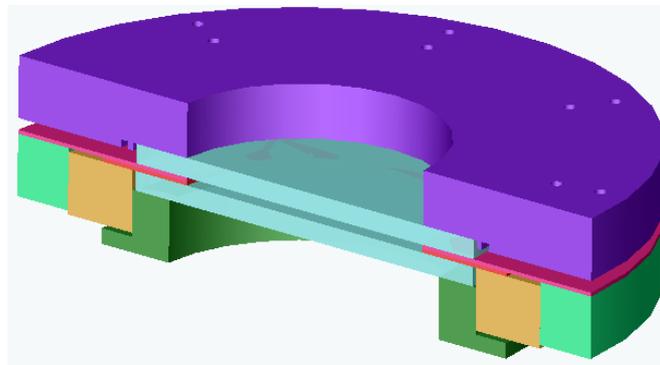


FIG. 4.3 – Support de fabrication du gel.

où b est l'offset correspondant au signal enregistré par la caméra dans le noir.

Une fois l'évaluation de cet offset réalisée, il est donc possible d'évaluer, après traitement des images, la transmittance ($\frac{I(\lambda)}{I_0(\lambda)}$) du milieu en retranchant l'offset à toutes les images puis en les divisant toutes par la première qui correspond à l'état initial où la concentration est nulle. A partir de la transmittance et connaissant la géométrie ainsi que le coefficient d'absorption du colorant, l'utilisation de la loi de Beer Lambert permet d'obtenir le champ de concentration à chaque instant.

Cependant, cette méthode n'est valable que pour de faibles concentrations en traceur, ou pour de faibles longueurs de trajet optique (lorsque ce dernier devient trop important le phénomène de diffusion multiple rend invalide la loi de Beer-Lambert).

En particulier l'évolution linéaire de l'absorbance en fonction de la concentration n'est valide que lorsque le produit lC est suffisamment faible pour rester dans un régime de diffusion simple de la lumière, sans réfraction ni diffraction.

Par ailleurs, la méthode de Beer-Lambert permet de retrouver la concentration d'une solution homogène lorsque le coefficient d'extinction et la longueur du trajet optique sont connus. Dans notre cas, la concentration dans le milieu n'est pas homogène, cependant, l'application de cette méthode permet d'obtenir la concentration moyenne. En effet, si l'on considère un milieu composé de n couches parallèles homogène de concentration C_i et d'épaisseur e_i , et que l'on applique en série la loi de Beer Lambert, alors on trouve que ce milieu a un comportement équivalent à une unique couche d'épaisseur $e_{tot} = \sum_1^n e_i$ et de concentration $\sum_1^n \frac{e_i}{e_{tot}} C_i$, correspondant à la concentration moyenne.

4.2.2.3 Dispositif expérimental et matériel

Dans cette sous-section, nous présenterons le dispositif expérimental ainsi que le matériel principal utilisé. Le choix de ce dernier est important dans le cadre d'une quantification optique de la concentration car il peut introduire des erreurs sur la mesure.

Dispositif expérimental.

Le dispositif expérimental élaboré au cours de ce travail permet, d'une part, la réalisation d'un écoulement d'une solution d'un traceur au sein d'un double milieu avec un débit contrôlé et, d'autre part, de filmer la cinétique de la concentration au sein de ce milieu. Ce double milieu, déjà présenté, est le coeur du dispositif expérimental, constitué d'un réseau de canaux dans du gel d'alginate (matrice diffusive). Il permet de reproduire les modes de transport de la circulation cérébrale. Autour de ce modèle, un ensemble de matériel permet de contrôler le débit et d'enregistrer l'évolution de la cinétique de concentration au cours du temps (Fig.4.4).

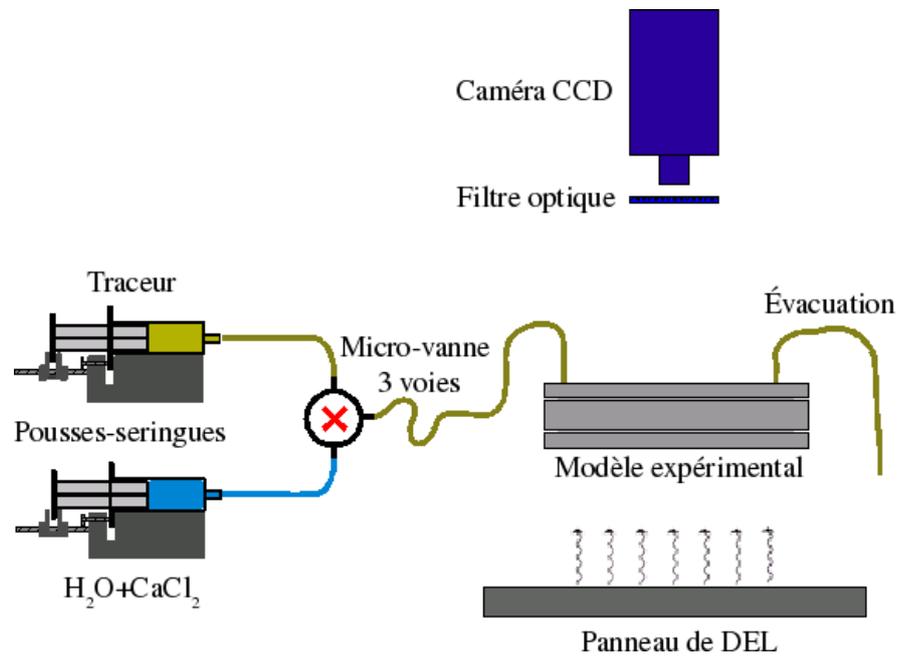


FIG. 4.4 – Dispositif expérimental : le modèle expérimental permettant de reproduire les modes de transport d'un écoulement capillaire cérébral est alimenté par deux pousset-seringues. La vanne trois voies permet de choisir entre le traceur coloré ou une solution de $CaCl_2$. Pour enregistrer la cinétique de répartition du traceur, le modèle expérimental est filmé par une caméra CCD. La lumière blanche émise par le panneau de DEL est filtrée par un filtre passe bande (de 21 nm centré autour de 482 nm) situé juste avant la caméra.

Les pousse-seringues.

Ces derniers de marque HARVARD APPARATUS (PHD 2000) entraînent les solutions de fluorescéine ou de $CaCl_2$ dans le modèle à un débit constant imposé. La gamme de débit imposable s'étend du nanolitre par minute au millilitre par minute. Associés à une vanne trois voies et deux seringues, ils permettent de saturer dans un premier temps le milieu par la solution de $CaCl_2$, puis, en modifiant l'alimentation au niveau de la vanne, d'envoyer la concentration avec un signal relativement propre, l'objectif étant d'approcher une forme de type Heaviside.

La fluorescéine.

La fluorescéine est actuellement l'un des colorants le plus commun. C'est également un fluorophore, qui émet une radiation d'une longueur d'onde de 514 nm lorsqu'il est soumis à une radiation proche de 490 nm , longueur d'onde qui correspond à son pic d'absorption. Cependant, en solution, sa forme ionique dépend très fortement du pH (Sjoback *et al.*, 1995.), ce qui fait varier le coefficient d'absorption ainsi que la position du pic d'absorption. La gamme de concentrations des solutions utilisées pour les expériences varie de 0.015 à 0.05 mM . Elles sont produites par dissolution puis dilution de sel de fluorescéine (Sigma-Aldrich) dans de l'eau distillée. Nous n'avons pas pris de précaution particulière concernant le pH des solutions puisque, avant chaque utilisation, le coefficient d'absorption est mesuré à l'aide d'un spectrophotomètre.

Le spectrophotomètre.

Le spectrophotomètre de type He λ ios Gamma de marque ThermoSpectronic nous permet de déterminer avec précision le coefficient d'absorption. En effet, cet appareil mesure directement l'absorbance (Fig.4.5) de l'échantillon en comparant l'intensité optique transmise par la cuve pleine de colorant à celle transmise par la cuve remplie du solvant (H_2O). Les cuves contenant la solution de colorant étant de dimension calibrée, le chemin optique est parfaitement maîtrisé et le coefficient d'absorption se déduit directement de l'absorbance en utilisant la loi de Beer-Lambert. Deux types de cuves ont été utilisées, des cuves standards en plastique dont le trajet optique est de 1 cm , et des cuves en quartz dont le trajet optique est de 1 mm . Ces dernières permettent de travailler avec des concentrations plus importantes minimisant le risque d'erreur sur la concentration de l'échantillon.

Le spectrophotomètre permet également de vérifier le domaine de linéarité de la loi de Beer-Lambert en traçant l'absorbance obtenue pour la gamme de concentration utilisée à la longueur du pic d'absorption (Fig.4.6).

Le panneau de Diodes Electro-Luminescentes (DEL).

La lumière blanche traversant le réseau provient d'un panneau de DEL (Phl

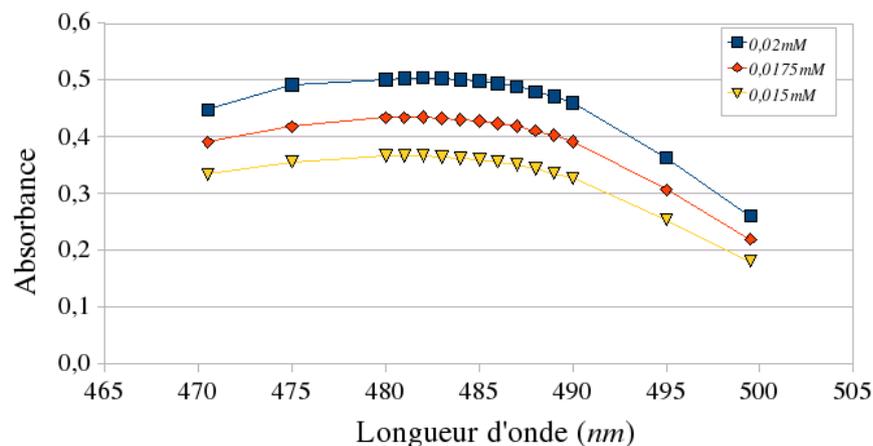


FIG. 4.5 – Tracé de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde pour différentes concentrations et une cuve d'un centimètre. Pour cette série, le pic d'absorption se situe à une longueur d'onde de 482 nm.

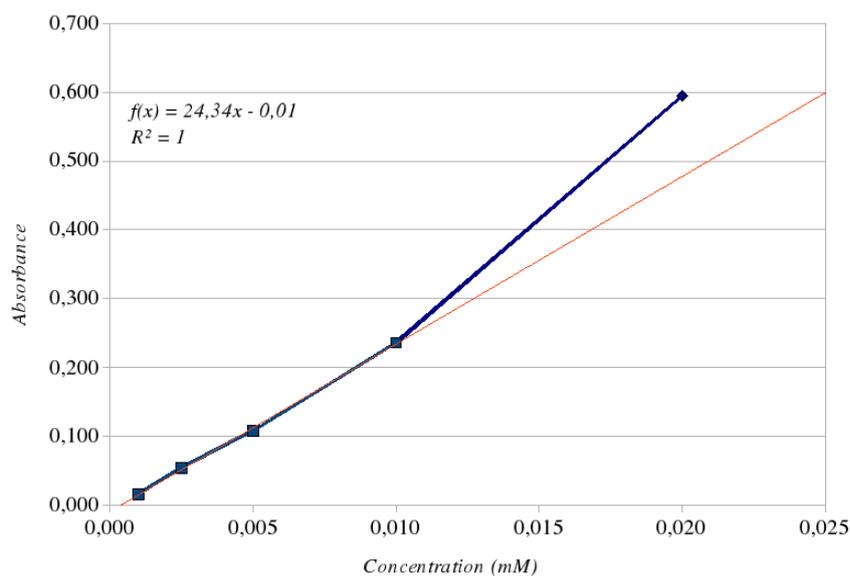


FIG. 4.6 – Tracé de l'absorbance (courbe en trait fort) à une longueur d'onde de 482 nm en fonction de la concentration pour une cuve de 1 cm et tracé de la régression linéaire (courbe en trait fin). Remarque : on peut considérer que l'évolution de la concentration utilisée est linéaire jusqu'à 0.01 mM pour une cuve d'1 cm de côté.

LEDW-BL-200x200 SQ -1R24) qui offre une bonne homogénéité spatiale et temporelle et émet une lumière que l'on peut considérer comme parallèle. Ce dernier point a été vérifié en plaçant le panneau à différentes distances d'un masque percé d'un orifice. La variation de l'intensité lumineuse enregistrée par la caméra pour les différentes positions s'est révélée négligeable devant le bruit de la caméra dès lors que la distance était supérieure à 30 cm. Le spectre de puissance du panneau de DEL est présenté figure 4.7.

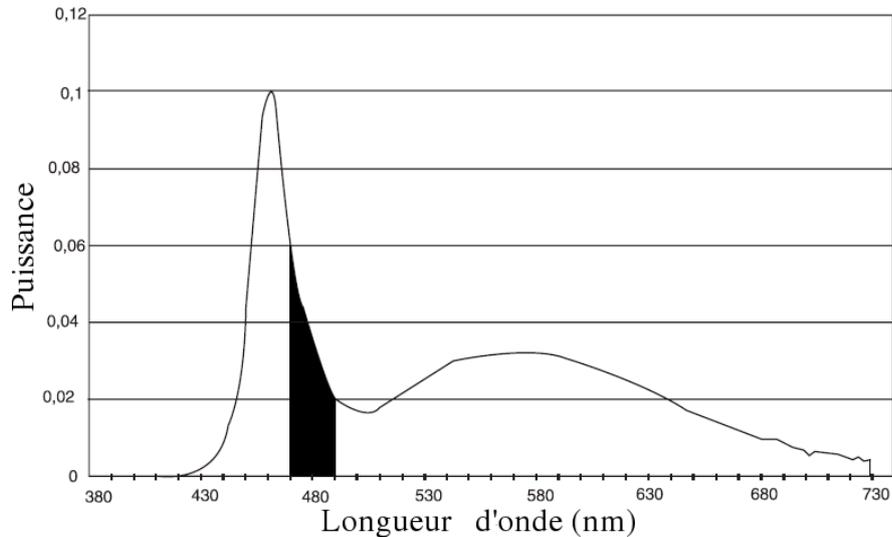


FIG. 4.7 – La courbe représente la réponse en puissance du Panneau de DEL en fonction de la longueur d'onde. La zone noire démarque la puissance disponible après le filtre.

Le filtre optique.

La source émettant de la lumière blanche, il est nécessaire d'utiliser un filtre centré sur le pic d'absorption pour éviter toute réponse en fluorescence de la solution. Le filtre utilisé est de marque SEMROCK (FF01-482/21) ayant une bande passante de 21 nm centrée autour de 482 nm. Cette gamme de longueur d'onde ne correspondant pas au pic de puissance du panneau de DEL, nous avons choisi un filtre dont la transmission est élevée (95%) dans cette bande (Fig : 4.8). Ainsi, il reste en sortie du filtre environ 10% de la puissance lumineuse initialement émise par le panneau de DEL, ce qui est suffisant compte tenu des caractéristiques optiques de la caméra.

La caméra CCD.

La caméra (Sensicam, PCO) utilisée lors des expériences est dotée d'une grande sensibilité et encode le signal lumineux sur 12 bits (4096 niveaux de gris). La réponse du capteur CCD est linéaire, et son niveau de bruit dans le noir est faible

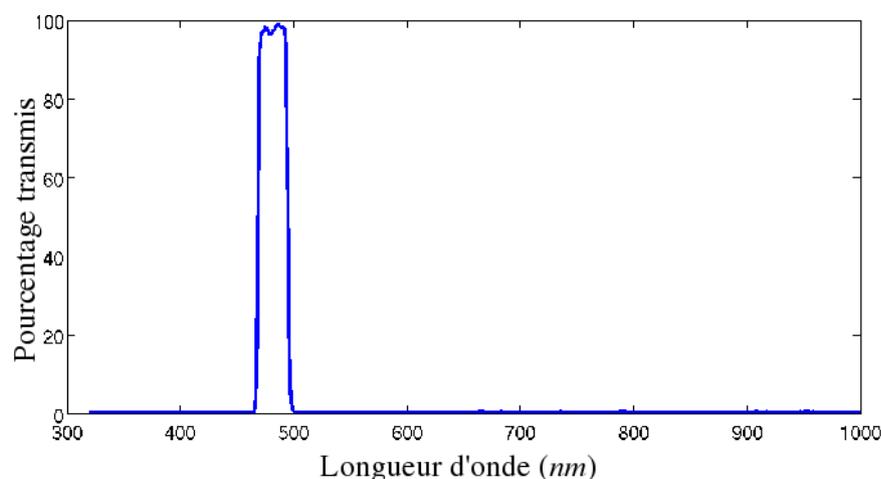


FIG. 4.8 – Transmission du filtre en fonction de la longueur d’onde.

(en moyenne 6 niveaux de gris). Pour tester la linéarité de la réponse de la caméra, 6 tubes capillaires identiques de section circulaire et de 1 *mm* de diamètre intérieur ont été filmés. Ces tubes remplis d’une solution de concentration s’étalant sur une gamme de 0.005 *mM* à 0.035 *mM* ont été disposés de trois manières différentes afin de s’assurer de la constance de la réponse par rapport à la position des tubes dans le champ de vue. Les courbes présentant l’évolution de l’absorbance en fonction de la concentration pour les trois mesures sont présentées sur la figure 4.9. L’évolution linéaire et la superposition parfaite des trois courbes en fonction de la concentration montrent clairement la linéarité de la réponse de la caméra et sa constance spatiale.

4.2.2.4 Champs de concentration et fonction d’entrée

Champs de concentration.

La mesure des champs de concentration se fait à partir des champs d’absorbance obtenus après traitement des images brutes. Ce traitement consiste, pour la série d’images acquises lors d’une expérience de remplissage, à diviser toutes les images par la première image de la série. En effet, sur la première image d’une série de remplissage, il n’y a pas encore de colorant dans le milieu, et l’absorption liée à la concentration en traceur est nulle. L’image initiale peut donc servir de référence pour calculer l’absorbance A_λ . A partir des relations 4.2 et 4.4, à chaque pixel de l’image en cours de traitement est associée la valeur de l’absorbance ($A_{\lambda \text{ pix}}$) calculée en fonction du rapport du niveau de gris du pixel de l’image de référence ($G_{lvl}(1)$) et de celui de l’image en cours de traitement ($G_{lvl}(n)$) suivant la relation :

$$A_{\lambda \text{ pix}} = -\log \left(\frac{G_{lvl}(n) - b}{G_{lvl}(1) - b} \right) \quad (4.5)$$

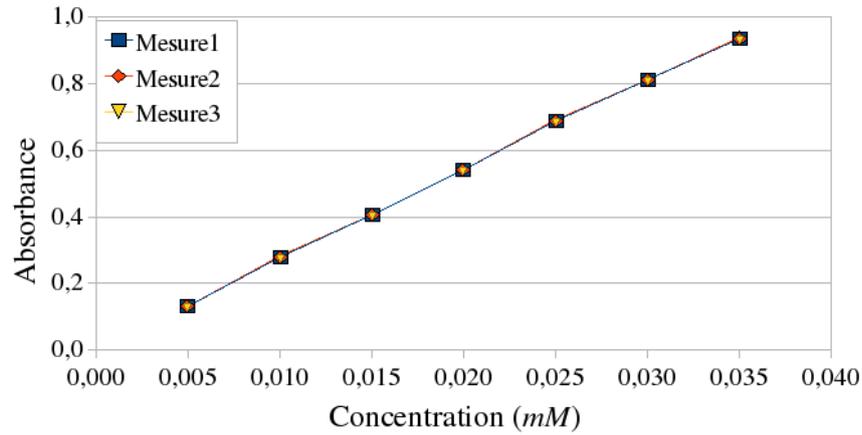


FIG. 4.9 – Evolution de l’absorbance mesurée par la caméra CCD en fonction de la concentration pour 3 séries de mesures (trajet optique : 1 mm).

Ce traitement des images est illustré par la figure 4.10.

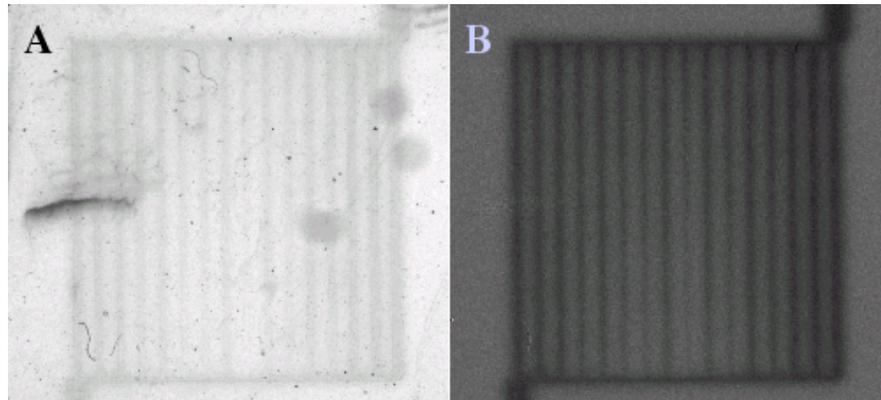


FIG. 4.10 – Dispositif de Cornell : réseau constitué de 16 canaux de section de $100 \times 100 \mu m$ et d’une longueur de 1 cm. A : Image brute du réseau photographié dans le dispositif expérimental avec le réseau de Cabodi lors de l’écoulement de fluorescéine dans les canaux. B : Instantané de la transmittance ($\frac{1}{A_\lambda}$) obtenu après traitement.

Pour l’évaluation de la concentration moyenne, le trajet optique à considérer correspond à l’épaisseur du milieu ($l = 2 mm$). Dans la plupart des expériences, le coefficient d’extinction molaire de la solution de traceur injecté est mesuré indépendamment à l’aide du spectrophotomètre. Cependant, cette procédure n’a pas été mise en oeuvre dès le début de la campagne de mesures expérimentales. Pour les expériences effectuées antérieurement, la méthode adoptée pour évaluer ce coefficient d’extinction molaire est présentée à la prochaine sous-section (Fonctions d’entrée).

Après traitement, chaque pixel représente une valeur du champ de concentration moyennée dans l'épaisseur. Ce champ de concentration doit encore être moyenné sur l'ensemble du réseau pour obtenir la cinétique de la concentration moyenne dans le réseau.

Par ailleurs, la géométrie du dispositif de Cornell présente l'avantage de pouvoir être subdivisée en zones dans lesquelles, par conservation du débit, le débit total entrant est égal au débit imposé en entrée par la pompe (Fig.4.11). C'est pourquoi, nous avons évalué les cinétiques des concentrations moyennes pour chacune de ces zones.

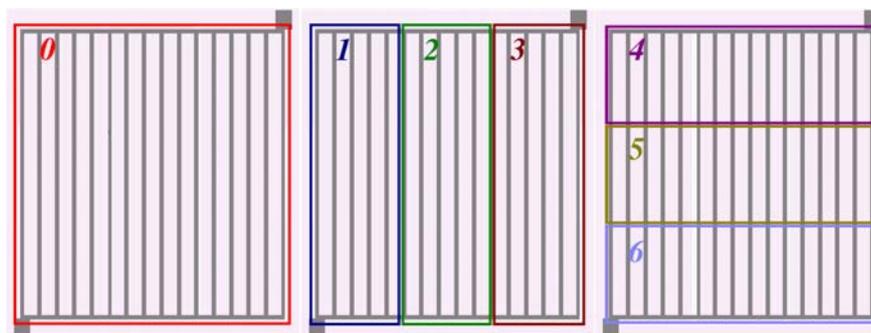


FIG. 4.11 – Représentation du réseau et des subdivisions sur lesquelles les moyennes des concentrations ont été calculées.

Les variations de ces concentrations moyennes en fonction du temps sont présentées sur la figure 4.12.

Disposant de ces cinétiques de concentration moyennes, la détermination de la fonction d'entrée est nécessaire pour évaluer le débit par un modèle cinétique.

Fonction d'entrée.

L'évaluation de la cinétique de concentration entrant dans le système est plus délicate que l'évaluation de la concentration moyennée sur l'épaisseur. En effet, on s'intéresse à présent à la concentration en traceur dans le canal qui alimente le réseau. Or, même si cette fonction d'entrée est directement liée à la concentration d'injection, le transport par convection-diffusion dans la connectique modifie sa cinétique, qui diffère donc du signal en créneau imposé par l'association d'un pousse-seringue et de la vanne 3 voies. Dans ce cas, on ne peut plus moyenniser le signal optique sur l'épaisseur totale du dispositif mais sur l'épaisseur du canal corrigée pour prendre en compte la diffusion du traceur dans le gel (Fig.4.13).

Le trajet optique considéré est alors égal à la somme de la hauteur du canal (h) plus deux fois la longueur de diffusion (l_d).

$$l = h + 2 \cdot l_d = h + 2\sqrt{D_\sigma t} \quad (4.6)$$

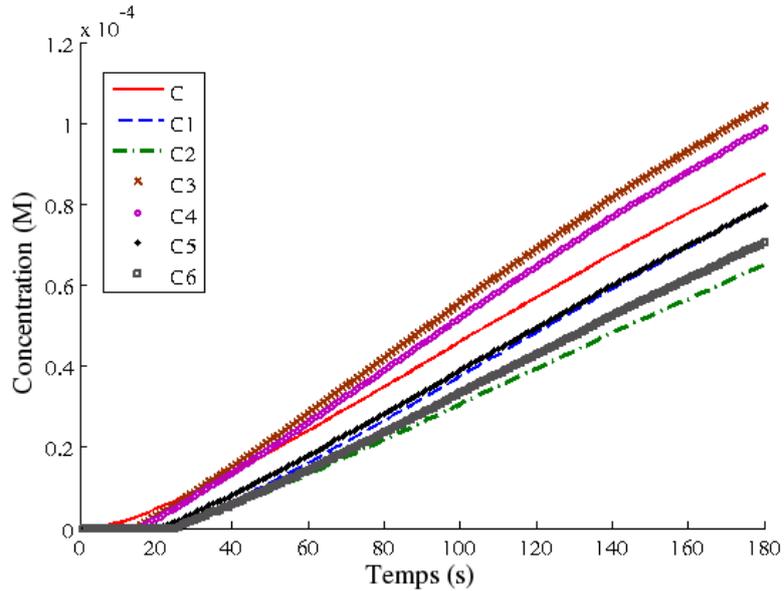


FIG. 4.12 – Représentation des concentrations moyennes calculées pour le réseau de Cabodi dans son ensemble ainsi que pour les 6 subdivisions (Fig.4.11) correspondant à l'expérience présentée figure 4.10

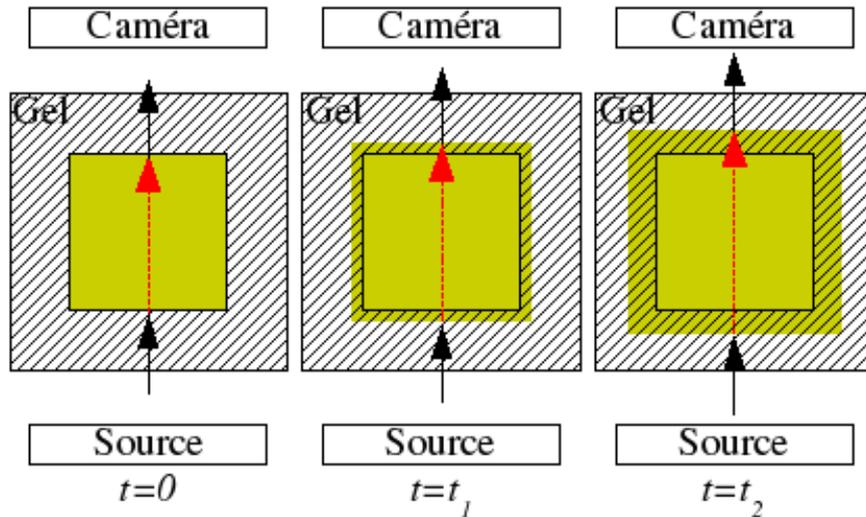


FIG. 4.13 – Représentation schématique de l'évolution au cours du temps du trajet optique (atténuant la lumière), ici représenté par la flèche en traits pointillés. Ce schéma présente trois coupes d'un canal de section h^2 entouré de gel correspondant à 3 instants différents (t_0, t_1, t_2 avec $t_0 < t_1 < t_2$). Le colorant représenté est initialement présent ($t_0 = 0$) dans tout le canal puis se diffuse dans le gel ($t > 0$).

La fonction d'entrée est déterminée (Fig.4.14) par un traitement identique à celui utilisé pour l'évaluation des concentrations moyennes en prenant comme longueur du trajet optique la longueur définie par l'équation 4.6. Dans le cas du dispositif de Cornell, on constate que la concentration met un certain temps à s'établir. Cependant, on sait que sa valeur asymptotique est égale à la concentration d'injection. C'est pourquoi, pour les expériences pour lesquelles le coefficient d'extinction n'a pas pu être mesuré à l'aide du spectrophotomètre, sa valeur a été obtenue par ajustement de ce dernier pour faire coïncider la valeur de l'asymptote à la valeur de la concentration d'injection.

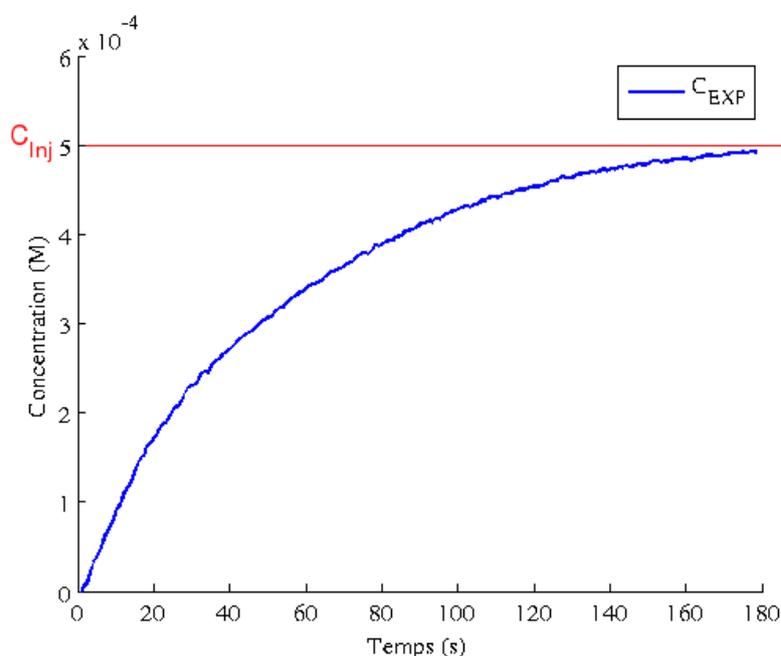


FIG. 4.14 – Cinétique de la concentration entrant dans le réseau. Cette cinétique est obtenue avec un paramètre ajustable, le coefficient d'extinction molaire (ici égal à $\epsilon_{\lambda} = 53657 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), de sorte que l'asymptote de cette cinétique coïncide avec la concentration d'injection ($C_{Inj} = 0.5 \text{ mM}$).

En pratique, la campagne de mesure expérimentale s'est avérée décevante³, et l'unique cas véritablement exploitable est le cas du remplissage du réseau de Cornell avec un débit de $30 \mu\text{L}/\text{min}$ et une concentration de 0.5 mM .

³N'ayant pas exactement le même matériel que celui utilisé à Cornell nous nous sommes rendu compte de la grande sensibilité du protocole d'élaboration des canaux dans le gel à des éléments comme la taille de la grille maintenant la membrane et à la géométrie du réseau. Enfin, malgré un protocole en constante évolution, certaines étapes conditionnant le succès de l'expérience sont délicates (Annexe A)

Identification du débit

Avant de passer à l'évaluation des débits, nous allons maintenant présenter la méthode permettant d'obtenir la cinétique de référence par simulation numérique.

4.2.3 Etude numérique pour le cylindre de Krogh

4.2.3.1 Définition du modèle

Définition de la géométrie.

La géométrie est composée de deux cylindres coaxiaux, le cylindre intérieur correspondant au vaisseau capillaire (phase β , rayon r_o , longueur L) et le cylindre extérieur (phase σ , rayon R et de longueur L) représentant l'enveloppe de tissu. Pour tous les rayons r_o envisagés (2, 3 et 4 μm), le rayon R sera évalué en conservant la fraction volumique de sang à 2% du volume total ($\frac{r_o^2}{R^2} = 0.02$). La longueur L est constante pour tous les cas et égale à la longueur moyenne des vaisseaux capillaires (60 μm).

La nature de la géométrie et des symétries permet de simplifier l'étude à une coupe 2D axisymétrique et d'utiliser le système de coordonnées cylindriques. Nous allons donc utiliser exactement la même géométrie que celle du chapitre 3. Sur la figure 4.15, l'arête 1 correspond à l'axe de symétrie, 2 et 3 sont respectivement l'entrée et la sortie du sang, 4 est la surface d'échange entre le capillaire et le tissu et, enfin, 5, 6 et 7 sont les limites du tissu irrigué par le capillaire. D'après les hypothèses de A. Krogh, le flux de concentration traversant ces surfaces est nul.

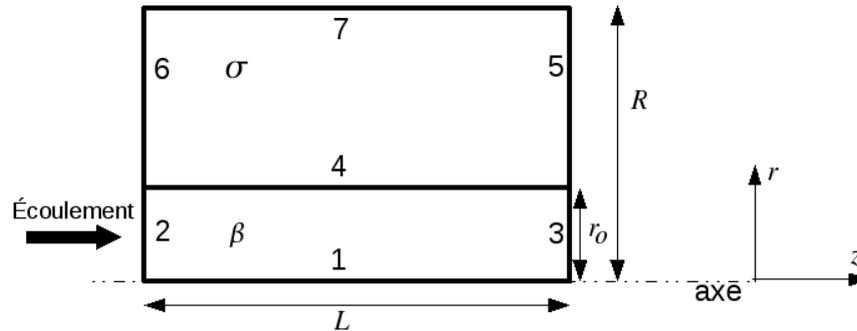


FIG. 4.15 – Définition de la géométrie : représentation 2D axisymétrique du capillaire et de son enveloppe de tissu.

Définition des équations et des conditions limites.

Les équations implémentées dans le modèle numérique ont été présentées dans le chapitre précédent (Eq. 3.9 à 3.16). L'écoulement dans la géométrie du cylindre de Krogh est connu (Poiseuille), il n'est donc pas utile de résoudre le champ de vitesse. Pour l'implémentation des deux équations restantes (une équation de diffusion et une équation de convection-diffusion), nous avons considéré, d'un point de vue pratique, qu'il s'agit de deux équations de convection-diffusion et nous avons imposé des vitesses nulles dans le domaine correspondant à la phase solide pour retrouver le cas de la diffusion. Le modèle est donc composé d'une unique

Domaines	β	σ		
Concentrations	C_β	C_σ		
Vitesses	$(V_{max} \cdot (1 - \frac{r^2}{r_0^2})) \cdot \vec{e}_z$	0		
Coeff. de diffusion	$6 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	$5 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$		
Equation	$\frac{\partial C_i}{\partial t} + \mathbf{V}_i \cdot \nabla C_i = \nabla \cdot (D_i \nabla C_i) - \kappa C_i$			
Conditions aux limites	Flux nuls		Egalité	Continuité
	$\mathbf{n} \cdot (D_\beta \nabla C_\beta + \mathbf{V} \cdot C_\beta) = 0$	$\mathbf{n} \cdot D_\sigma \nabla C_\sigma = 0$	$C_\beta = C_\sigma$	$\mathbf{n} \cdot D_\sigma \nabla C_\sigma = -\mathbf{n} \cdot D_\beta \nabla C_\beta$ $C_\sigma = C_\beta$
Frontières	3	5,6,7	2	4

TAB. 4.2 – Modèle de convection-diffusion : équation et conditions limites. Remarque, C_o est la fonction d'entrée du traceur dans le milieu. Ici, c'est une fonction de type porte (Fig.4.17)

équation dont les paramètres dépendent de la phase sur laquelle elle s'applique (Tab 4.2). Ici, nous utilisons les paramètres liés à notre expérience *in vitro*. En particulier, les coefficients de diffusion sont ceux de la fluorescéine dans l'eau et dans le gel d'alginate.

Dans le cadre de cette étude, nous avons étudié numériquement 45 configurations différentes correspondant à 3 rayons du capillaire (2, 3 et 4 μm) et 15 valeurs du nombre de Péclet radial (0.01, 0.0147, 0.05, 0.1, 0.147, 0.3, 0.5, 0.7368, 1, 1.25, 1.4737, 2.5, 5, 7.5 et 10). La fonction d'entrée sera dans toute la suite une fonction de type porte identique pour tous les cas (Fig.4.17), avec une valeur de crête à 0.02 mM et une largeur de porte de 15 s .

4.2.3.2 Champs et cinétiques de concentration

La simulation numérique directe sous l'environnement COMSOL MULTIPHYSICS permet d'obtenir le champ de concentration des deux phases à chaque instant pour différents nombres de Péclet, et différents rayons (Fig.4.16).

A partir du champ de concentration de chacune des deux phases, il est possible d'évaluer la cinétique de concentration de référence à l'échelle de Darcy. Pour cela, cette cinétique est exprimée comme la somme pondérée des moyennes des deux champs :

$$C_{ref}(t) = \epsilon_\beta \langle C_\beta(t) \rangle^\beta + \epsilon_\sigma \langle C_\sigma(t) \rangle^\sigma \quad (4.7)$$

Ici, on considère que la concentration de référence correspond à une concentration totale (comprenant tissu et vaisseaux capillaires), c'est à dire à la concentration réellement mesuré en TEP (Cf. Chap.I).

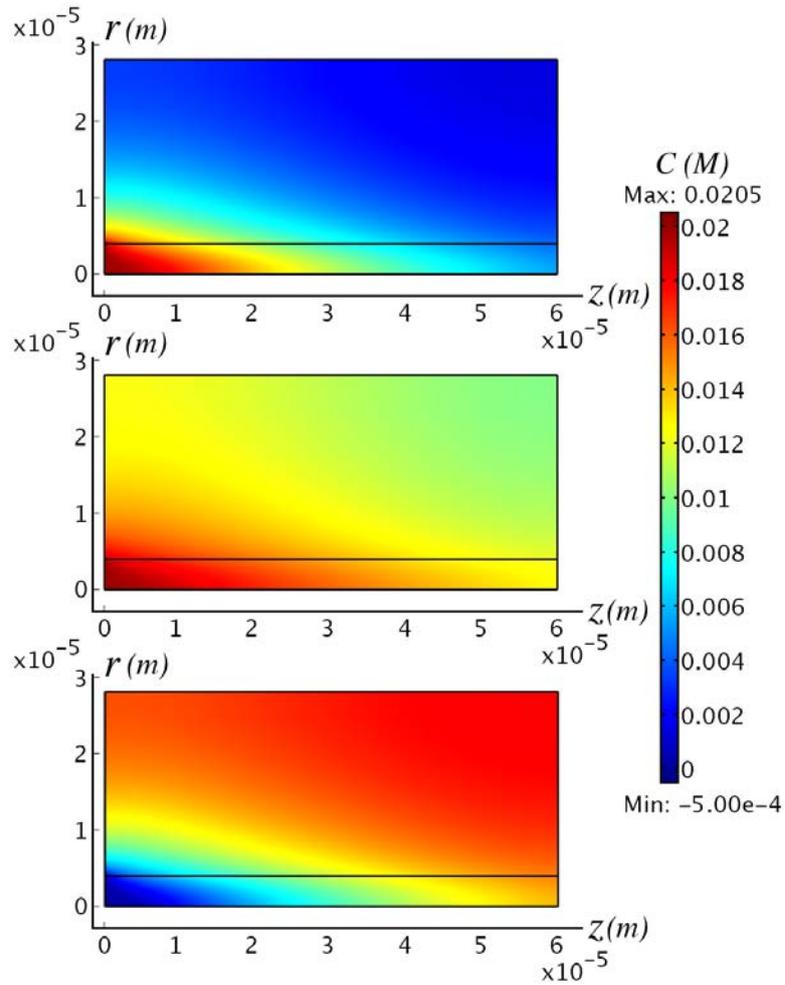


FIG. 4.16 – Trois instantanés du champ de concentration obtenu par simulation numérique pour un vaisseau capillaire de $8 \mu m$ de diamètre et un Péclet radial égal à 0.5.

La figure 4.17 donne un aperçu de cette cinétique dans le cas d'un signal d'entrée de type porte et d'un nombre de Péclet égal à 0.5, pour un rayon de 4 μm .

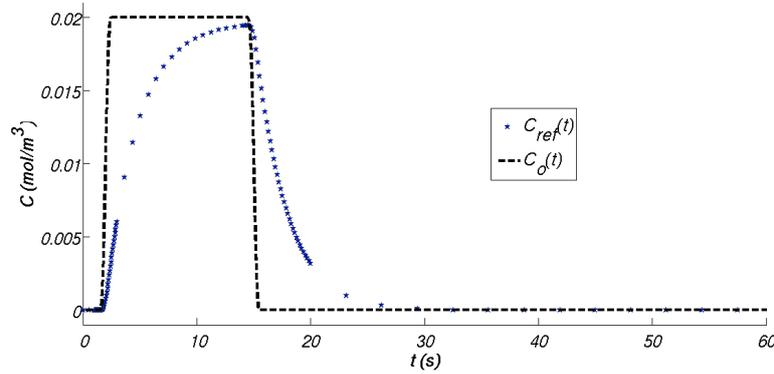


FIG. 4.17 – Cinétique de concentration obtenue par prise de moyenne des champs de concentration pour un capillaire de 8 μm de diamètre et un Péclet radial de 0.5.

4.3 Méthode d'évaluation du débit

Quel que soit le modèle cinétique utilisé, l'évaluation du débit à partir de la fonction d'entrée et de la cinétique de concentration nécessite la résolution d'un problème inverse. Cette section est consacrée à la définition et à la résolution des problèmes inverses associés, d'une part, au modèle de Renkin-Crone et, d'autre part, au modèle homogénéisé.

4.3.1 Cas du modèle de Renkin-Crone

Comme nous l'avons décrit au Chapitre 2 (Eq. 2.57, 2.58 et 2.59), le modèle de Renkin-Crone utilise la cinétique de la concentration mesurée en TEP, assimilée à la concentration tissulaire, pour évaluer le débit. Il exprime donc cette cinétique de concentration ($C_t(t)$) comme une fonction du débit, de paramètres géométriques (surface d'échange et volume total), de la fonction d'entrée et du "coefficient de perméabilité" P :

$$C_t(t) = kC_o(t) \otimes e^{-k.t} \quad (4.8)$$

avec

$$k = \frac{Q(1 - e^{-\frac{PS}{Q}})}{\vartheta_{tot}} \quad (4.9)$$

Ici, les paramètres géométriques et la fonction d'entrée sont aussi des données connues. La concentration $C_t(t)$ est la concentration de référence ($C_{ref}(t)$) évaluée soit par simulation numérique soit expérimentalement par les méthodes décrites

ci-dessus. Par contre, le coefficient de perméabilité P est un paramètre qui ne peut être déterminé *a priori*. C'est pourquoi, dans un premier temps, nous proposons de déterminer P par la résolution d'un problème inverse dans lequel le débit est fixé à sa valeur imposée en entrée du vaisseau. Dans un second temps, afin de tester la capacité du modèle de Renkin-Crone à identifier le débit, on traitera les données en considérant le débit comme une inconnue.

4.3.1.1 Evaluation du coefficient de perméabilité P

La première étape dans l'évaluation du coefficient de perméabilité consiste à déterminer le paramètre k . L'évaluation de ce paramètre est effectuée par la minimisation de la norme de la différence entre la concentration de référence et la concentration obtenue par l'équation 4.8 dans laquelle le seul paramètre ajustable est le coefficient k :

$$k \text{ tq } \|C_{ref}(t, k) - k.C_o(t) \otimes e^{-k.t}\|^2 \text{ soit minimum} \quad (4.10)$$

Par ailleurs, le coefficient k peut être obtenu par la même méthode à partir des résultats des simulations numériques. La figure 4.18 présente les résultats obtenus pour différents débits et différents rayons du vaisseau capillaire, avec une même fonction d'entrée (fonction porte représentée Fig.4.17).

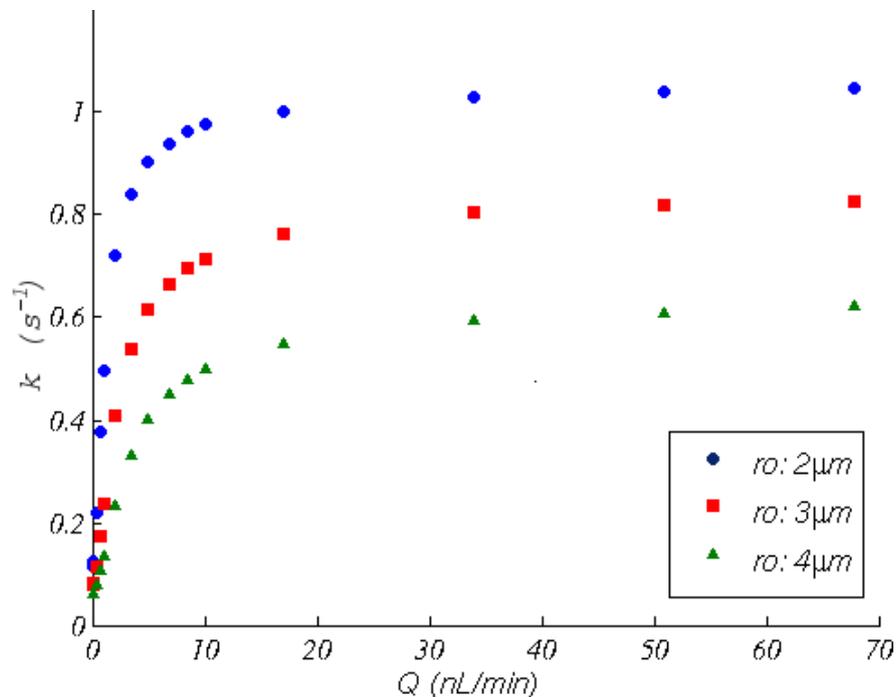


FIG. 4.18 – Coefficient k en fonction du débit pour 3 rayons de capillaire différents.

A partir du coefficient k , il est alors possible d'obtenir P par inversion de l'équation 4.9, ce qui conduit à :

$$P = -\frac{Q}{S} \ln\left(1 - \frac{k\vartheta_{tot}}{Q}\right) \quad (4.11)$$

Cette expression ne permet d'obtenir une valeur réelle de P , compatible avec la modélisation de Renkin-Crone, que si le rapport $\frac{k\vartheta_{tot}}{Q}$ est inférieur à 1. Dans le cas contraire, P est à valeur complexe, ce qui n'a pas de sens. C'est pourquoi, à partir de la figure 4.18, on trace la variation du rapport $\frac{k\vartheta_{tot}}{Q}$ avec le débit (Fig.4.19). Ce graphique démontre l'impossibilité de déterminer P dans la limite des petits débits, $\frac{k\vartheta_{tot}}{Q}$ tendant vers l'infini pour une valeur finie de débit qui dépend du rayon du vaisseau. Les résultats obtenus à partir de l'équation 4.11 dans la gamme où $\frac{k\vartheta_{tot}}{Q} < 1$ sont présentés sur la figure 4.20

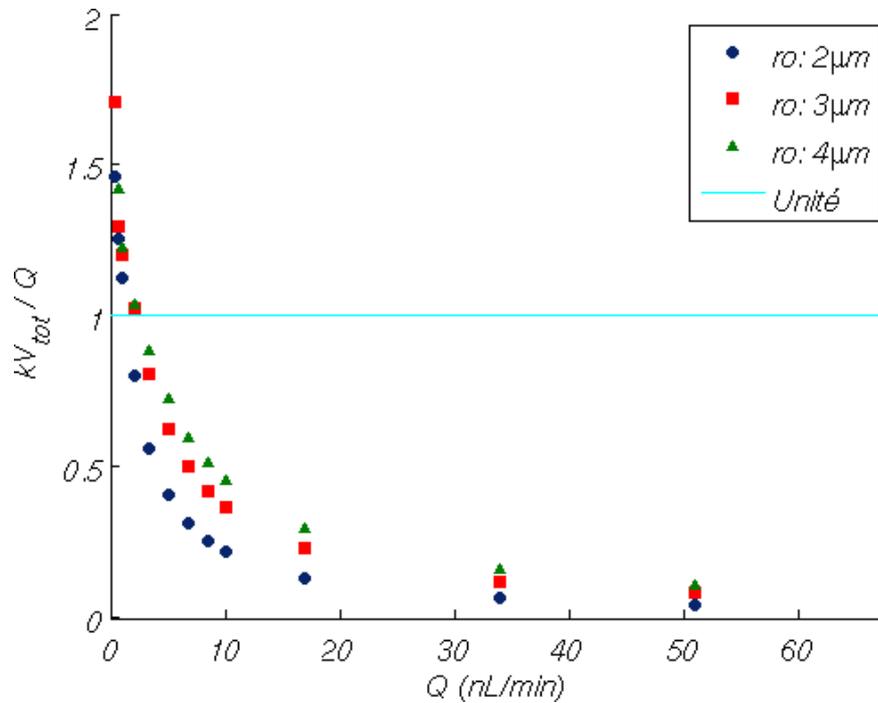


FIG. 4.19 – Evolution de $\frac{k\vartheta_{tot}}{Q}$ en fonction du débit pour 3 rayons de capillaire différents.

La figure 4.20 révèle clairement une forte dépendance du coefficient P avec le débit et avec le rayon, ce qui illustre une difficulté majeure liée au modèle compartimental : en effet, dans ce modèle, le coefficient P représente un paramètre physiologique qui devrait être indépendant du débit et du rayon. C'est pourquoi, dans le but de déterminer le débit à partir des relations 4.8 et 4.9, nous devons fixer une valeur de P dont le choix comporte nécessairement une part d'arbitraire. Dans la suite, afin d'évaluer l'influence du choix de P sur l'identification du débit, on fixera successivement la valeur de P à trois niveaux : un niveau minimisant les résultats numériques, un niveau intermédiaire et un niveau symétrique du niveau

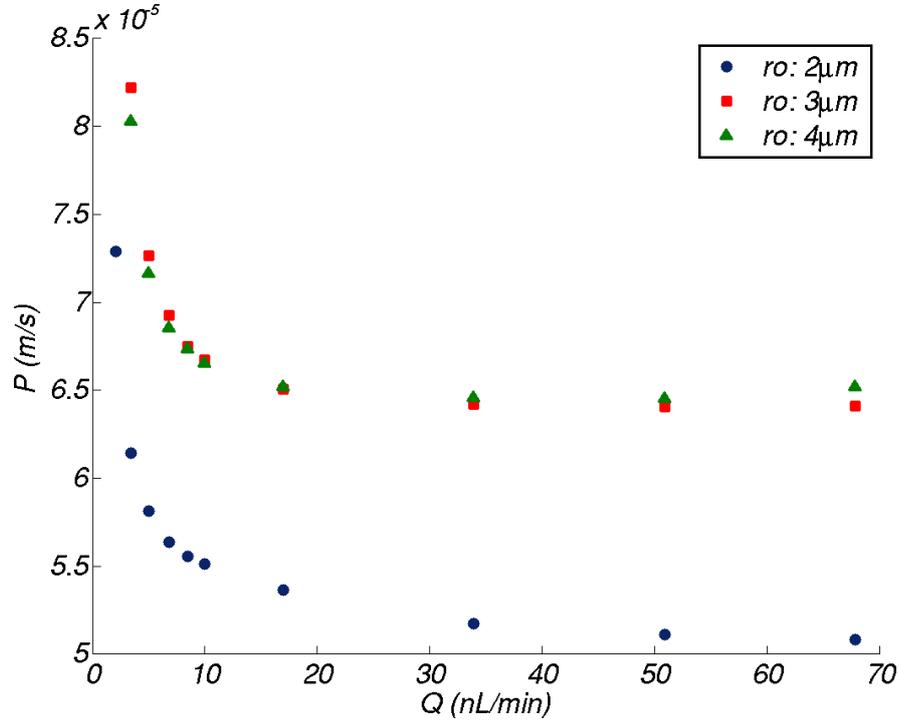


FIG. 4.20 – Valeurs et évolution du coefficient P déterminé à partir du coefficient k .

minimal par rapport au niveau intermédiaire. Les valeurs numériques de ces trois niveaux sont respectivement :

- la valeur minimum obtenue pour un rayon $r_o = 2 \mu m$: $P_{min}^2 = 5.32 \cdot 10^{-5} m.s^{-1}$,
- la valeur minimum obtenue pour un rayon $r_o = 4 \mu m$: $P_{min}^4 = 6.45 \cdot 10^{-5} m.s^{-1}$,
- la valeur symétrique de P_{min}^2 par rapport à P_{min}^4 : $P_{max} = 2 P_{min}^4 - P_{min}^2 = 7.58 \cdot 10^{-5} m.s^{-1}$.

Par ailleurs, à partir de la fonction d'entrée expérimentale présentée à la figure 4.14 et de l'évolution de la concentration moyenne dans le réseau (Fig.4.12, courbe C), les coefficients expérimentaux k et P sont estimés à $k = 0.0016 s^{-1}$ et $P = 5.37 \cdot 10^{-6} m.s^{-1}$ (S étant égal à $2.17 \cdot 10^{-5} m^2$). L'ordre de grandeur de ce coefficient est dix fois plus faible que l'ordre de grandeur des résultats numériques. Afin de vérifier l'ordre de grandeur de ce résultat, nous avons également évalué un coefficient de perméabilité à partir de la simulation numérique d'un unique capillaire d'1 cm de long et de 100 μm de diamètre pour différents débits (de 1.13 μL/min à 18.75 μL/min). Cette simulation n'a pas la prétention de déterminer la valeur exacte du P correspondant à l'expérience puisqu'ici le capillaire simulé est de section circulaire et que les canaux de l'expérience sont de section carrée, cependant les ordres de grandeurs étant respectés, l'ordre de grandeur du coefficient sera comparable. Les valeurs du coefficient de perméabilité obtenues

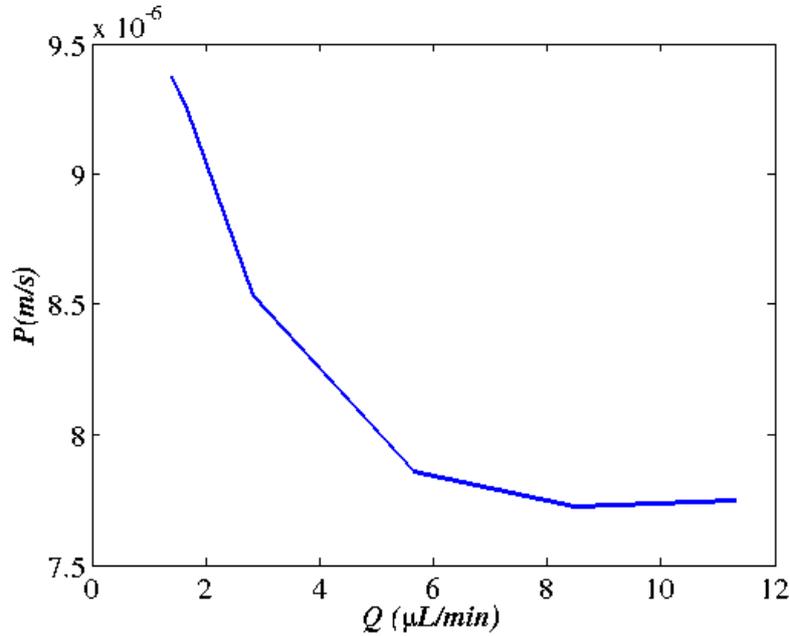


FIG. 4.21 – La figure donne l'évolution du coefficient P^* en fonction du débit pour une géométrie comportant un capillaire unique de 1 cm de long et de 100 μm de diamètre. La valeur de P correspondant au débit égal à 1.875 $\mu\text{L}/\text{min}$ s'établit à $P^* = 9.2 \cdot 10^{-6} \text{ m}/\text{s}$

en fonction du débit imposé sont tracées sur la figure 4.21 et, d'après ces résultats, la valeur de P correspondant au débit d'un canal du réseau expérimental ($\frac{30}{16} = 1.875 \mu\text{L}/\text{min}$) est égale à $P^* = 9.2 \cdot 10^{-6} \text{ m}/\text{s}$ dont l'ordre de grandeur est effectivement comparable à celui de la valeur du coefficient de perméabilité trouvée expérimentalement.

4.3.1.2 Problème inverse pour l'évaluation du débit

Désormais, l'ensemble des paramètres est connu, la fonction exprimant la concentration dans le modèle de Renkin-Crone peut être utilisée pour identifier le débit que l'on considère alors comme une inconnue. Pour cela, il suffit de trouver la valeur qui permet de minimiser la norme définie par l'expression suivante (Eq. 4.12) :

$$Q \text{ tq } \left\| C_{ref}(t) - \frac{Q(1 - e^{-\frac{PS}{Q}})}{\vartheta_{tot}} \cdot C_o(t) \otimes e^{-\frac{Q(1 - e^{-\frac{PS}{Q}})}{\vartheta_{tot}} \cdot t} \right\|^2 \text{ soit minimum.} \quad (4.12)$$

La résolution de ce problème inverse permet d'identifier un débit, que l'on notera Q_{RK}^* . La comparaison de sa valeur à la valeur du débit imposée en entrée du vaisseau capillaire sera effectuée ultérieurement (Section : 4.4.2). Par ailleurs, la cinétique identifiée par cette méthode, c'est à dire la cinétique de Renkin-Crone

Méthode d'évaluation du débit

correspondant à Q_{RK}^* :

$$C_{RK}^*(t) = Q_{RK}^* \frac{1 - e^{-\frac{PS}{Q_{RK}^*}}}{\vartheta_{tot}} \otimes e^{-\frac{Q_{RK}^*(1 - e^{-\frac{PS}{Q_{RK}^*}})}{\vartheta_{tot}} \cdot t} \quad (4.13)$$

sera comparée à la cinétique de référence (Section : 4.4.1).

Alternativement, on peut résoudre le problème inverse précédent (Eq. 4.10) et obtenir la valeur de Q_{RK}^* à partir de celle de k en inversant la relation 4.9. Pour déterminer sous quelles conditions l'équation 4.9 est inversible et étudier l'influence du choix de P sur la valeur du débit identifié par le modèle de Renkin-Crone, cette équation est réécrite sous la forme :

$$1 - \zeta k \vartheta_{tot} = e^{-PS\zeta}, \quad (4.14)$$

où $\zeta = \frac{1}{Q}$.

Les solutions correspondent aux intersections des courbes $f(\zeta) = 1 - \zeta k \vartheta_{tot}$ et $g(\zeta) = e^{-PS\zeta}$ (Fig.4.22). Quelle que soit la valeur des paramètres PS et $k\vartheta_{tot}$, $\zeta = 0$ est solution. Par ailleurs, une seconde solution ζ^* à valeur positive est obtenue si et seulement si $PS > k\vartheta_{tot}$, c'est à dire si la pente à l'origine de la fonction g ($g'(0) = -k\vartheta_{tot}$) est supérieure à la pente à l'origine de la fonction f ($f'(0) = -PS$). Notons que cette solution est alors nécessairement incluse dans l'intervalle $]0; \frac{1}{k\vartheta_{tot}}[$, la fonction f devenant négative au delà de cet intervalle. On montre également que, si P augmente, alors ζ^* augmente.

Par conséquent, on peut prédire que si P est surestimé, alors Q_{RK}^* sera sous-estimé par le modèle de Renkin-Crone, tout en restant supérieur à $k\vartheta_{tot}$. Si P est sous-estimé, alors, au contraire, Q_{RK}^* sera surestimé.

4.3.2 Cas du modèle homogénéisé

Dans le cas du modèle homogénéisé, il est également possible de calculer la cinétique de concentration à partir de la concentration d'entrée et de divers paramètres, par résolution d'un système d'équations différentielles couplées.

Plus précisément, la cinétique de concentration permettant d'évaluer le débit doit correspondre à celle que mesurerait la TEP, c'est à dire à la concentration moyenne à l'échelle de Darcy, qui peut être exprimée par la relation suivante :

$$C_{homo}(t) = \epsilon_\beta \cdot \langle C_\beta \rangle^\beta + \epsilon_\sigma \cdot \langle C_\sigma \rangle^\sigma. \quad (4.15)$$

Or, dans le chapitre 3, nous avons montré que les concentrations moyennes de chaque phase $\langle C_\beta \rangle^\beta$ et $\langle C_\sigma \rangle^\sigma$ obéissent toutes les deux à une équation différentielle :

$$\begin{aligned} \epsilon_\beta \frac{\partial \langle C_\beta \rangle^\beta}{\partial t} &+ \epsilon_\beta \langle \mathbf{V} \rangle^\beta \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta - \mathbf{u}_{\beta\beta} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta - \mathbf{u}_{\beta\sigma} \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma \\ &= \nabla \cdot (\mathbf{K}_{\beta\beta}^* \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta + \mathbf{K}_{\beta\sigma}^* \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma) \\ &\quad - a_v h (\langle C_\beta \rangle^\beta - \langle C_\sigma \rangle^\sigma) - \epsilon_\beta \kappa \langle C_\beta \rangle^\beta \end{aligned} \quad (4.16)$$

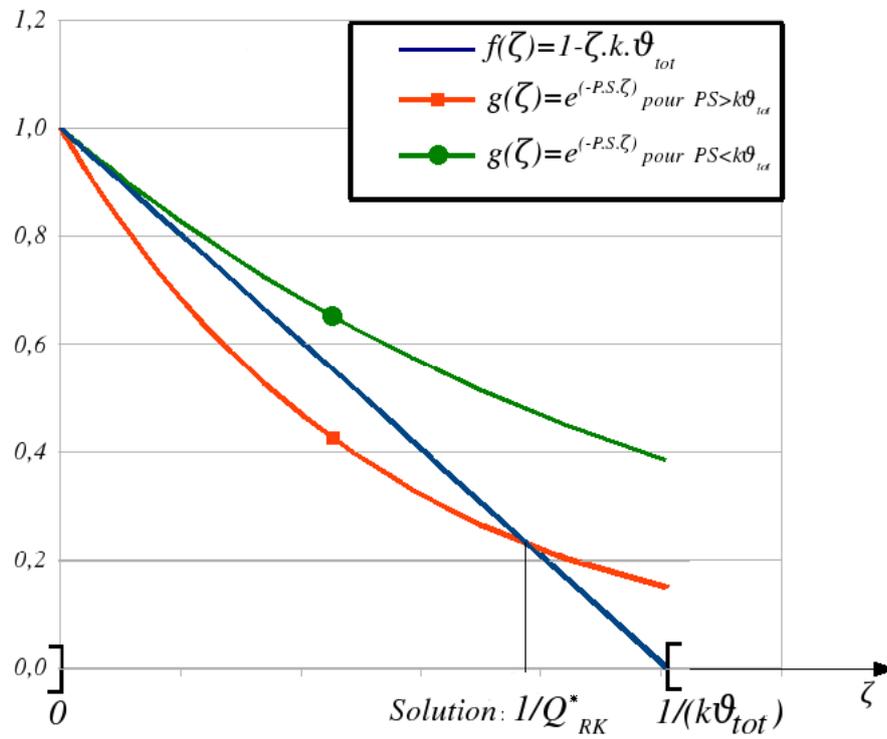


FIG. 4.22 – Représentation des fonctions définies par la droite $1 - \zeta k \vartheta_{tot}$ et les courbes $e^{-PS\zeta}$ où la valeur de PS est plus grande que $k\vartheta_{tot}$ pour la première et plus petite pour la seconde. L'intersection de la droite avec la courbe exponentielle, si elle existe, correspond à la solution de l'équation 4.14.

et

$$\begin{aligned}
 \epsilon_\sigma \frac{\partial \langle C_\sigma \rangle^\sigma}{\partial t} & - \mathbf{u}_{\sigma\beta} \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma - \mathbf{u}_{\sigma\sigma} \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma \\
 & = \nabla \cdot \left(\mathbf{K}_{\sigma\beta} \cdot \nabla \langle C_\beta \rangle^\beta + \mathbf{K}_{\sigma\sigma} \cdot \nabla \langle C_\sigma \rangle^\sigma \right) \\
 & - a_v h \left(\langle C_\sigma \rangle^\sigma - \langle C_\beta \rangle^\beta \right) - \epsilon_\sigma \kappa \langle C_\sigma \rangle^\sigma
 \end{aligned} \tag{4.17}$$

Cependant, comme souligné en conclusion du chapitre consacré au changement d'échelle (Chap.3), le débit n'apparaît pas dans ces deux expressions. Pour pouvoir identifier le débit à partir de ce modèle, il est nécessaire d'exprimer les paramètres effectifs en fonction de cette variable. Pour cela, nous adoptons une approche pragmatique en recherchant des lois simples permettant de décrire le comportement des paramètres effectifs calculés numériquement par résolution des problèmes de fermeture en fonction du débit.

4.3.2.1 Etude de la dépendance des paramètres effectifs au débit.

Avant de poursuivre l'étude de la dépendance des paramètres effectifs avec le débit, il est nécessaire de préciser que le paramètre pertinent pour étudier les échanges entre la phase sang et la phase tissu est la vitesse moyenne de l'écoulement. C'est d'ailleurs l'un des paramètres dans l'équation 4.16. Cependant, dans le cadre de cette étude on s'intéresse à l'identification du débit. Dans la géométrie du modèle de Krogh, la relation entre le débit et la vitesse moyenne est triviale, c'est pourquoi nous avons directement étudié la dépendance des paramètres effectifs avec le débit. Pour cela, nous avons tracé la dépendance avec le débit de chacun des paramètres effectifs ($\mathbf{K}_{\beta\beta}$, $\mathbf{K}_{\beta\sigma}$, $\mathbf{K}_{\sigma\beta}$, $\mathbf{K}_{\sigma\sigma}$, $\mathbf{u}_{\beta\beta}$, $\mathbf{u}_{\beta\sigma}$, $\mathbf{u}_{\sigma\beta}$, $\mathbf{u}_{\sigma\sigma}$ et $a_v h$) calculés numériquement par la résolution des problèmes de fermeture (Eq. 3.51 à 3.71).

Le graphique 4.23 présente cette évolution à rayon fixé, et révèle que la dépendance des coefficients effectifs avec le débit est linéaire (exception faite de $\mathbf{K}_{\beta\beta}$ dont la dépendance avec le débit est quadratique et de $\mathbf{K}_{\sigma\beta}$ qui est nul.).

Cette dépendance permet d'exprimer chacun des paramètres effectifs comme un polynôme du premier ou du second ordre en Q , déterminé par régression. Les coefficients (a , b et c) de ces polynômes sont présentés dans le tableau 4.3. Les équations 4.16 et 4.17 sont alors réécrites en remplaçant chacun des paramètres par le polynôme qui lui est associé.

Ainsi, le modèle homogénéisé permet de calculer la cinétique de concentration $C_{homo}(t)$ à partir du débit, de la concentration d'entrée et des coefficients a , b et c qui dépendent uniquement de la géométrie du problème.

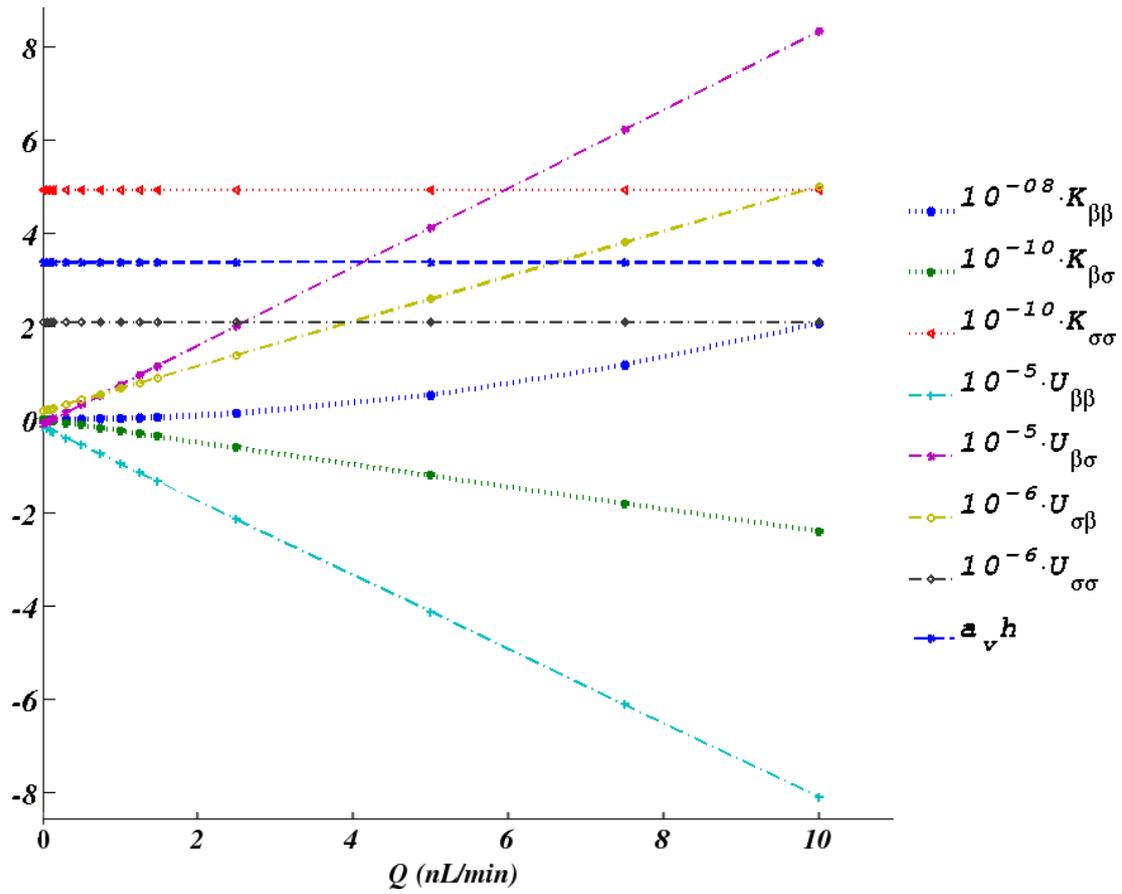


FIG. 4.23 – Evolution des paramètres macroscopiques en fonction du débit pour un rayon de $2 \mu m$. Le coefficient $K_{\sigma\beta}$ étant nul, il n'est pas représenté. Remarque : les courbes obtenues pour les dimensions de rayon 3 et $4 \mu m$ présentent un comportement identique à celui des courbes présentées ici.

Coefficients macroscopiques				
		<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>
<i>r</i> ₁	<i>K</i> _{ββ}	1.59 · 10 ¹⁶	212.23	1.2 · 10 ⁻¹¹
	<i>K</i> _{βσ}	0	-212.21	-1.78 · 10 ⁻¹⁹
	<i>K</i> _{σβ}	0	0	0
	<i>K</i> _{σσ}	0	-4.52 · 10 ⁻¹³	4.9 · 10 ⁻¹⁰
	<i>U</i> _{ββ}	0	-7.02 · 10 ⁷	-1.53 · 10 ⁻⁶
	<i>U</i> _{βσ}	0	7.44 · 10 ⁷	-1.00 · 10 ⁻⁶
	<i>U</i> _{σβ}	0	4.25 · 10 ⁶	1.8 · 10 ⁻⁷
	<i>U</i> _{σσ}	0	-0.021	2.085 · 10 ⁻⁶
	<i>a_vh</i>	0	-0.97	3.367
		a	b	c
<i>r</i> ₂	<i>K</i> _{ββ}	7.08 · 10 ¹⁵	141.47	1.2 · 10 ⁻¹¹
	<i>K</i> _{βσ}	0	-141.46	6.80 · 10 ⁻²⁰
	<i>K</i> _{σβ}	0	0	0
	<i>K</i> _{σσ}	0	-4.52 · 10 ⁻¹³	4.9 · 10 ⁻¹⁰
	<i>U</i> _{ββ}	0	-3.12 · 10 ⁷	-1.02 · 10 ⁻⁶
	<i>U</i> _{βσ}	0	3.31 · 10 ⁷	-6.68 · 10 ⁻⁷
	<i>U</i> _{σβ}	0	1.89 · 10 ⁶	1.2 · 10 ⁻⁷
	<i>U</i> _{σσ}	0	4.9 · 10 ⁻³	1.39 · 10 ⁻⁶
	<i>a_vh</i>	0	-0.33	1.497
		a	b	c
<i>r</i> ₃	<i>K</i> _{ββ}	3.98 · 10 ¹⁵	106.1	1.2 · 10 ⁻¹¹
	<i>K</i> _{βσ}	0	-106.09	-1.05 · 10 ⁻²⁰
	<i>K</i> _{σβ}	0	0	0
	<i>K</i> _{σσ}	0	-4.52 · 10 ⁻¹³	4.9 · 10 ⁻¹⁰
	<i>U</i> _{ββ}	0	-1.75 · 10 ⁷	-7.69 · 10 ⁻⁷
	<i>U</i> _{βσ}	0	1.86 · 10 ⁷	-5.01 · 10 ⁻⁷
	<i>U</i> _{σβ}	0	1.065 · 10 ⁶	9.03 · 10 ⁻⁸
	<i>U</i> _{σσ}	0	-7.26 · 10 ⁻⁴	1.042 · 10 ⁻⁶
	<i>a_vh</i>	0	0.016	0.842

TAB. 4.3 – Tableau des coefficients (donnés en unités SI) formant les polynômes de la forme $a \cdot Q^2 + b \cdot Q + c$ associés à chaque paramètre effectif. Les polynômes sont donnés pour les trois géométries, r_1 , r_2 et r_3 correspondant aux trois tailles de rayon étudiées numériquement (2, 3 et 4 μm). Pour chaque régression, le coefficient de corrélation R est supérieur à 0.99.

4.3.2.2 Problème inverse pour l'évaluation du débit avec le modèle homogénéisé

Pour déterminer le débit à partir de la cinétique de référence, il faut, de la même manière que pour le modèle de Renkin-Crone, déterminer la valeur Q_{hom}^* qui permet de minimiser la norme définie par l'expression suivante (Eq.4.18) :

$$Q_{hom}^* \text{ tq } \|C_{ref}(t, Q) - C_{hom}(t)\|^2 \text{ soit minimum.} \quad (4.18)$$

Dans ce cas, la minimisation est effectuée par une approche itérative où la cinétique $C_{hom}(t)$ est calculée par résolution numérique du système (Eq. 4.16 et 4.17) avec pour condition en entrée la fonction d'entrée du problème.

La comparaison de la valeur Q_{hom}^* ainsi obtenue à la valeur du débit imposé en entrée du capillaire sera effectuée ultérieurement (Section : 4.4.2).

4.4 Comparaison des résultats

Dans cette section, les résultats obtenus par les approches décrites ci-dessus sont présentés. Dans un premier temps, on compare les cinétiques de référence obtenues par la simulation numérique aux cinétiques prédites par le modèle homogénéisé pour un même débit imposé. Par ailleurs, on compare ces cinétiques de référence aux cinétiques $C_{RK}^*(t)$ identifiées par le modèle de Renkin-Crone (problème inverse Eq.4.9). En effet, contrairement au cas du modèle homogénéisé, l'indétermination de P discutée précédemment (§.4.3.1.1) empêche d'utiliser l'approche directe. Dans ce cas, le seul paramètre ajustable est le paramètre k .

Dans un second temps, on compare les débits identifiés par les deux problèmes inverses correspondant à ces deux modèles (Eq. 4.12 et 4.18) au débit imposé en entrée.

Finalement, on présentera les résultats du modèle de Renkin-Crone appliqué sur les cinétiques obtenues avec le dispositif expérimental.

4.4.1 Cinétiques

Les cinétiques de référence obtenues par simulations numériques, les cinétiques prédites par le modèle homogénéisé et celles identifiées par le modèle de Renkin-Crone sont présentées sur la figure 4.24. Cette figure est composée de deux colonnes présentant les résultats pour les deux rayons extrêmes utilisés durant cette étude, c'est à dire $r_o = 2 \mu m$ (gauche) et $r_o = 4 \mu m$ (droite). Chaque ligne correspond à une valeur différente du nombre de Péclet radial (de haut en bas : $Pe_r = 0.01$, $Pe_r = 0.1$ et $Pe_r = 1$)⁴. Les cinétiques obtenues pour $Pe_r > 1$

⁴ $Pe_t = \frac{r_o^2 V}{DL} = \frac{Q}{DL}$. Par conséquent, chaque ligne correspond à une valeur constante du débit.

Comparaison des résultats

ne sont pas représentées car elles ne diffèrent pas significativement des cinétiques obtenues pour $Pe_r = 1$.

Sur cette figure, quel que soit le rayon ou le nombre de Péclet considéré, le comportement des cinétiques de référence est conforme aux tendances attendues. En effet, elles suivent le comportement du signal d'entrée imposé (signal de type porte simulant un remplissage puis un rinçage du milieu), c'est à dire que logiquement elles commencent à croître puis à décroître aux mêmes instants que le signal d'entrée. Pour cette géométrie, les dimensions sont telles que, pour tous les cas étudiés, le temps de diffusion nécessaire pour atteindre la limite extérieure du cylindre de tissu est toujours très petit devant le temps d'injection, c'est à dire que, pendant la durée d'injection $t_{injection} = 15\text{ s}$ (correspondant à la largeur de la porte), le traceur parcourt dans le tissu une distance de l'ordre de $\sqrt{D_{tissu}t_{injection}} = 86.6\ \mu\text{m}$ qui est supérieure à la taille du rayon du cylindre de tissu ($R_{max} = 28.3\ \mu\text{m}$). Par conséquent, le phénomène limitant l'évolution de la concentration dans le milieu est ici le transport par convection. Ainsi, lorsque le débit est faible, l'apport en traceur par convection est insuffisant pour que la concentration moyenne dans le milieu parvienne à atteindre la valeur de la concentration d'injection avant le rinçage. Cependant, plus le débit augmente et plus la quantité de traceur entrant dans le tissu augmente. Par conséquent, la valeur maximale atteinte par la concentration moyenne croît avec le débit et tend vers la concentration d'injection. C'est pourquoi, lorsque le débit est suffisamment grand, l'apport en traceur est suffisant pour saturer le milieu avant le rinçage, ce qui provoque une stabilisation de la valeur de la concentration moyenne à la valeur de la concentration d'injection, et qui se traduit au niveau de la cinétique par l'apparition d'un plateau.

Ces cinétiques de référence sont en excellent accord avec les cinétiques prédites par le modèle homogénéisé dans toute la gamme de paramètres étudiée. Il faut encore souligner que cet accord est obtenu sans qu'aucun paramètre ajustable ne soit utilisé. Ce résultat démontre la validité de l'approche que nous avons conduite pour homogénéiser le "cylindre de Krogh" par prise de moyenne volumique.

Au contraire, les cinétiques identifiées par le modèle de Renkin-Crone ne sont pas en accord avec les cinétiques de référence sur toute la gamme étudiée. En particulier, pour les débits élevés, c'est à dire lorsqu'un plateau apparaît au niveau de la cinétique de référence, le modèle de Renkin-Crone prédit une valeur maximale de la concentration moyenne dans le milieu supérieure à la concentration d'injection. Cette incapacité à prédire la cinétique de la concentration moyenne dans le milieu, malgré la présence d'un paramètre ajustable (k), démontre que les échanges entre un capillaire et son enveloppe de tissu ne peuvent pas être modélisés correctement par un modèle du premier ordre dès lors que le rôle de la diffusion n'est plus négligeable devant la convection.

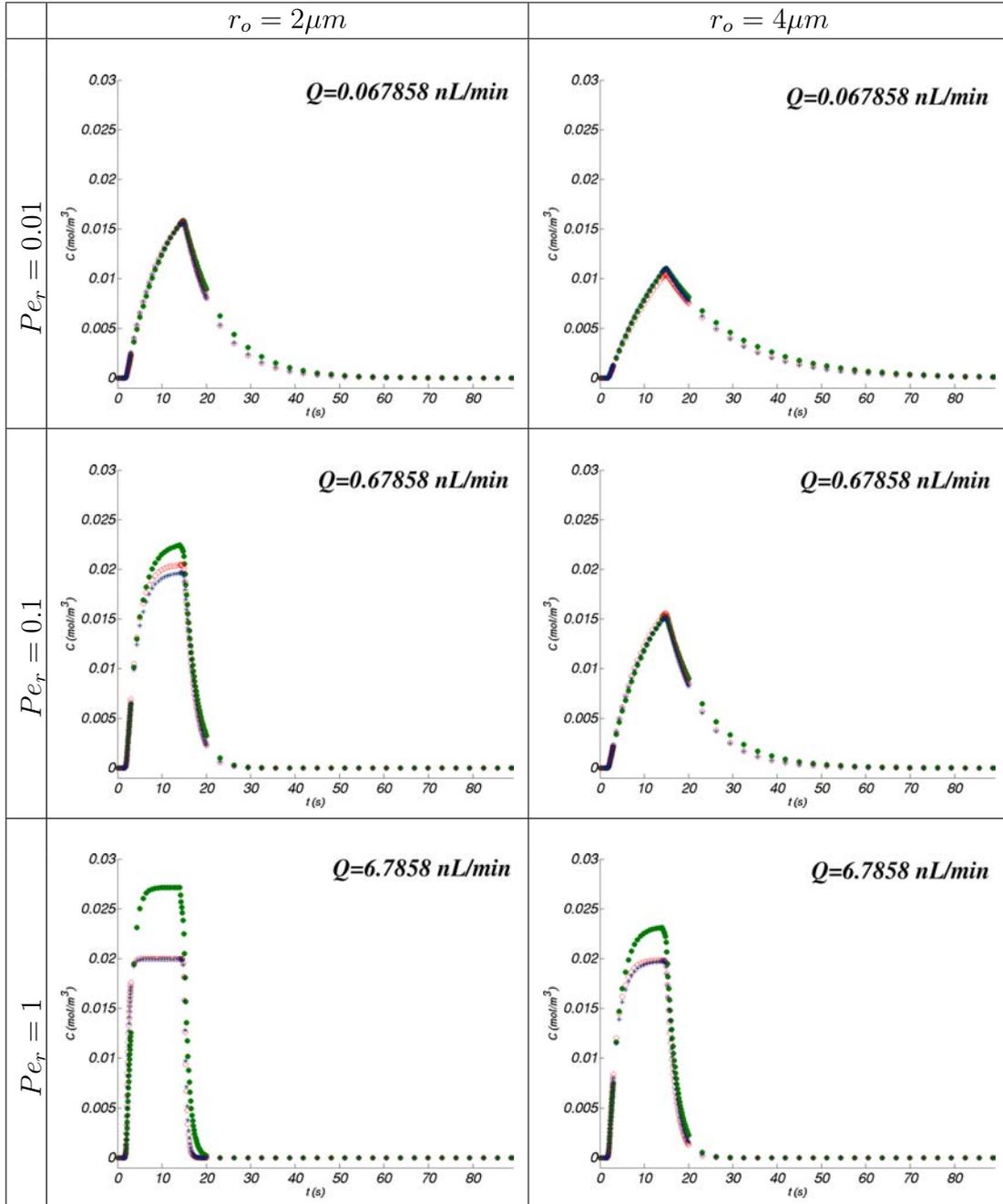


FIG. 4.24 – Cinétiques de concentration du modèle homogénéisé (symbole o), du modèle de Renkin-Crone (symbole •) et cinétique de référence (symbole *) pour deux rayons de capillaire et 3 Pe_r .

4.4.2 Débits identifiés

Les débits identifiés par le modèle homogénéisé sont tracés sur la figure 4.25 en fonction des débits imposés en entrée. La colonne de gauche présente les résultats obtenus pour toute la gamme des débits imposés, en coordonnées log-log, tandis que celle de droite se limite à la gamme des débits physiologiques (de 0 à 10 nL/min), en coordonnées linéaires.

On note, tout d'abord, que la correspondance entre débits identifiés et débits imposés est tout à fait satisfaisante, sur toute la gamme de débits étudiée et pour les trois rayons du vaisseau capillaire puisque, l'écart relatif moyen est de 17% pour les trois tailles de rayon (l'écart relatif maximal étant de 35% et le minimal de 1.7%). Enfin, les valeurs de débit identifiées sont indépendantes du rayon. Ce résultat est obtenu sans aucun paramètre ajustable, mais en utilisant les paramètres a , b , et c (cf.§4.3.2.1) correspondant à la géométrie étudiée.

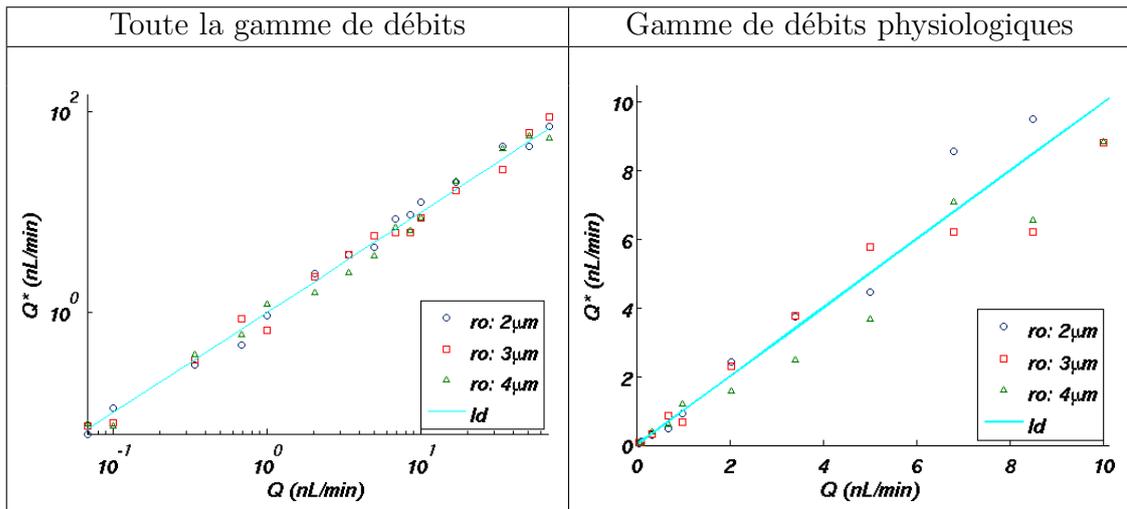


FIG. 4.25 – Modèle homogénéisé : les 2 figures présentent l'évolution du débit évalué par le modèle homogénéisé. La colonne de gauche propose cette évolution pour toute la gamme des débits envisagés tandis que celle de droite se limite à la gamme des débits physiologiques. Pour chaque point, l'abscisse correspond au débit imposé et l'ordonnée au débit évalué par le modèle, ainsi, si le modèle est performant, le point devrait se situer sur la droite identité représentée en trait plein.

Comme nous l'avons largement discuté précédemment, l'identification du débit par le modèle de Renkin-Crone nécessite de fixer le coefficient de perméabilité P . Afin d'illustrer l'importance du choix de ce paramètre, nous avons présenté les résultats obtenus pour trois valeurs définies pages 87 (Fig.4.26). Suivant la même convention que la figure précédente, cette figure présente les résultats en deux colonnes correspondant aux deux gammes de débits (gamme étudiée et gamme physiologique), les trois lignes présentent les résultats obtenus pour les trois va-

leurs de P , dans l'ordre de P croissant.

Le constat, qui peut être fait immédiatement, est que le modèle de Renkin-Crone n'est pas capable d'évaluer le débit de manière satisfaisante. En effet, on constate une très forte influence, non seulement du paramètre P , mais aussi du rayon, produisant des déviations très importantes à la linéarité des résultats dans certains cas.

Dans le détail, on constate que, comme prédit par l'analyse présentée au paragraphe §4.4.1, lorsque le coefficient P est sous-estimé (ligne 1, P_{min}^2), le débit identifié est systématiquement surévalué avec des différences pouvant atteindre 977% pour la gamme des débits physiologiques. Au contraire, lorsque P est surévalué, le débit identifié est sous-évalué. En particulier, sur la dernière ligne ($P = P_{max}$) la sous-évaluation du débit peut atteindre 711% et les courbes obtenues pour la gamme des débits physiologiques présentent une allure similaire à celles obtenues expérimentalement par St. Lawrence & Lee (1998.b) (Fig.2.9). Ceci suggère que les valeurs de P disponibles dans la littérature et classiquement utilisées pour évaluer le débit par les modèles compartimentaux sont surévaluées. Notons que, dans les travaux de St. Lawrence & Lee (1998.a), le modèle utilisé est le modèle d'homogénéité tissulaire. Néanmoins, la comparaison de nos résultats, obtenus par le modèle de Renkin-Crone avec leurs résultats expérimentaux reste pertinente, car, à l'échelle considérée (échelle microscopique) les résultats obtenus avec ces deux modèles sont identiques. C'est pourquoi nous ne présenterons pas, dans ce manuscrit, les résultats obtenus pour le modèle d'homogénéité tissulaire.

Par ailleurs, les résultats obtenus confirment la dépendance au rayon du paramètre P . En effet, si l'on observe la troisième ligne de la figure 4.26, les débits évalués sont surestimés pour les capillaires de rayon 3 et 4 μm et sous-estimés pour le capillaire de 2 μm de rayon. Cela signifie que la valeur du P adéquat pour permettre l'identification du débit est supérieure à P_{min}^4 pour les deux géométries de plus grand rayon et inférieure pour la troisième.

4.4.3 Résultats des mesures expérimentales

Dans cette section, nous présentons les résultats obtenus par le modèle de Renkin-Crone et les mesures expérimentales effectuées sur le réseau présenté à la figure 4.10 ainsi que pour les 6 subdivisions définies sur la figure 4.11. On rappelle que, dans l'expérience considérée, le débit imposé en entrée du réseau est de 30 $\mu L/min$ et que l'évaluation du paramètre P à partir de la fonction d'entrée et de la cinétique de concentration, pour $Q = 30 \mu L/min$, donne une valeur égale à $5.37 \cdot 10^{-6} m/s$ (cf.§4.3.1.1). L'évaluation du débit se fait en utilisant le modèle de Renkin-Crone directement sur cette géométrie, exactement comme il serait utilisé dans le cadre d'une mesure de débit en TEP, c'est à dire sans tenir compte de l'échelle à laquelle il est défini.

Comparaison des résultats

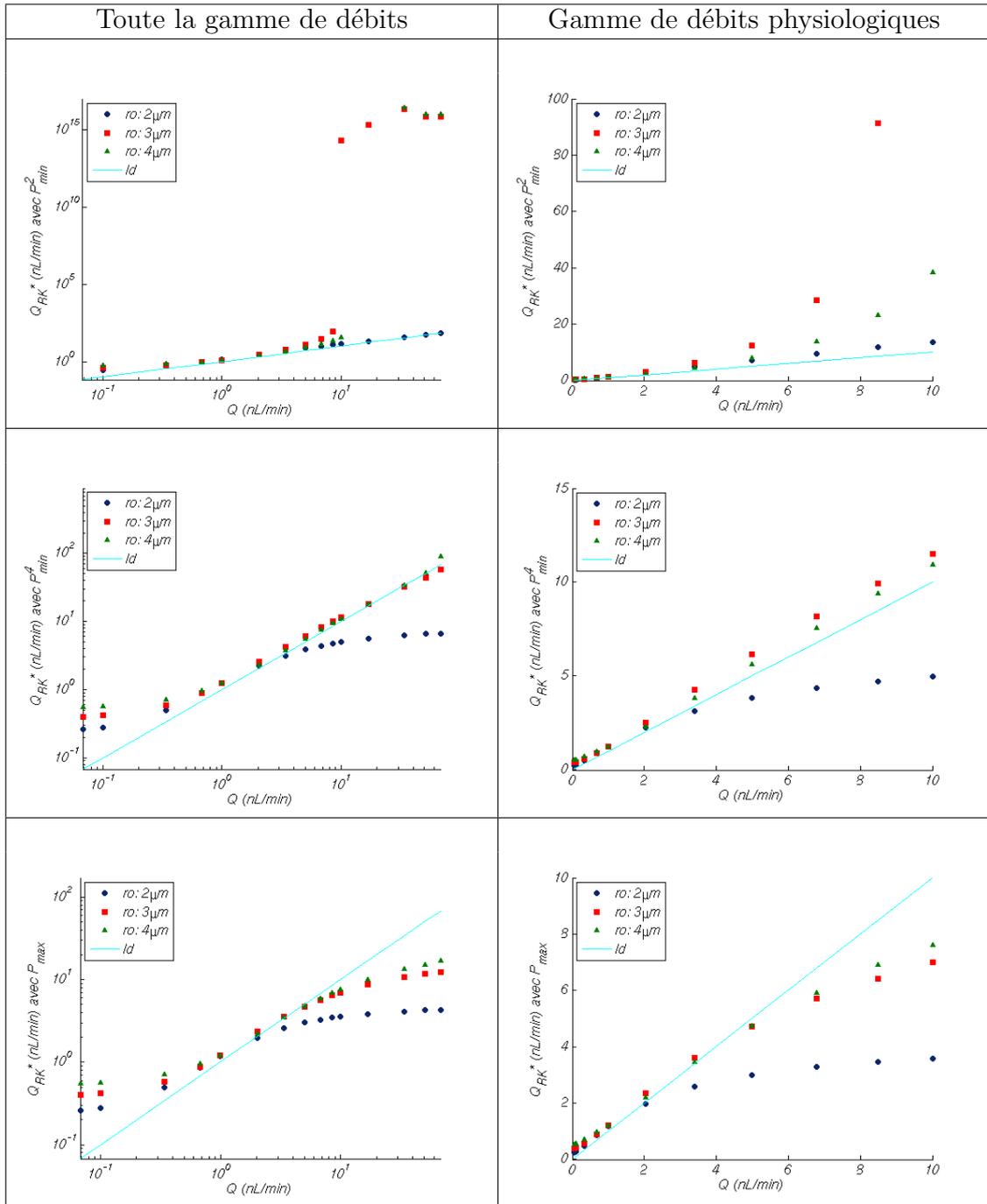


FIG. 4.26 – Modèle de Renkin-Crone : les 6 figures présentent l'évolution du débit évalué par le modèle compartimental suivant les trois règles utilisées pour définir P (Cf.§.4.3.1.1), $P_{min}^2 = 5.32 \cdot 10^{-5} \text{ m/s}$, $P_{min}^4 = 6.45 \cdot 10^{-5} \text{ m/s}$ et $P_{max} = 7.58 \cdot 10^{-5} \text{ m/s}$. La colonne de gauche propose cette évolution pour toute la gamme des débits envisagés tandis que celle de droite se limite à la gamme des débits physiologiques. Pour chaque point, l'abscisse correspond au débit imposé et l'ordonnée au débit évalué par le modèle, ainsi, si le modèle est performant, le point devrait se situer sur la droite identité représentée en trait plein.

	Débit évalué :
Réseau complet	30 $\mu L/min$
Subdivision 1	7.02 $\mu L/min$
Subdivision 2	4.56 $\mu L/min$
Subdivision 3	32.8 $\mu L/min$
Subdivision 4	17.7 $\mu L/min$
Subdivision 5	6.72 $\mu L/min$
Subdivision 6	4.98 $\mu L/min$

TAB. 4.4 – Débits calculés pour le réseau complet et ses subdivisions avec un débit imposé de 30 $\mu L/min$, en utilisant la valeur de P obtenue par ajustement du débit identifié au débit imposé ($P = 5.37 \cdot 10^{-6} m/s$).

Sans surprise, le modèle de Renkin-Crone, bien que la géométrie soit plus complexe que le cylindre de Krogh, est capable de “prédire” un débit global avec une très grande précision lorsque P est ajusté dans ce but (Tab.4.4). En revanche, malgré cet ajustement, le débit régional estimé dans chacune des zones étudiées est globalement fortement sous-estimé (de 41% à 84.8%) et une fois surestimé de 9.3%. Par conséquent, le modèle de Renkin-Crone ne permet pas d’évaluer des valeurs de débit à une échelle inférieure de l’échelle du système complet. En ce sens, il n’apporte pas non plus d’amélioration par rapport à l’approche de type “boîte noire”.

4.5 Conclusion

Dans ce chapitre, les transferts entre un vaisseau capillaire cylindrique et son enveloppe de tissu ont été étudiés par deux méthodes : une simulation numérique par éléments finis et une méthode de mesure optique permettant l’évaluation de la cinétique de concentration.

Les résultats obtenus ont été traités, d’une part, à l’aide du modèle de Renkin-Crone, et, d’autre part, à l’aide d’un nouveau modèle, le modèle homogénéisé, dans l’objectif de déterminer le débit, considéré comme une inconnue.

Nous avons mis en évidence une difficulté majeure liée au modèle de Renkin-Crone, et par conséquent à l’ensemble des modèles compartimentaux qui en sont dérivés : le “coefficient de perméabilité”, qui est le paramètre central de ce modèle, dans lequel il représente un paramètre physiologique indépendant du débit et du vaisseau capillaire, ne peut pas être déterminé alors même que la géométrie utilisée dans ce chapitre correspond à la géométrie pour laquelle ce modèle est défini. Cette impossibilité démontre que l’hypothèse centrale du modèle de Renkin-Crone, dans lequel les flux de traceur à la paroi sont proportionnels à la

Conclusion

différence de concentration moyenne dans la phase sanguine et la phase tissulaire (Eq. 2.51), est erronée.

Au contraire, la comparaison des cinétiques de concentration obtenues par simulations numériques et à l'aide du modèle homogénéisé, sans aucun paramètre ajustable, démontre sa validité dans la géométrie du cylindre de Krogh. Par ailleurs, pour cette même géométrie, nous avons également démontré la capacité du modèle homogénéisé à évaluer le débit. Cependant, ainsi que nous l'avons évoqué au chapitre 2, cette géométrie n'est pas adaptée pour représenter le réseau capillaire cérébral, qui est un réseau maillé.

Dans le chapitre suivant, nous généraliserons la méthode d'homogénéisation à une géométrie plus complexe. Nous présenterons les résultats préliminaires obtenus, afin de démontrer la pertinence de l'approche proposée dans le cadre de la modélisation du réseau capillaire cérébral.

Changement d'échelle appliqué à une géométrie plus réaliste

5.1 Introduction

Le travail présenté jusqu'à présent dans ce mémoire a porté sur une géométrie très simple, représentant un capillaire cylindrique unique entouré d'un cylindre de tissu isolé. Or, nous l'avons vu précédemment (§3.2), notre objectif est de proposer un modèle homogénéisé de la partie maillée (capillaire) du réseau micro-vasculaire intra-cortical. En effet, cette partie maillée devient homogène au dessus d'une longueur de coupure correspondant à la longueur caractéristique des vaisseaux capillaires ($\sim 50 \mu m$), et il est donc possible de définir un VER sur lequel appliquer la technique de prise de moyenne volumique (Lorthois & Cassot, 2010.).

Dans ce chapitre, nous généraliserons donc la méthode d'homogénéisation développée précédemment à une géométrie maillée modèle, homogène au dessus d'une longueur de coupure.

5.2 Géométrie étudiée

Le réseau capillaire cérébral est un réseau tridimensionnel complexe dont l'organisation spatiale est encore mal connue (Fig.5.1), même s'il a été démontré récemment qu'il devient homogène au dessus d'une longueur de coupure l_c correspondant à la longueur caractéristique des vaisseaux capillaires. Une telle structure, qui remplit l'espace, permet d'alimenter efficacement chaque cellule de l'espace interstitiel. En effet, en moyenne, la distance maximale entre un point du tissu et le vaisseau le plus proche est inférieure à $\frac{1}{2}l_c$ (Lorthois & Cassot, 2010.).

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons ici à une géométrie bidimensionnelle modèle possédant des propriétés identiques. Plus précisément, on étudie une géométrie 2D aléatoire maillée, isotrope, présentant une distribution gaussienne de

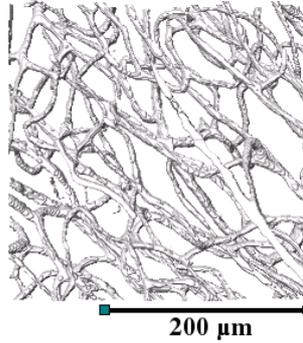


FIG. 5.1 – Images tridimensionnelle d’une région d’intérêt du réseau capillaire intracortical (Lorthois & Cassot, 2010.).

la surface des mailles, et une longueur de coupure l_c égale à la racine carrée de la surface moyenne.

Cette géométrie modèle est générée en traçant le diagramme de Voronoï¹ d’un ensemble de points positionnés aléatoirement en respectant une contrainte d’homogénéité au dessus de la longueur de coupure l_c .

Pour cela, on construit tout d’abord une grille régulière à mailles carrées dont le côté est égal à l_c . Le nombre de mailles n est choisi de sorte que l’espace couvert par la grille puisse servir de VER pour la prise de moyenne volumique, c’est à dire que cet espace soit suffisamment grand pour que le milieu puisse être considéré comme homogène. La taille caractéristique de la grille $l_g = nl_c$ doit donc être grande devant la longueur de coupure l_c , mais petite devant la longueur caractéristique du milieu observé en TEP. C’est pourquoi, nous avons choisi une longueur l_g égale à dix fois la longueur de coupure ($l_g = 10l_c = 500 \mu m$), cette longueur étant en dessous de la taille d’un voxel en TEP.

Ensuite, on positionne de manière aléatoire un point p_i dans l’espace formé par chaque maille i . Pour cela, chaque maille est subdivisée en 10×10 éléments. Ainsi, la matrice utilisée pour la construction du diagramme de Voronoï est une matrice presque vide de 100×100 dans laquelle la valeur 1 est attribuée à 100 éléments choisis aléatoirement avec comme contrainte de n’avoir dans chaque maille qu’un seul élément ayant la valeur 1.

Cependant, le diagramme de Voronoï obtenu avec cette matrice n’est pas périodique. Or, notre objectif est d’homogénéiser cette géométrie en utilisant la méthode de prise de moyenne volumique, qui, dans sa formulation la plus classique, utilise des conditions de périodicité. C’est pourquoi, nous avons modifié la matrice en ajoutant 2 mailles par bord et altéré le caractère aléatoire du tirage pour ces nouvelles mailles : le coin supérieur gauche, dont les points sont tirés

¹Un diagramme de Voronoï est une décomposition de l’espace associée à un ensemble discret de points p_i de l’espace. Ce diagramme est composé d’autant de régions que de points p_i et chaque région i est définie comme étant l’ensemble des points de l’espace plus proches du point p_i que de tout autre point p_j .

aléatoirement, est reproduit par symétrie sur les trois autres coins. Nous formons ainsi une nouvelle matrice de 14×14 mailles (Fig.5.2) dont l'utilisation permet la génération d'un diagramme de Voronoï périodique mais dont les 10×10 régions internes conservent un caractère aléatoire.

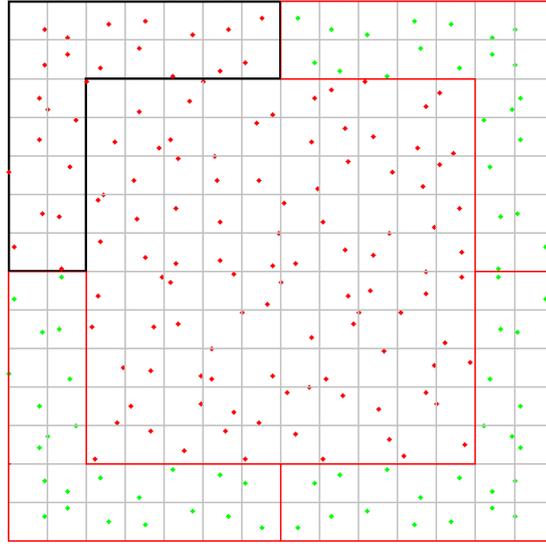


FIG. 5.2 – Tirage aléatoire des points dans la grille (points rouges) et périodisation des bords (points verts) permettant la génération d'un diagramme de Voronoï périodique. Cette périodicité de la géométrie est obtenue en reproduisant par symétries les points du motif supérieur gauche, délimité par le contour noir, sur les 3 motifs délimités par le contour rouge.

La figure 5.3 présente le diagramme de Voronoï obtenu. Un post-traitement de ce diagramme permet d'obtenir la géométrie bidimensionnelle devant servir de VER pour la prise de moyenne volumique. Ce post-traitement consiste à, premièrement, découper les mailles des bords en deux pour garantir la périodicité, et, deuxièmement, à épaissir les segments du diagramme pour former les canaux. Pour cette géométrie, nous avons choisi de fixer la largeur de tous les canaux égale à $6 \mu m$, cette taille correspondant au diamètre moyen des capillaires dans le réseau cérébral maillé.

La géométrie utilisée (Fig.5.4) a donc, au final, une dimension de $650 \times 650 \mu m$ et chacun de ses côtés mesure treize fois la longueur de coupure l_c ($50 \mu m$). Dans la suite de ce chapitre, nous ferons référence à cette géométrie sous la dénomination "géométrie I".

Par ailleurs, une seconde géométrie, "géométrie II", de taille inférieure est utilisée. Cette géométrie a été obtenue à partir de la sélection de 3×3 mailles de la géométrie précédente. Cependant, afin de la rendre périodique, nous avons

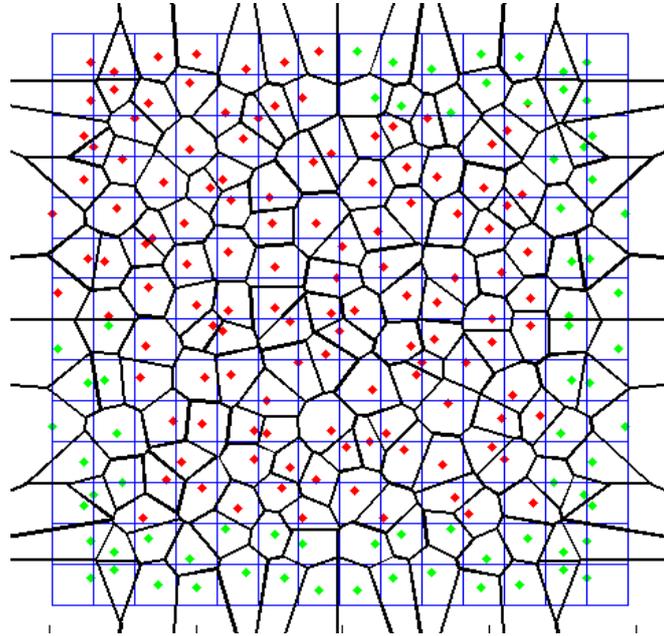


FIG. 5.3 – Diagramme de Voronoï permettant la génération de la géométrie représentative du réseau vasculaire maillée.

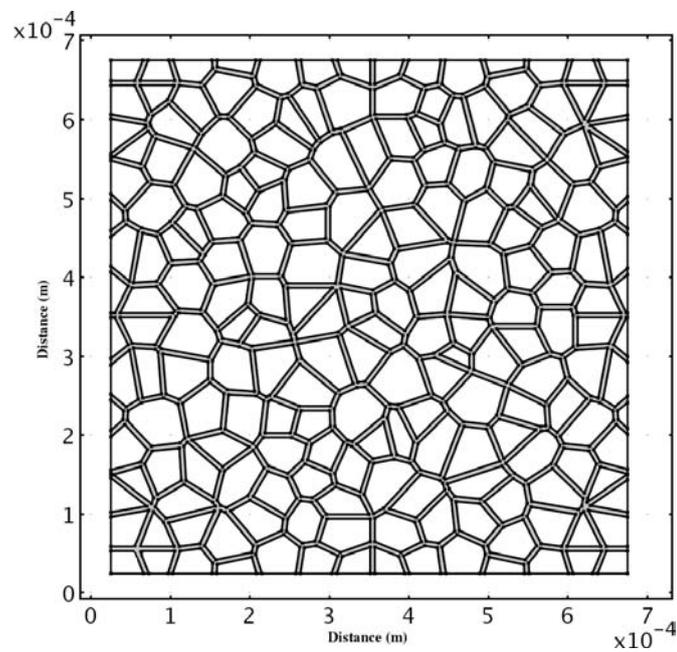


FIG. 5.4 – Géométrie utilisée pour représenter le réseau capillaire maillé cérébral : "géométrie I".

modifié manuellement les bords. Par conséquent, seules les 2×2 mailles intérieures de cette géométrie conservent les caractéristiques de la géométrie précédente.

5.3 Simulations numériques directes

A partir de ces deux géométries, nous avons, comme dans le chapitre précédent, obtenu les champs de vitesse et de concentration par simulation numérique, en utilisant le logiciel COMSOL, afin d'obtenir la cinétique de référence.

5.3.1 Champ de vitesse

Le champ de vitesse stationnaire (Fig.5.5) est obtenu par la résolution des équations de Navier-Stokes bidimensionnelles planes où le fluide considéré est incompressible et les forces de gravité négligeables.

En effet, le milieu étant ici hétérogène, il n'est pas pertinent d'imposer un débit en entrée. Par ailleurs, la relation entre gradient de pression et débit ayant une forme différente pour une géométrie 3D et une géométrie 2D plane, nous ne pouvons estimer le gradient de pression à imposer à partir des valeurs physiologiques. C'est pourquoi, nous avons imposé le gradient de pression de sorte que les vitesses moyennes d'écoulement obtenues pour la "géométrie I" coïncident avec la gamme des vitesses physiologiques (de 0.005 à 0.5 mm.s^{-1} dans les capillaires de diamètre moyen). En effet, comme nous l'avons vu au chapitre précédent, c'est la vitesse moyenne qui est le paramètre pertinent dans les équations du modèle homogénéisé (Eq. 4.16). Les figures 5.6 et 5.7 présentent l'évolution de la vitesse moyenne obtenue pour les deux géométries. Les différences de pression retenues (de 1 à 400 Pa) permettent d'obtenir la gamme des vitesses physiologiques dans la "géométrie I". Par contre, dans la "géométrie II", ils impliquent des vitesses moyennes largement supérieures.

Concernant le débit, il est proportionnel à la vitesse moyenne (Fig. 5.8 et 5.9).

$$Q_I = \alpha_I V_{I \text{ moy}} \quad \text{et} \quad Q_{II} = \alpha_{II} V_{II \text{ moy}} \quad (5.1)$$

avec $\alpha_I = 1.4 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ et $\alpha_{II} = 3.8 \cdot 10^{-5} \text{ m}$

D'après la loi de Darcy² dans un milieu poreux, le débit est proportionnel au gradient de pression. Dans le cas où la "géométrie II" serait un volume représentatif de la "géométrie I", les deux milieux auraient la même conductivité hydraulique et pour une même différence de pression le débit total devrait être

²La loi de Darcy permet de relier le débit au gradient de pression suivant la relation suivante : $Q = K S \nabla P$ où K est la conductivité hydraulique du milieu, S la section et ∇P le gradient de pression.

Changement d'échelle appliqué à une géométrie plus réaliste

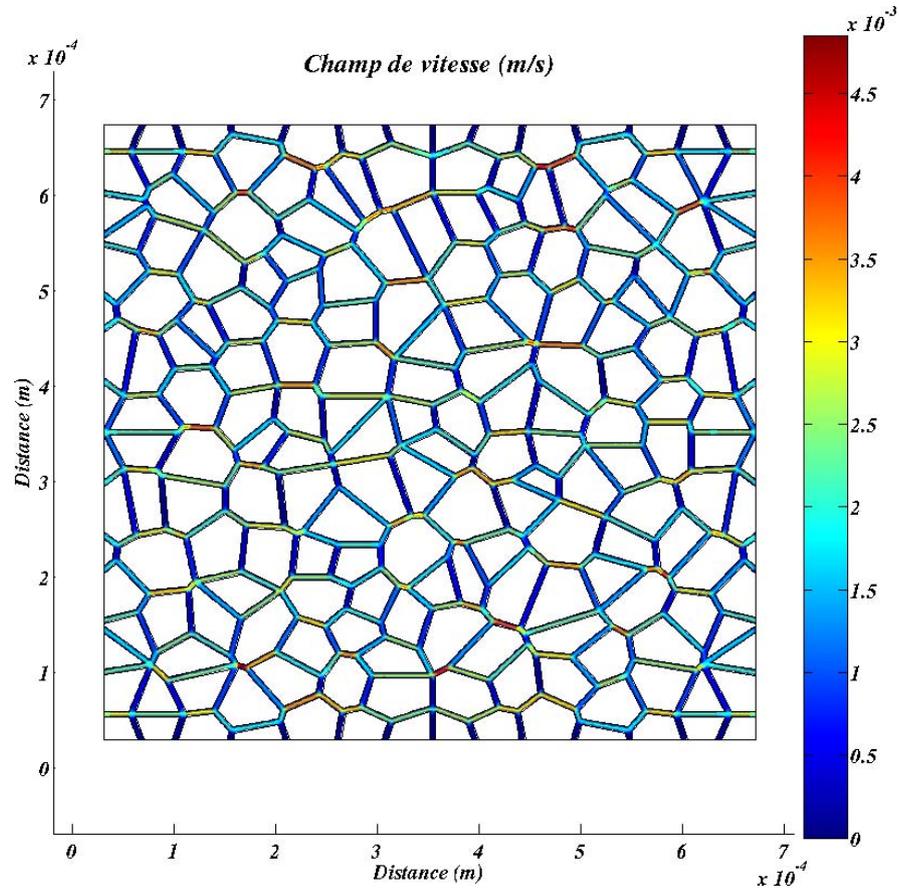


FIG. 5.5 – Champ de vitesse dans la “géométrie I” obtenu pour une différence de pression de $\Delta P = 400 \text{ Pa}$ entre les bords gauche et droit. Le débit total est alors égal à $Q = 1.4 \cdot 10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$.

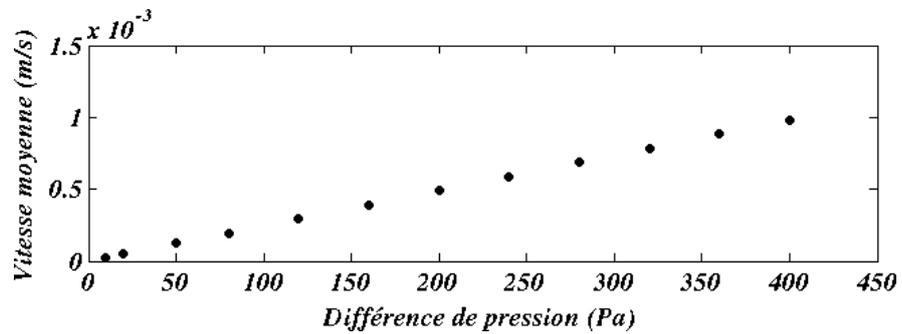


FIG. 5.6 – Evolution de la vitesse moyenne en fonction de la différence de pression exercée entre le bord gauche et le bord droit de la géométrie I.

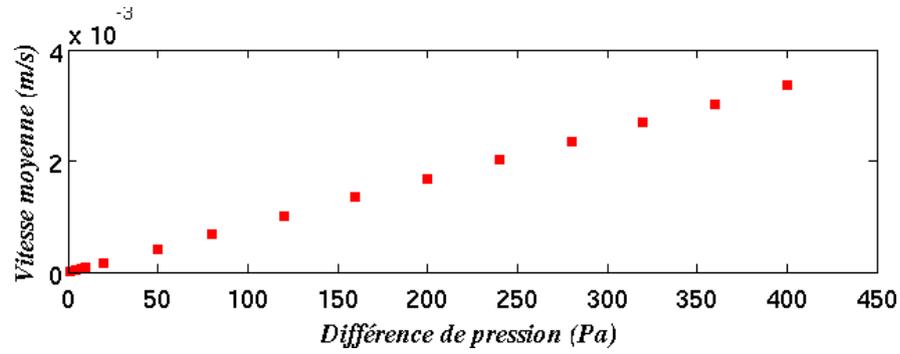


FIG. 5.7 – Evolution de la vitesse moyenne en fonction de la différence de pression exercée entre le bord gauche et le bord droit de la géométrie II.

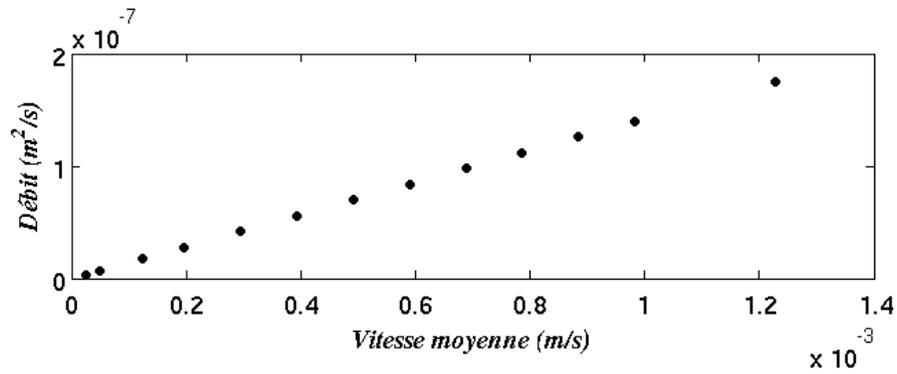


FIG. 5.8 – Evolution du débit en fonction de la vitesse moyenne pour la géométrie I. Coefficient de proportionnalité : $\alpha_I = 1.4 \cdot 10^{-4} m$.

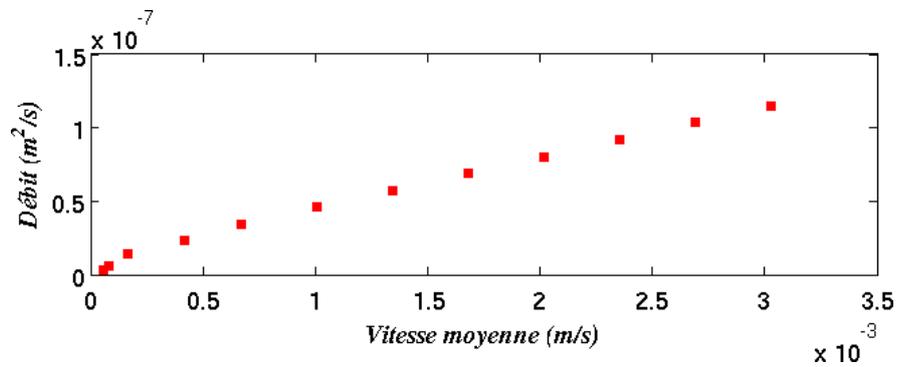


FIG. 5.9 – Evolution du débit en fonction de la vitesse moyenne pour la géométrie II. Coefficient de proportionnalité : $\alpha_{II} = 3.8 \cdot 10^{-5} m$.

Changement d'échelle appliqué à une géométrie plus réaliste

égal dans les deux géométries. En effet, la géométrie étant bidimensionnelle, on a :

$$Q_I = K S_I \frac{\Delta P}{L_I} = K(L_I \times 1) \frac{\Delta P}{L_I} = K \Delta P \quad (5.2)$$

$$Q_{II} = K S_{II} \frac{\Delta P}{L_{II}} = K(L_{II} \times 1) \frac{\Delta P}{L_{II}} = K \Delta P \quad (5.3)$$

Par conséquent, la valeur du rapport des deux coefficients de proportionnalité ($\frac{\alpha_I}{\alpha_{II}} = 3.68$) reliant le débit à la vitesse dans les deux géométries devrait être égal au rapport des longueurs des deux géométries ($\frac{l_I}{l_{II}} = 3.66$). Le très bon accord ici entre les deux rapports suggère donc que la “géométrie II” peut être considérée comme un VER de la “géométrie I” pour l’écoulement et le coefficient α_1 peut être évalué à partir du coefficient α_{II} et de la géométrie.

$$\alpha_I = \frac{l_I}{l_{II}} \alpha_{II} \quad (5.4)$$

5.3.2 Champs de concentration

Les champs de concentration pour diverses valeurs du temps (Fig.5.10 et 5.11) sont obtenus par résolution des équations de transport dans les deux phases (Eq. 3.10 et 3.11) dans lesquelles la décroissance radioactive est négligée³. Les conditions aux limites sont les mêmes que dans le cas du cylindre de Krogh, c’est à dire que le signal d’entrée est de type porte, avec une valeur maximale de la concentration égale à 0.02 mM, et une durée de 15 s. En sortie (c’est à dire aux intersections des canaux avec un des côtés autres que le côté gauche), une condition de flux convectif est imposée, il n’y a pas de condition de périodicité imposée aux limites pour la concentration, la contrainte sur le champ de pression étant suffisante.

5.3.3 Cinétiques de concentration

Nous avons évalué la cinétique de la concentration pour les deux géométries en prenant la moyenne spatiale du champ de concentration pour chaque instant. Les cinétiques de concentration ainsi obtenues sont présentées sur la figure 5.12.

³Le nombre de Damköhler ($D_a = \frac{\kappa r_o^2}{D}$), qui permet de comparer les temps caractéristiques de la diffusion et de la décroissance radioactive, est, dans notre cas, très petit, par conséquent la contribution de la décroissance est négligeable.

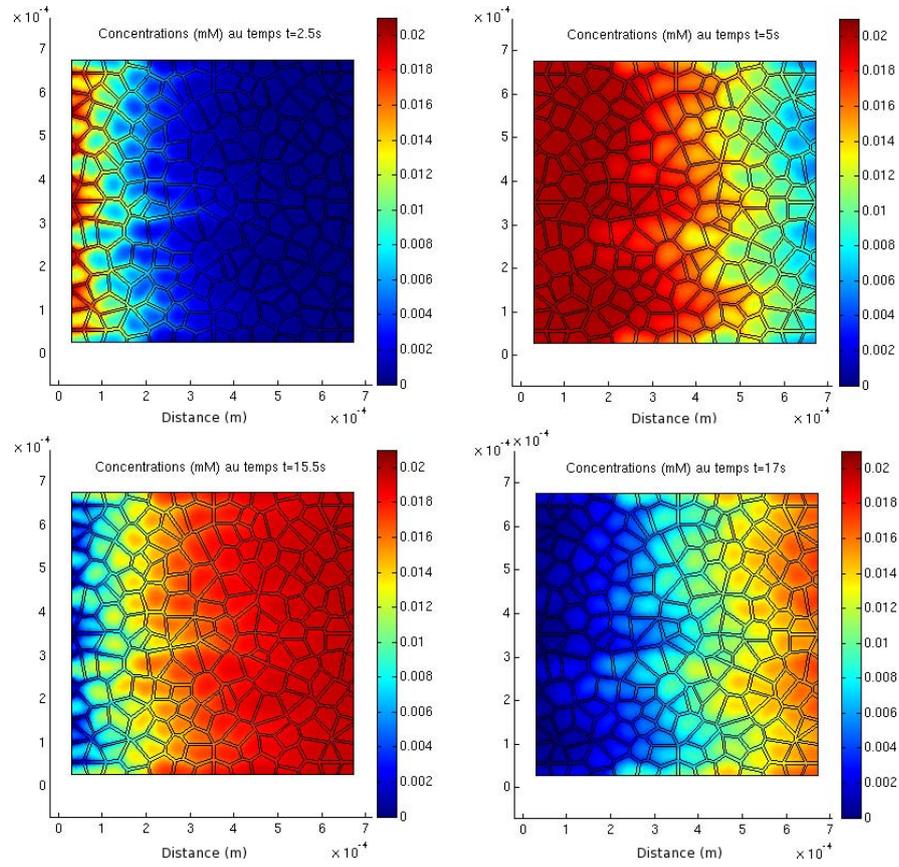


FIG. 5.10 – Champs de concentration obtenus pour quatre instants avec la “géométrie I” ($\Delta P = 400 \text{ Pa}$, $Q = 1.4 \cdot 10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$).

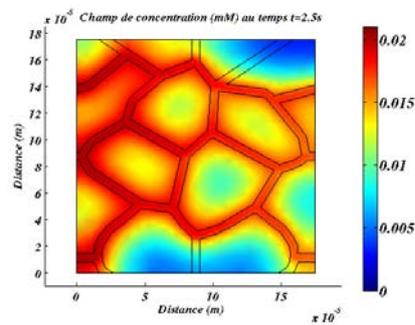


FIG. 5.11 – Champ de concentration obtenu à $t = 2.5 \text{ s}$ avec la “géométrie II” ($\Delta P = 400 \text{ Pa}$, $Q = 4.7 \cdot 10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$).

Changement d'échelle appliqué à une géométrie plus réaliste

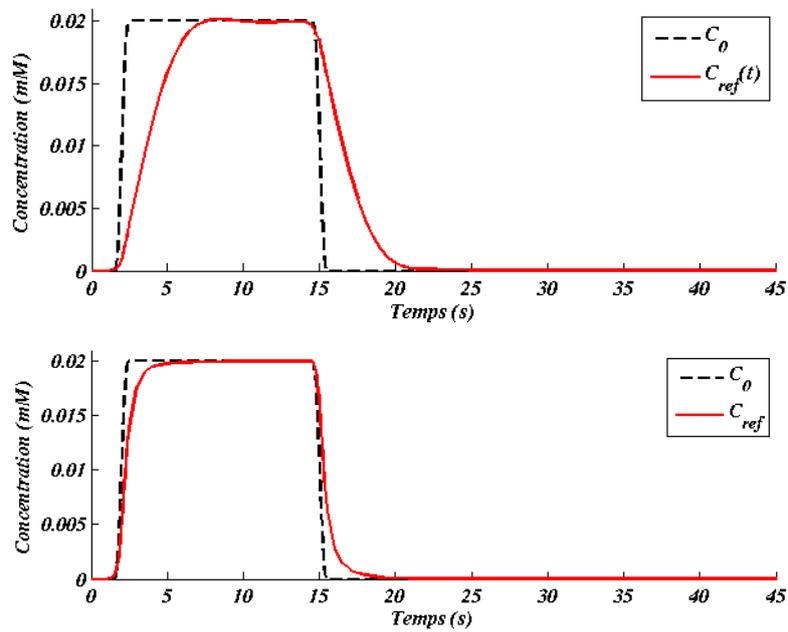


FIG. 5.12 – Cinétiques de références (courbes en trait plein) obtenues pour la “géométrie I” en haut, et la “géométrie II”, en bas. Les courbes en trait discontinu correspondent au signal de type porte. Pour les deux géométries, la différence de pression utilisée est égale à $400 Pa$

5.4 Modèle homogénéisé

Nous disposons donc de tous les éléments de référence pour l'évaluation du débit avec le modèle homogénéisé. Cependant, pour pouvoir utiliser ce modèle, il reste à résoudre les problèmes de fermeture afin d'obtenir les paramètres effectifs.

5.4.1 Détermination des paramètres effectifs

Dans le but d'utiliser *in fine* un modèle mixte comptant un modèle homogénéisé pour le réseau capillaire et une approche de type réseau pour les artérioles et les veinules, nous devrions homogénéiser la géométrie représentant le réseau capillaire maillé, et, ainsi, produire un milieu homogène fictif bidimensionnel de même dimension. Dans ce cas, les vitesses effectives et les coefficients de diffusion effectifs ne sont plus des scalaires mais des tenseurs.

Cependant, la géométrie homogénéisée étant isotrope, les tenseurs sont sphériques. Par conséquent, l'homogénéisation unidimensionnelle du réseau est suffisante pour évaluer toutes les composantes des paramètres effectifs. Nous avons donc utilisé la même méthode que pour la géométrie de Krogh, qui consiste à déterminer ces paramètres à partir des variables de fermeture obtenues en résolvant les trois problèmes de fermeture (Eq. 3.51 à 3.71). Cependant, les équations de ces problèmes font intervenir des intégrales de surface (variables de fermeture $C_{\beta\beta}$, $C_{\beta\sigma}$ et $a_v h$) qui, lorsque la géométrie devient complexe, augmentent de manière importante le coût de la résolution numérique au point que ces calculs n'ont pas abouti pour la "géométrie I" sur les machines utilisées. Nous avons donc cherché à minimiser le coût de ce calcul en négligeant, dans les équations des problèmes de fermeture I et II, les termes faisant intervenir un couplage avec le problème III. Ainsi, la "géométrie II" étant plus petite, nous sommes parvenus avec ces simplifications à évaluer les paramètres effectifs pour différentes vitesses moyennes (Fig. 5.13).

A partir de ce résultat, une régression polynomiale a permis d'associer, à chaque paramètre effectif, un polynôme traduisant sa dépendance avec la vitesse moyenne. Les coefficients de ces polynômes sont donnés dans le tableau 5.1.

5.4.2 Comparaison avec la simulation numérique directe

Afin de vérifier la validité du modèle homogénéisé défini par les coefficients effectifs calculés dans la "géométrie II", nous comparons les cinétiques de références obtenues par simulations numériques dans cette géométrie et les cinétiques prédites par le modèle homogénéisé. En effet, nous nous attendons à ce que les nombreuses simplifications effectuées afin d'alléger le coût de la résolution numérique des problèmes de fermeture entachent la précision des résultats. D'autant

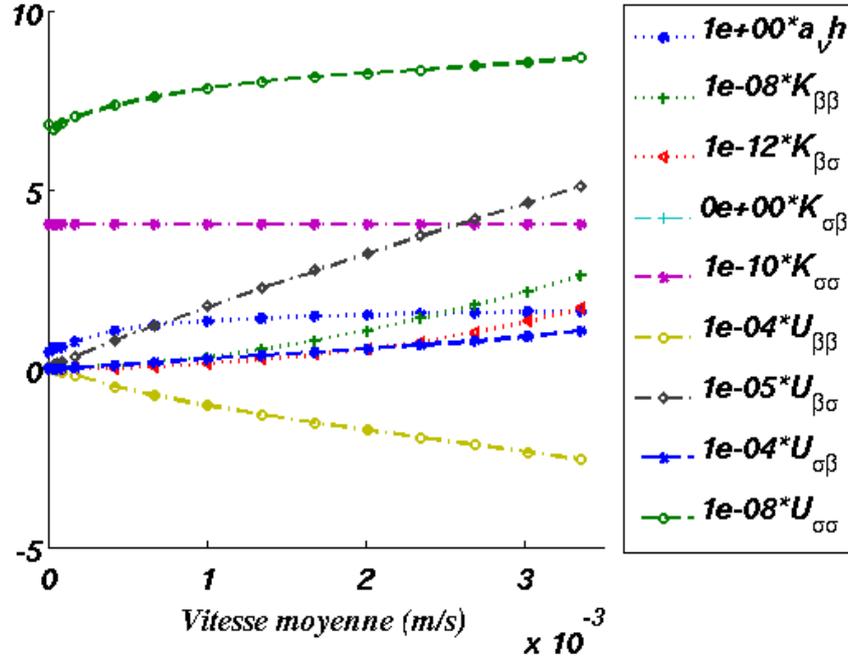


FIG. 5.13 – Evolution des paramètres effectifs macroscopiques en fonction de la vitesse moyenne pour la “géométrie II”.)

Coefficients			
	a	b	c
$K_{\beta\beta}$	$1.9 \cdot 10^{-3}$	$1.38 \cdot 10^{-6}$	$-3.62 \cdot 10^{-12}$
$K_{\beta\sigma}$	$1.65 \cdot 10^{-7}$	$-6.71 \cdot 10^{-11}$	$4.41 \cdot 10^{-15}$
$K_{\sigma\sigma}$	0	0	$4.0158 \cdot 10^{-10}$
$U_{\beta\beta}$	9.6810	-0.1062	$-2.8106 \cdot 10^{-6}$
$U_{\beta\sigma}$	0	0.015	$7.64 \cdot 10^{-7}$
$U_{\sigma\beta}$	0	$3.00 \cdot 10^{-10}$	$-3.46 \cdot 10^{-14}$
$U_{\sigma\sigma}$	0	$5.83 \cdot 10^{-6}$	$6.95 \cdot 10^{-8}$
$a_v h$	$-1.63 \cdot 10^5$	821.96	0.573

TAB. 5.1 – Tableau des coefficients (donnés en unités SI) formant les polynômes de la forme $aV_{moy}^2 + bV_{moy} + c$ associés à chacun des paramètres effectifs.

plus que nous avons observé sur la géométrie du cylindre de Krogh que l'utilisation de problèmes de fermetures non couplés diminuait la capacité du modèle homogénéisé à prédire la cinétique de concentration par rapport à l'utilisation de problèmes couplés. Néanmoins, cette différence restait négligeable tant que le débit était suffisant pour que la quantité de traceur entrant pendant l'intervalle de temps d'injection permette d'arriver à la saturation du milieu.

Les résultats obtenus pour différentes différences de pression sont présentés sur la figure 5.14.

Nous avons simulé numériquement une gamme de différences de pression comprises entre 1 *Pa* et 500 *Pa*. Cependant, nous avons privilégié la présentation des cinétiques correspondant aux faibles débits puisque les cinétiques obtenues pour les débits supérieurs à $5.8 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ ($> 20 \text{ Pa}$) sont en très bon accord avec les cinétiques de références. Ces résultats sont donc conformes à nos attentes puisque la suppression des termes de couplage dans les équations des problèmes de fermeture n'impacte pas la capacité du modèle à prédire la cinétique que pour les faibles débits, si l'on se réfère aux observations faites pour la géométrie de Krogh.

5.5 Identification du débit

Comme nous l'avons écrit à plusieurs reprises, le paramètre pertinent du modèle homogénéisé est la vitesse moyenne. La première étape de l'évaluation du débit consiste à résoudre un problème inverse, mais à la différence du cas de la géométrie de Krogh, celui ci permet d'aboutir à l'identification de la vitesse moyenne (le débit étant remplacé par la vitesse moyenne dans le problème défini par l'équation 4.18).

$$V_{moy}^* \text{ tq } ||C_{ref}(t, V_{moy}) - C(t)||^2 \text{ soit minimum.} \quad (5.5)$$

Nous avons donc, dans un premier temps, résolu ce problème inverse en utilisant le modèle homogénéisé pour la "géométrie II". Cependant, afin de tester si la "géométrie II" est un bon candidat de volume élémentaire représentatif pour la convection-diffusion, nous avons également utilisé ce modèle pour la "géométrie I" en prenant en compte la différence entre la taille des deux géométries. Les résultats obtenus à partir de la fonction d'entrée et des cinétiques de concentration de références obtenues dans les deux géométries sont présentés sur la figure 5.15.

Comme nous avons utilisé la même gamme de différences de pression pour les deux géométries, la gamme des vitesses moyennes obtenues dans la "géométrie II" dépasse largement la gamme des vitesses moyennes physiologiques. Pour les vitesses moyennes très supérieures à la valeur haute de la gamme physiologique (0.5 *mm/s*), comme on pouvait s'y attendre, le modèle ne permet pas une identification correcte. En effet, si l'on se réfère aux cinétiques obtenues par simulation numérique, on constate qu'au dessus d'une différence de pression de 250 *Pa* (correspondant à une vitesse moyenne d'environ 2 *mm/s* dans la "géométrie II") les

Changement d'échelle appliqué à une géométrie plus réaliste

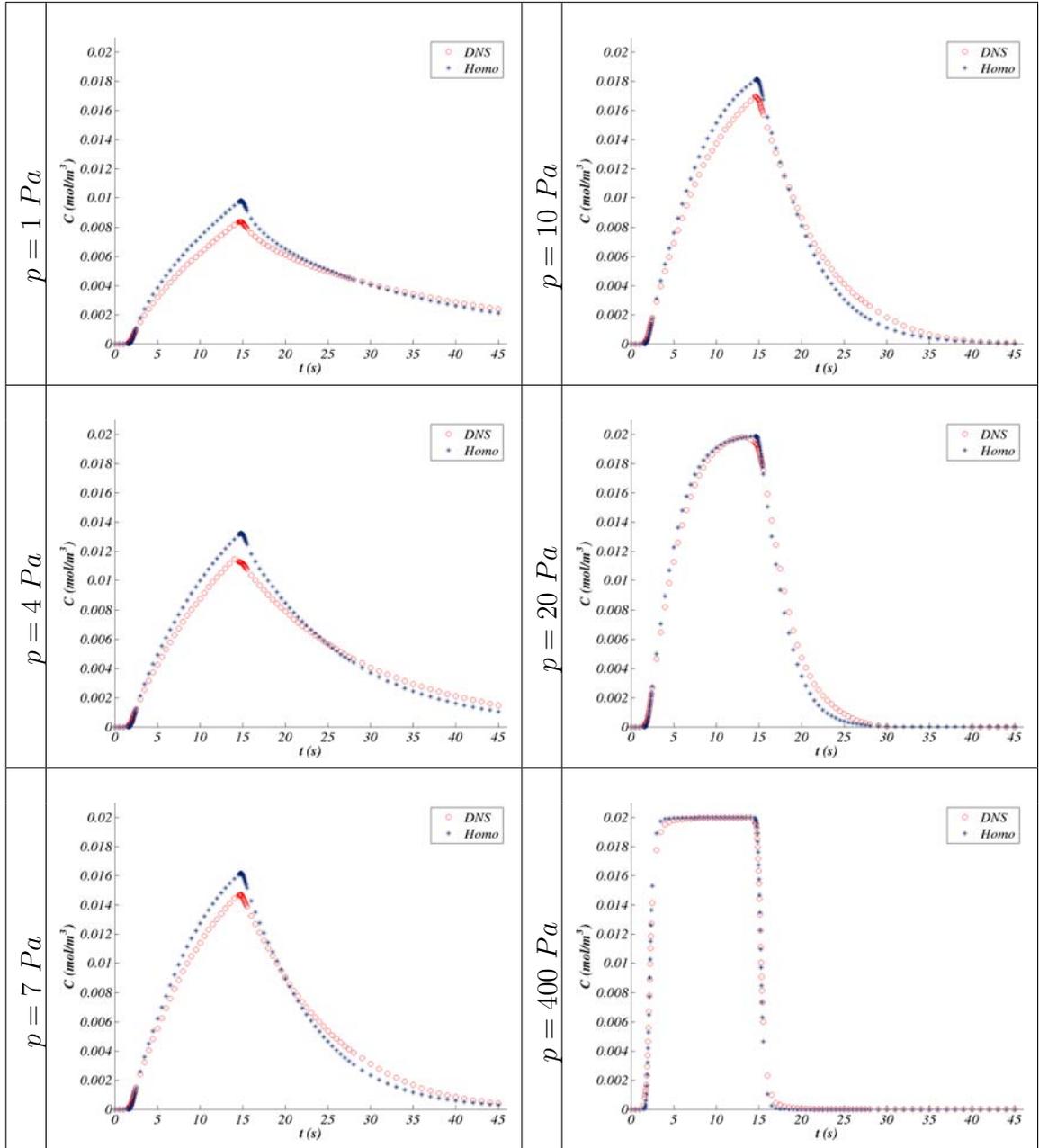


FIG. 5.14 – Cinétiques de concentration du modèle homogénéisé (symbole o) et cinétique de référence (symbole *) pour la “géométrie II”. Ces cinétiques sont obtenues pour des différences de pression, entre le bord gauche et le bord droit de la géométrie, s’étalant de 1 à 400 Pa .

Identification du débit

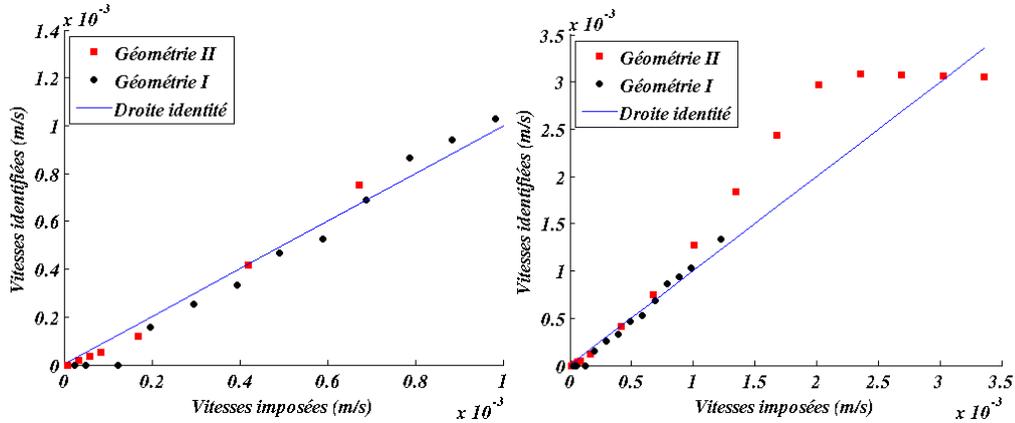


FIG. 5.15 – Les deux figures présentent l'évolution de la vitesse moyenne identifiée en fonction de la vitesse moyenne imposée. La figure de gauche présente les résultats obtenus pour la gamme physiologique et celle de droite les présente pour toute la gamme simulée. Les points correspondant aux valeurs identifiées avec la "géométrie I", sont tracés en noir, et avec la "géométrie II", en rouge.)

cinétiques n'évoluent plus. Par conséquent il n'est pas possible d'identifier à partir des cinétiques les vitesses moyennes au dessus de cette valeur (Fig. 5.15, droite).

Par contre, pour les deux géométries et pour toute la gamme physiologique, les vitesses moyennes identifiées sont en bon accord avec les vitesses moyennes imposées puisque l'écart relatif médian est égal à 10.5% pour la "géométrie I" sur toute la gamme simulée et inférieur à 30% pour la "géométrie II" sur la gamme physiologique (Fig. 5.15, gauche). La "géométrie II", bien que son nombre de mailles soit très réduit, est donc, d'après ces résultats, un volume élémentaire représentatif pour le problème de convection-diffusion. Par ailleurs, nous avons montré (§5.3.1) que la "géométrie II" est un VER de la "géométrie I" pour l'écoulement. Par conséquent, en utilisant les résultats précédents, il est possible d'évaluer le débit pour la "géométrie I" à partir de la vitesse moyenne de référence (calculée numériquement) et du coefficient α_I évalué par l'équation 5.4. Les débits ainsi identifiés sont tracés sur la figure 5.16.

Ce dernier résultat montre que les débits évalués par le modèle homogénéisé pour la "géométrie II" sont en très bon accord avec les débits imposés puisque l'erreur relative médiane est ici égale à 12% en tenant compte de tous les points (sa valeur moyenne étant de 7.9% si l'on fait abstraction des trois débits les plus petits).

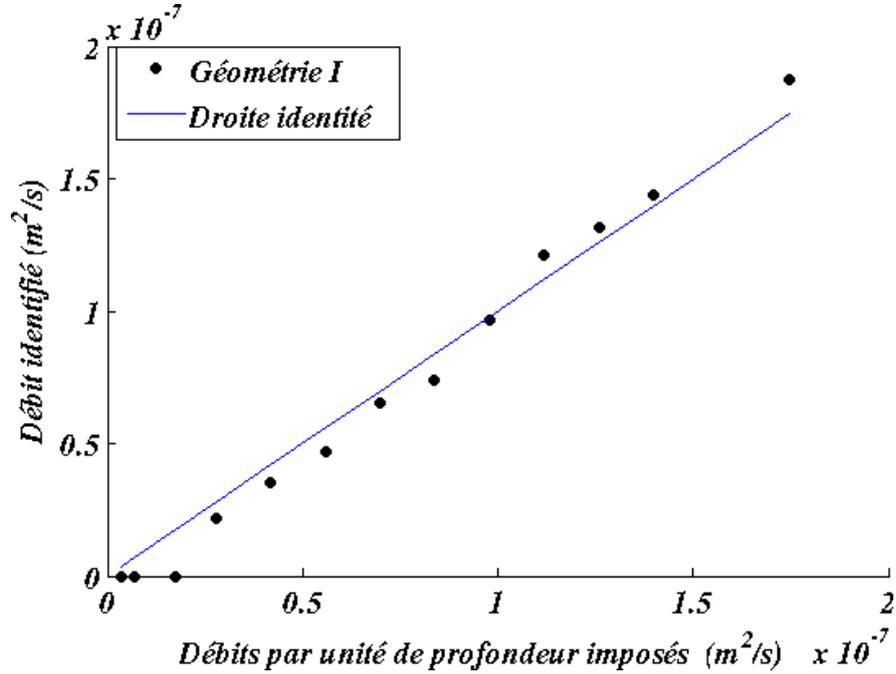


FIG. 5.16 – Débits identifiés sur la “géométrie I” à partir des paramètres effectifs calculés sur la “géométrie II” et des vitesses moyennes identifiées.

5.6 Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons démontré la capacité du modèle homogénéisé à prédire les cinétiques de concentration et le débit pour une géométrie modèle complexe présentant des caractéristiques topologiques identiques aux caractéristiques connues du réseau capillaire intracortical. Ce résultat a été obtenu malgré des problèmes de résolution numérique qui nous ont contraint à réduire le nombre de mailles de la géométrie et à négliger le couplage dans les problèmes de fermeture ce qui est encourageant au niveau de la robustesse de l’approche proposée.

Cependant, les résultats obtenus par le modèle homogénéisé sur cette géométrie correspondent uniquement aux premières étapes de la validation de ce modèle pour la quantification du débit sanguin. En effet, pour déterminer les paramètres effectifs valides pour le réseau capillaire intracortical, la géométrie sur laquelle les problèmes de fermetures sont résolus devra encore être complexifiée pour être considérée comme représentative. Il faudra, par exemple, tenir compte de la distribution des diamètres des vaisseaux capillaires et probablement étendre la méthode à une géométrie tridimensionnelle.

Par conséquent, le coût de calcul sera nécessairement augmenté et c’est pourquoi, il est indispensable de trouver une solution permettant de le minimiser. L’une des pistes permettant la réduction du coût de calcul consiste à décomposer les variables de fermeture pour faire disparaître les termes faisant intervenir des

Conclusion et perspectives

intégrales de surface dans les problèmes de fermeture.

La seconde piste envisagée consiste à effectuer un double changement d'échelle permettant de transformer les canaux en segments dans lesquels les équations de transport sont intégrées sur la largeur et réécrites en formulation faible (Ahmadi *et al.*, 2001.).

Changement d'échelle appliqué à une géométrie plus réaliste

Conclusion et perspectives

Dans ce manuscrit, des conclusions partielles ayant été présentées dans chaque chapitre, nous ne reprendrons, ici, que les points les plus importants de ce travail et nous insisterons sur les perspectives à suivre.

Nous avons commencé ce travail par une étude bibliographique concernant les modèles permettant l'identification du débit à partir de la cinétique de concentration mesurée en TEP. Cette étude de la bibliographie a permis de mettre en évidence que, pour l'évaluation clinique du débit sanguin cérébral, le modèle cinétique le plus souvent utilisé est le modèle de Renkin-Crone. Ce modèle, comme la grande majorité des modèles cinétiques existants, est un modèle compartimental basé sur la modélisation des échanges entre un capillaire unique et son enveloppe de tissu : la géométrie de Krogh. Cependant, cette géométrie est définie à l'échelle microscopique alors que les modèles cinétiques sont utilisés à une échelle supérieure, l'échelle du voxel. De plus, dans la littérature, il est admis que ces modèles sont peu performants.

Nous avons donc développé un modèle homogénéisé, reposant sur la prise de moyenne volumique des équations de transport de l'échelle microscopique. Ce changement d'échelle permet de construire, à partir de la géométrie étudiée, un milieu fictif homogène dont les équations macroscopiques permettent de décrire l'évolution de la concentration moyenne à l'échelle du voxel.

Pour tester la validité de la démarche et la capacité du modèle homogénéisé à identifier le débit, nous avons, dans le chapitre 4, comparé les résultats obtenus par le modèle de Renkin-Crone avec ceux obtenus par le modèle homogénéisé appliqué à la géométrie de Krogh. Les résultats ainsi obtenus ont démontré que le modèle homogénéisé permet non seulement d'identifier le débit de façon acceptable mais également de prédire la cinétique de concentration. La comparaison des résultats entre les deux modèles a donc permis, d'une part, de valider la démarche que nous avons entreprise, et, d'autre part, de révéler un problème majeur

des modèles compartimentaux : ces derniers utilisent un paramètre, le coefficient de perméabilité P , dont l'évaluation n'est pas possible. En effet, nous avons montré que, pour obtenir des résultats corrects avec le modèle de Renkin-Crone, ce paramètre doit être une fonction du débit alors qu'il représente une constante physiologique.

Notre démarche ayant été validée sur une géométrie très simple, nous avons, dans un second temps, généralisé la méthode à une géométrie plus complexe et testé la capacité du modèle homogénéisé à identifier le débit pour une géométrie modèle plus proche de la géométrie du réseau capillaire cérébral maillé. Pour cela, nous avons généré une géométrie basée sur un diagramme de Voronoï permettant de reproduire certaines propriétés du réseau capillaire maillé. Ainsi, la géométrie obtenue correspond à un réseau aléatoire qui devient homogène au dessus d'une longueur de coupure identique à celle identifiée pour le réseau de capillaires.

Encore une fois, les résultats obtenus par le modèle homogénéisé sont encourageants. En effet, les débits identifiés et les cinétiques prédites par le modèle sont en accord avec les résultats des simulations numériques.

Le modèle homogénéisé semble donc un bon candidat pour l'évaluation quantitative du débit sanguin par tomographie à émission de positrons, cependant, avant d'obtenir les paramètres effectifs permettant cette évaluation, d'autres étapes nous paraissent indispensables.

En effet, les géométries utilisées au cours de ce travail sont des géométries modèles encore trop simples pour être représentatives du réseau capillaire cérébral maillé. C'est pourquoi il faudra envisager des géométries modèles plus complexes, tenant compte, par exemple, de la distribution connue des diamètres des capillaires (Cassot *et al.*, 2006.). Dans ce cas, le caractère non newtonien du sang, dont la viscosité est très sensible aux variations de diamètre ne pourra plus être négligé (Pries *et al.*, 1996.). C'est pourquoi, la viscosité devra être décomposée en la somme d'une viscosité moyenne plus une déviation spatiale et une prise de moyenne sur la loi de viscosité (Pries *et al.*, 1990.; Kiani & Hudetz, 1991.) devra être effectuée afin d'obtenir une loi macroscopique décrivant l'évolution de la viscosité moyenne.

Enfin, le modèle devra être étendu pour tenir compte du caractère tridimensionnel du réseau capillaire maillé. En plus des études sur des géométries modèles telles que celle présentées, des géométries reconstruites à partir des données anatomiques (Fig. 5.1) pourront être utilisées, mais cela nécessitera de relaxer les conditions de périodicité utilisées dans les problèmes de fermeture. Pour cela, des pistes existent comme en témoignent les travaux de Quintard & Whitaker (1990.).

Une fois l'homogénéisation d'une structure réelle effectuée, il faudra tenir compte du fait que la densité des vaisseaux capillaires dans le cerveau est variable et spatialement répartie à l'échelle macroscopique (Lauwers *et al.*, 2008). Pour

cela, il sera nécessaire d'appliquer le modèle homogénéisé sur plusieurs mailles représentatives des différentes régions du cerveau afin d'en déduire les relations entre les paramètres effectifs et la densité vasculaire.

Enfin, lorsque ces paramètres effectifs auront été déterminés, ceux-ci pourront être utilisés dans un modèle mixte, couplant le modèle homogénéisé présenté ici avec une approche de type réseau pour tenir compte de la partie fractale du réseau vasculaire (veinules et artérioles) (Fig. 6.1). Dans cette approche, les paramètres effectifs seront distribués spatialement afin de prendre en compte les variations de la densité connues, dans la profondeur par exemple.

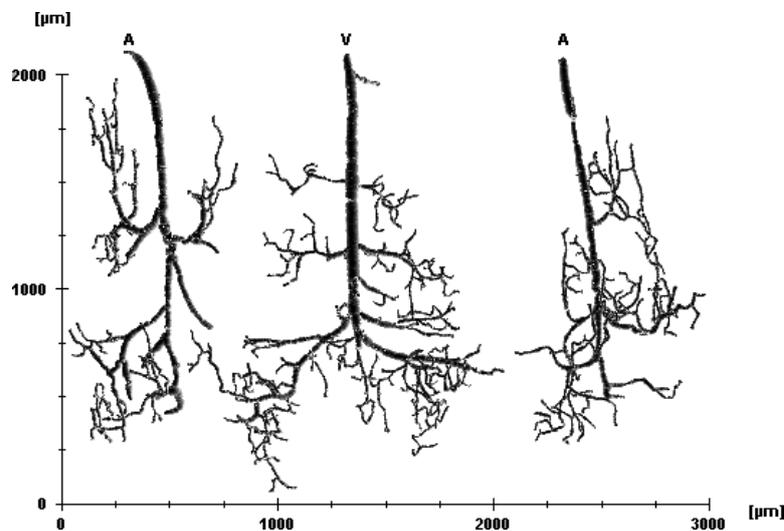


FIG. 6.1 – Images représentant deux artérioles (A) et une veinule (V) sur une zone d'épaisseur $300 \mu m$ (F. Cassot).

En conclusion, nous avons au cours de ce travail posé les bases d'un modèle présentant des résultats encourageants mais dont le développement doit encore être poursuivi. En effet, bien qu'ayant été développé dans le cadre de l'évaluation du débit cérébral en TEP, qui utilise comme traceur de l'eau radiomarquée, ce modèle est directement utilisable pour tout autre marqueur dissous dans la phase sang puisque, selon les travaux de Guibert *et al.* (2009.), l'influence des hétérogénéités du taux d'hématocrite sur l'écoulement (distribution de pression) est très faible. Par contre, si l'on souhaite étudier, avec ce modèle, la cinétique de répartition d'un traceur lié aux globules rouges comme l'oxygène, il faudra tenir compte de l'effet de séparation de phase se produisant à chaque bifurcation du réseau. En effet, on sait que les implications liées à la distribution de l'oxygène dans le cerveau sont importantes, tant du point de vue physiologique que pathologique et que ce traceur endogène est à la base de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle utilisée en neuro-imagerie.

Protocoles expérimentaux



Sommaire

A.1	Elaboration du gel	126
A.1.1	Préparation des surfaces	126
A.1.2	Assemblage et injection du gel liquide	126
A.1.3	Polymérisation du gel	127
A.1.4	Préparation des couches de gel polymérisé avant leur assemblage	127
A.1.5	Assemblage des deux couches de gel	127
A.2	Déroulement d'une expérience	128
A.2.1	Injection de la solution de fluorescéine	128
A.2.2	Acquisition des images	128
A.2.3	Rinçage du gel	128

Dans cette partie, nous allons voir en détail le protocole utilisé pour obtenir les réseaux dans le gel d'alginate. Bien que ce protocole ait été développé initialement par l'équipe de A. D. Stroock Cabodi *et al.* (2005.), nous avons rencontré un grand nombre de difficultés nous conduisant à le modifier. Dans cette section, nous verrons donc le protocole, puis nous détaillerons les points délicats pouvant conduire à l'échec de l'expérience.

A.1 Elaboration du gel

L'élaboration de microcanaux dans du gel d'alginate nécessite au préalable de disposer de l'empreinte en PDMS du réseau, du wafer, d'une solution à 4% en masse de gel d'alginate, d'une solution de $CaCl_2$ à 60 mM et du support pour le moulage.

A.1.1 Préparation des surfaces

Pour que le gel accroche sur le support, un traitement de surface est nécessaire. Les entretoises, le moule en PDMS et la plaque de verre supportant les tubes d'alimentation sont donc nettoyés avec de l'éthanol, séchés à l'azote, passés dans un four à plasma pendant une minute puis, uniquement pour les entretoise et la plaque de verre, une solution de trichlorosilane est déposée (environ 1000 μ L) sur les surfaces qui seront en contact avec le gel. Cette solution est ensuite évaporée laissant un léger film de polymère sur les surfaces qui facilitera l'accrochage du gel.

A.1.2 Assemblage et injection du gel liquide

Les supports sont assemblés dans le but d'injecter le gel liquide dans le volume formé par les entretoises. Sur le premier support ce volume est fermé d'un côté par la plaque de verre supportant la connectique et de l'autre côté par la membrane et la grille. Pour le second support, le volume créé par l'entretoise est fermé par le moule en PDMS et de l'autre côté par la membrane et la grille comme le montre la photo A.2. L'étape d'assemblage doit être effectuée de manière très minutieuse. En effet, le positionnement de la membrane par rapport à l'entretoise doit être correctement fait sous peine de déchirer le gel au moment du démoulage. La préparation du gel liquide introduit des bulles d'air, il doit donc être dégazé dans une cloche à vide. Le remplissage de la seringue peut également faire apparaître des bulles qu'il faut absolument éviter d'introduire dans le support lors de l'injection. Le gel est injecté à l'aide d'une seringue par le tube d'injection de la grille après avoir clampé la connectique de la plaque de verre. L'injection doit se faire doucement en inclinant le support pour bien mouiller les parois et le réseau jusqu'à ce que le gel déborde légèrement par le trou d'évacuation de la grille.

A.1.3 Polymérisation du gel

Initialement le protocole prévoyait de disposer la solution de $CaCl_2$ dans les réservoirs du support au dessus de la grille (Fig. A.2a). Cependant, nous nous sommes rendus compte que la membrane trop souple permettait au gel d'épouser la forme de la grille, créant un léger relief au niveau de chaque trou de la grille. C'est pourquoi nous avons remplacé la grille par un poreux plus rigide. Cela s'est traduit par un allongement considérable du temps de diffusion (de 2h à 10h) et nous avons donc choisi d'immerger totalement les supports dans le $CaCl_2$.

A.1.4 Préparation des couches de gel polymérisé avant leur assemblage

C'est l'étape la plus délicate du processus d'élaboration du réseau. Elle consiste à retirer les supports de la solution de $CaCl_2$, déclamer la connectique, puis, à enlever le poreux (Fig. A.2b) et la membrane (Fig. A.2c) tout en veillant à ce qu'il y ait en permanence un film de $CaCl_2$ sur le gel. Avant de retirer la membrane qui reste collée au gel, il faut enlever à l'aide d'un scalpel le surplus de gel qui s'est placé au niveau des connectiques d'injection du gel. Si la première étape n'a pas été correctement effectuée, la membrane ne se décollera pas bien, entraînant une détérioration soit du gel, soit de la membrane. Tous les éléments retirés sont plongés dans la solution de citrate de sodium pour les débarrasser du gel. A ce stade, pour finir la préparation des couches de gel, il faut déboucher la connectique fixée à la plaque de verre. En effet, bien qu'elle soit clampée lors de l'injection, une petite quantité de gel parvient à s'y introduire. Pour cela, on enfonce un emporte pièce de diamètre légèrement inférieur au diamètre des tuyaux à travers le gel puis la connectique. Enfin, on injecte du $CaCl_2$ dans chacun des tuyaux pour évacuer les débris et vérifier que tous sont bien débouchants. Cette manœuvre peut, dans certains cas, entraîner le décollement du gel de la plaque de verre, signifiant dans ce cas que l'ensemble du processus doit être recommencé.

A.1.5 Assemblage des deux couches de gel

Une fois les deux couches de gel prêtes pour l'assemblage, une lamelle de verre est installée sur le grand support, le réservoir permettant sa fixation sur le gel (Fig. A.2d). Le moule en PDMS est retiré (Fig. A.2e) et à sa place, on introduit le second support qui vient mettre les deux couches de gel en contact (Fig. A.2f). Encore une fois, il faut éviter au maximum l'introduction de bulle d'air et le dessèchement du gel lors de cette étape. Le réglage du serrage entre les deux supports est également source de problème puisqu'un trop fort serrage va écraser les couches de gel et le réseau alors que s'il est trop faible, des fuites apparaîtront entre les deux couches.

A.2 Déroulement d'une expérience

Le réseau confiné dans son support est compris entre deux lamelles de verre. Il autorise donc la mesure optique de la concentration. Pour cela il est placé entre le panneau de LED et la caméra. Le panneau de LED étant situé à une trentaine de centimètres pour que la lumière traversant le réseau soit le plus parallèle possible. Le filtre est situé sur l'objectif (60mm) de la caméra, la position du filtre ayant également été testée à la sortie du panneau de LED sans modification du signal enregistré par la caméra.

A.2.1 Injection de la solution de fluorescéine

Préalablement à l'injection de fluorescéine, un écoulement de $CaCl_2$ est imposé, ce qui permet d'évacuer les bulles d'air qui auraient pu être introduites et ainsi de saturer le réseau. Les entrées des réseaux sont formées de branches en Y qui permettent d'injecter la fluorescéine sans avoir à débrancher la seringue de $CaCl_2$. Le débit de l'écoulement est contrôlé par un pousse-seringue et la sortie est laissée libre, à la pression atmosphérique.

A.2.2 Acquisition des images

L'acquisition des images commence avant l'arrivée du colorant dans le réseau ce qui permet d'avoir une image de référence pour la mesure de l'atténuation. Le logiciel de la caméra (CamWare) permet un réglage fin des paramètres d'acquisition (fréquence d'acquisition pilotée par un GBF, temps d'exposition...). Afin que la température et les paramètres extérieurs n'influent pas sur les résultats, l'expérience est réalisée dans une salle noire dont la température est régulée et l'allumage du panneau de LED est synchronisé avec le GBF.

A.2.3 Rinçage du gel

Une fois l'acquisition du gel terminée, la solution de $CaCl_2$ est de nouveau injectée pour chasser le colorant. Cette étape est longue car, le rinçage de la matrice ne se fait que par rétrodiffusion de la matrice vers le réseau.

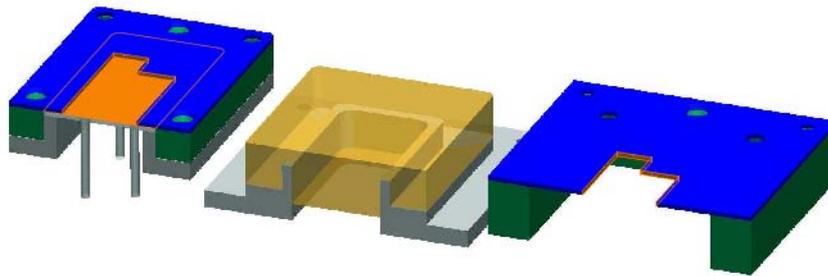


FIG. A.1 – Vue en coupe. Les surfaces à traiter des entretoises (en bleu) sont mises en évidence en orange. Au milieu : le PDMS dont le traitement se limite à un nettoyage à l'éthanol suivi d'un passage dans le four à plasma.

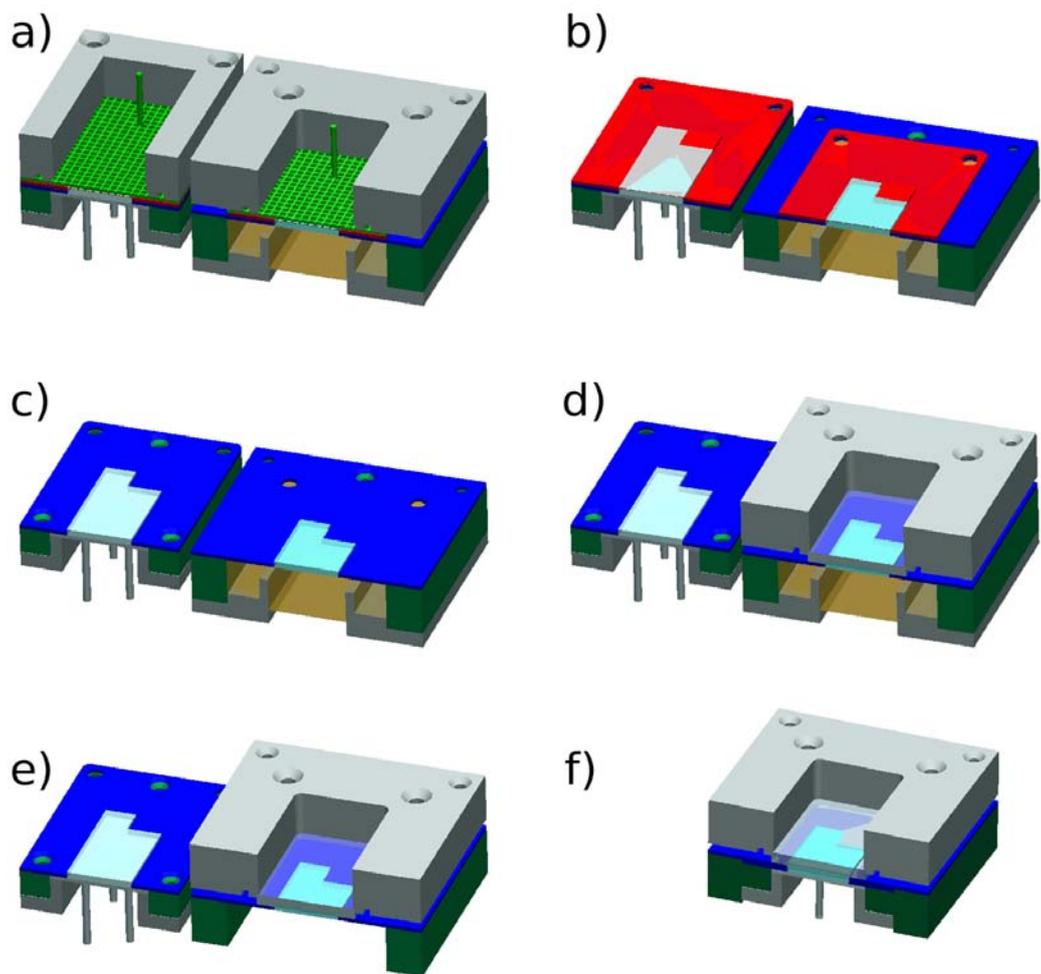


FIG. A.2 – Vue en coupe des assemblages en vue de : a) l'injection du gel et de la polymérisation, b, c, d) la préparation des couches de gel, et e) de l'assemblage des deux couches de gel.

Bibliographie

- AHMADI, A., AIGUEPERSE, A. & QUINTARD, M. 2001. Calculation of the effective properties describing active dispersion in porous media : from simple to complex unit celles. *Adv. Water Ressour.* **24**, 423–438.
- AHMADI, A., QUINTARD, M & WHITAKER, S. 1998. Transport in chemically and mechanically heterogeneous porous media V : Two-equation model for solute transport with adsorption. *Adv. Water Ressour.* **22**, 59–86.
- BASSINGTHWAIGHTE, J.B. 1966. Plasma indicator dispersion in arteries of the human leg. *Circ. Res.* **19**, 332–346.
- BENSOUSSAN, J., LIONS, L. & PAPANICOLAO, G. 1978. Asymptotic analysis for periodic structure. *North-Holland* .
- BOULARD, G. 2001. Sodium, osmolarité plasmatique et volume cérébral. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* **20**, 196–202.
- CABODI, M., CHOI, N.W., GLEGHORN, J.P., LEE, C.S.D., BONASSAR, L.J. & STROOCK, A.D. 2005. A microfluidic biomaterial. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 13788–13789.
- CASSOT, F., LAUWERS, F., FOUARD, C., PROHASKA, S. & LAUWERS-CANCES, V. 2006. A novel three-dimensional computer-assisted method for a quantitative study of microvascular networks of the human cerebral cortex. *Microcirculation* **13**, 1–18.
- CHERBLANC, F., AHMADI, A. & QUINTARD, M. 2003. Two-medium description of dispersion in heterogeneous porous media : Calculation of macroscopic properties. *Water Ressour. Res.* **39**, 1154–1173.

- CHERBLANC, F., AHMADI, A. & QUINTARD, M. 2007. Two-domain description of solute transport in heterogeneous porous media : Comparison between theoretical predictions and numerical experiments. *Adv. Water Resour.* **30**, 1127–1143.
- CRONE, C. 1963. The permeability of capillaries in various organs as determined by use of the ‘indicator dilution’ method. *Acta. Physiol. Scand.* **58**, 292–305.
- DAGAN, G. 1989. Flow and transport in porous formations. *Springer-Verlag* .
- DEBENEST, G. & QUINTARD, M. 2008. Transport in highly heterogeneous porous media : From direct simulation to macro-scale two-equation models or mixed models. *Chemical Products and Process Modeling* **3**, 1–23.
- DETWILER, R.L., PRINGLE, S.E. & GLASS, R.J. 1999. Measurement of fracture aperture fields using transmitted light : An evaluation of measurement errors and their influence on simulations of flow and transport through a single fracture. *Water Resour. Res.* **35**, 2605–2617.
- DIDIERJEAN, S., SOUTO, H.P.A., DELANNAY, R. & MOYNE, C. 1997. Dispersion in periodic porous media. experience versus theory for two-dimensional systems. *Chem. Eng. Sci.* **52**, 1861–1874.
- DUVERNOY, H.M., DELON, S & VANNSON, J.L. 1981. Cortical blood vessels of the human brain. *Brain Res. Bull.* **7**, 519–579.
- EICHLING, J.O., RAICHLE, M.E., GRUBB, R.L & TER-POGOSSIAN, M.M. 1974. Evidence of the limitations of water as a freely diffusible tracer in brain of the rhesus monkey. *Circ. Res.* **35**, 358–364.
- GOLFIER, F. 2001. Dissolution des roches carbonatées par injection d’acide. PhD thesis, Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse.
- GOLFIER, F., QUINTARD, M., CHERBLANC, F., ZINN, B.A. & WOOD, B.D. 2007. Comparison of theory and experiment for solute transport in highly heterogeneous porous medium. *Adv. Water Resour.* **30**, 2235–2261.
- GOLFIER, F., QUINTARD, M. & WHITAKER, S. 2002. Heat and mass transfer in tubes : An analysis using the method of volume averaging. *J. Porous Media* **5**, 169–185.
- GORESKEY, C.A., ZIEGLER, W.H. & BACH, G.G. 1970. Capillary exchange modeling. barrier-limited and flow-limited distribution. *Circ. Res.* **27**, 739–764.
- GUIBERT, R., FONTA, C. & PLOURABOUÉ, F. 2009. Le réseau micro-vasculaire structure la distribution de la pression sanguine. *Mécanique & Industries* **10**, 255–260.

BIBLIOGRAPHIE

- HERSCOVITCH, P. & RAICHLE, M.E. 1985. What is the correct value for the brain-blood partition coefficient for water?. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **5**, 65–69.
- HEYMANN, M.A., PAYNE, B.D. AND HOFFMAN, J.I. & RUDOLPH, A.M. 1977. Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **20**, 55–79.
- JOHNSON, J.A & WILSON, T.A. 1966. A model for capillary exchange. *Am. J. Physiol.* **210**, 1299–1303.
- KETY, S.S. 1944. The measurement of cerebral blood flow by means of inert diffusible tracers. *Keio J. Med.* **43**, 9–14.
- KETY, S.S. 1949. Measurement of regional circulation by the local clearance of radioactive sodium. *Am. Heart J.* **38**, 321–328.
- KETY, S.S & SCHMIDT, C.F. 1948. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man : Theory, procedure and normal values. *J. Clin. Invest.* **27**, 476–483.
- KFOURY, M. 2004. Changement d'échelles séquentiel pour des milieux fracturés hétérogènes. PhD thesis, Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse.
- KIANI, M.F. & HUDETZ, A.G. 1991. A semi-empirical model of apparent blood viscosity as a function of vessel diameter and discharge of hematocrit. *Biorheology* **28**, 65–73.
- KROGH, A. 1919. The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J. Physiol.* **52**, 409–415.
- LARSON, K.B., J., MARKHAM & RAICHLE, M.E. 1987. Tracer-kinetic models for measuring cerebral blood flow using externally detected radiotracers. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **7**, 443–463.
- LASSEN, N.A. & PERL, W. 1979. Tracer kinetic methods in medical physiology. New York : Raven Press.
- LAUWERS, F., CASSOT, F., LAUWERS-CANCES, V., PUWANARAJAH, PRASANNA & DUVERNOY, HENRI 2008 Morphometry of the human cerebral cortex microcirculation : General characteristics and space-related profiles. *NeuroImage* **39**, 936–948.
- LORTHOIS, S. & CASSOT, F. 2010. Fractal analysis of vascular networks : insights from morphogenesis. *J. Theor. Biol.* **262**, 614–633.

- MARLE, C.M. 1982. On macroscopic equations governing multiphase flow with diffusion and chemical reactions. *Porous Media Int. J. Engng. Sci* **20**, 643–662.
- MCDONALD, J.C., DUFFY, D.C., ANDERSON, J.R., CHIU, D.T., WU, H., SCHUELLER, O.J. & WHITESIDES, G.M. 2000. Fabrication of microfluidic systems in poly(dimethylsiloxane). *Electrophoresis* **21**, 27–40.
- MICHEL, C.C. & CURRY, F.E. 1999. Microvascular permeability.
- MORRIS, E.D., ENDRES, C.J., SCHMIDT, K.C. & CHRISTIAN, B.T. 2004. Positron emission tomography. In *Emission Tomography : The Fundamentals of PET and SPECT*. Wernick, M. and Aarsvold, J.N.
- MUNK, O.L., BASS, L., FENG, H. & KEIDING, S. 2003.a Determination of regional flow by use of intravascular pet tracers : Microvascular theory and experimental validation for pig livers. *J. Nucl. Med.* **44**, 1862–1870.
- MUNK, O.L., KEIDING, S. & BASS, L. 2003.b Capillaries within compartments : microvascular interpretation of dynamic positron emission tomography data. *J. Theor. Biol.* **225**, 127–141.
- PRIES, A.R., SECOMB, T.W. & GAEHTGENS, P. 1996. Biophysical aspects of blood flow in the microvasculature. *Cardio. Vasc. Res* **32**, 654–667.
- PRIES, A.R., SECOMB, T.W., GAEHTGENS, P. & GROSS, J.F. 1990. Blood flow in microvascular networks - experiments and simulation. *Circ. Res.* **67**, 826–834.
- QUARLES, R.P., MINTUN, M.A., LARSON, K.B., MARKHAM, J., MACLEOD, A.M. & RAICHLE, M.E. 1993. Measurement of regional cerebral blood flow with positron emission tomography : a comparison of [15o]water to [11c]butanol with distributed-parameter and compartmental models. *J. Cerebr. Blood F. Met.* **13**, 733–747.
- QUINTARD, M & WHITAKER, S. 1990. Two-phase flow in heterogeneous porous media i : The influence of large spatial and temporal gradients. *Transport Porous Med.* **5**, 341–379.
- QUINTARD, M & WHITAKER, S. 1993. *One and two-equation models for transient diffusion processes in two-phase systems*. In : hartnett, JP, ed. *Advances in Heat Transfert*, pp. 369–465, Vol 23. New York : Academic Press.
- QUINTARD, M & WHITAKER, S. 1994.a Transport in ordered and disordered porous media I : The cellular average and the use of weighting functions. *Transport Porous Med.* **14**, 163–177.

BIBLIOGRAPHIE

- QUINTARD, M & WHITAKER, S. 1994.*b* Transport in ordered and disordered porous media II : Generalized volume averaging. *Transport Porous Med.* **14**, 179–206.
- QUINTARD, M. & WHITAKER, S. 1995. Local thermal equilibrium for transient heat conduction : theory and comparison with numerical experiments. *Int. J. Heat Mass Tran.* **38**, 2779–2796.
- QUINTARD, M & WHITAKER, S. 1996. Transport in chemically and mechanically heterogeneous porous media I : Theoretical development of region averaged equations for slightly compressible single-phase flow. *Adv. Water Ressour.* **19**, 29–47.
- QUINTARD, M. & WHITAKER, S. 2000. *Theoretical Analysis of Transport in Porous Media in Handbook of Heat Transfert in Porous Media*, pp. 1–52, Ch 1. Marcel Decker, Inc. New York.
- RENKIN, E.M. 1955. Effects of blood flow on diffusion kinetics in isolated, perfused hindlegs of cats : A double circulation hypothesis. *Am. J. Physiol.* **183**, 125–136.
- RENKIN, E.M. 1959. Transport of potassium-42 from blood to tissue in isolated mammalian skeletal muscles. *Am. J. Physiol.* **197**, 1205–1210.
- RISSER, L., PLOURABOUÉ, F., STEYER, A., CLOETENS, P., LE DUC, G. & FONTA, C. 2006. From homogeneous to fractal normal and tumorous microvascular networks in the brain. *J. Cerebr. Blood F. Met.* **27**, 293–303.
- SANCHEZ-PALENCIA, E. 1982. On the asymptotics of the fluid flow past an array of fixed obstacles. *Int. J. of Eng. Sci.* **20**, 1291–1301.
- SAWADA, Y., PATLAK, C.S. & BLASBERG, R.G. 1989. Kinetic analysis of cerebrovascular transport based on indicator diffusion technique. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **256**, H794–812.
- SJOBACK, R., NYGREN, J. & KUBISTA, M. 1995. Absorption and fluorescence properties of fluorescein. *Spectrochim. Acta A* **51**, L7–L21.
- ST. LAWRENCE, K.S. & LEE, T. 1998.*a* An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain : I. theoretical derivation. *J. Cerebr. Blood F. Met.* **18**, 1365–1377.
- ST. LAWRENCE, K.S. & LEE, T. 1998.*b* An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain : II. experimental validation. *J. Cerebr. Blood F. Met.* **18**, 1378–1385.

- THOMAS, D.L., LYTHGOE, M.F., PELL, G.S., CALAMANTE, F. & ORDIDGE, R.J. 1999. The measurement of diffusion and perfusion in biological systems using magnetic resonance imaging. *J. phys. Med. Biol.* **45**, R97–R138.
- WALKER, D.A. 1987. A fluorescence technique for measurement of concentration in mixing liquids. *J. Phys. E : Sci. instrum.* **20**, 217–224.
- WHITAKER, S. 1999. In *The Method of Volume Averaging*. Kluwer Academic Publishers.
- YAVUZ, C.M., SABINA, C. & SHARON, R.E. 1997. Micromodel visualization and quantification of solute transport in porous media. *Water Resour. Res.* **33**, 2547–2558.
- ZIERLER, K.L. 1962. Theoretical basis of indicator-dilution methods for measuring flow and volume. *Circ. Res.* **10**, 393–407.
- ZIERLER, K.L. 1965. Equations for measuring blood flow by external monitoring of radioisotopes. *Circ. Res.* **16**, 309–321.
- ZINN, B., MEIGS, L.C., HARVEY, C., HAGGERTY, R., PEPLINSKI, W.J. & FREIHERR VON SCHWERIN, C. 2004. Experimental visualization of solute transport and mass transfer processes in two-dimensional conductivity fields with connected regions of high conductivity. *Environ. Sci. Technol.* **38**, 3916–3926.

Liste des symboles

Opérateurs :

$\langle \psi_\beta \rangle$ Moyenne superficielle : $\langle \psi_\beta \rangle = \frac{1}{\vartheta} \int_{V_\beta} \psi_\beta dV$.

$\langle \psi_\beta \rangle^\beta$ Moyenne intrinsèque : $\langle \psi_\beta \rangle^\beta = \frac{1}{V_\beta} \int_{V_\beta} \psi_\beta dV$.

Indices et exposants :

ψ_β L'indice β désigne une grandeur appartenant à la phase sang.

ψ_σ L'indice σ désigne une grandeur appartenant à la phase tissu.

$\tilde{\psi}$ Déviation spatiale pour la variable ψ .

Variables :

$A_{\beta\sigma}$ Surface de l'interface entre les phases. β et σ [m^2].

$a_v h$ Coefficient d'échange.

C_a Concentration artérielle. [$mol.m^{-3}$].

\bar{C}_{bn} Concentration moyenne dans la boîte noire. [$mol.m^{-3}$].

C_c Concentration dans le capillaire. [$mol.m^{-3}$].

C_i Concentration du traceur injecté dans le système. [$mol.m^{-3}$].

C_{in} Concentration en traceur du sang entrant dans le système. [$mol.m^{-3}$].

C_{out} Concentration en traceur du sang sortant du système. [$mol.m^{-3}$].

C_t Concentration dans le tissu. [$mol.m^{-3}$].

C_{TEP} Concentration mesurée en TEP. [$mol.m^{-3}$].

C_v Concentration veineuse. [$mol.m^{-3}$].

Cl Clairance. [$m^3.s^{-1}$].

D Coefficient de diffusion du traceur dans le tissu. [$m^2.s^{-1}$].

D_β	Coefficient de diffusion du traceur dans la phase β . [$m^2.s^{-1}$].
D_σ	Coefficient de diffusion du traceur dans la phase σ . [$m^2.s^{-1}$].
e	Epaisseur de la membrane. [m].
E	Coefficient d'extraction.
ϵ_β	Porosité de la phase β : $\epsilon_\beta = \frac{\vartheta_\beta}{\vartheta}$.
ϵ_σ	Porosité de la phase σ : $\epsilon_\sigma = \frac{\vartheta_\sigma}{\vartheta}$.
F_T	Fonction de transfert de la boîte noire. $F_T = \frac{G_{in}}{G_{out}}$.
G_{in}	Grandeur d'entrée de la boîte noire (Débits, quantité ou flux de traceur).
G_{out}	Grandeur de sortie de la boîte noire (Débits, quantité ou flux de traceur).
$h(t)$	Fonction de transfert impulsionnelle normalisée.
$H(t)$	Fraction de traceur sortie du système à l'instant t depuis l'instant $t = 0$. [mol].
j_1	Densité de flux de traceur entrant dans l'élément de volume dV . [$mol.s^{-1}.m^{-2}$].
j_2	Densité de flux de traceur sortant de l'élément de volume dV . [$mol.s^{-1}.m^{-2}$].
j_3	Densité de flux de traceur passant de l'élément de volume dV dans le tissu. [$mol.s^{-1}.m^{-2}$].
J_a	Flux de traceur provenant de l'artère entrant dans le capillaire. [$mol.s^{-1}$].
J_d	Flux diffusif. [$mol.s^{-1}$].
J_i	Flux de traceur injecté dans le système. [$mol.s^{-1}$].
J_{out}	Flux du sang sortant du système par convection. [$mol.s^{-1}$].
J_t	Flux traceur passant du capillaire dans le tissu. [$mol.s^{-1}$].
J_v	Flux traceur provenant du capillaire sortant dans la veine. [$mol.s^{-1}$].
K_1	Coefficient d'échange du capillaire vers le tissu. [$m^3.s^{-1}$].
k_2	Coefficient d'échange du tissu vers le capillaire. [$m^3.s^{-1}$].
k_{adb}	Coefficient d'échange du tissu vers le capillaire du modèle <i>Adiabatic homogeneity</i> . [$m^3.s^{-1}$].
$\mathbf{K}_{\beta\beta}$	Tenseur effectif de diffusion.
$\mathbf{K}_{\beta\sigma}$	Tenseur effectif de diffusion.
$\mathbf{K}_{\sigma\beta}$	Tenseur effectif de diffusion.
$\mathbf{K}_{\sigma\sigma}$	Tenseur effectif de diffusion.
κ	Constante de décroissance radioactive de l'eau radio-marquée. [s^{-1}].
L	Longueur du capillaire. [m].
λ_d	Coefficient de partition.
$\mathbf{n}_{\beta\sigma}$	Vecteur unitaire normal à la l'interface entre β et σ , orienté de β vers σ .

Liste des symboles

P	Coefficient de Perméabilité de la membrane. $[m.s^{-1}]$.
Q	Débit sanguin. $[m^3.s^{-1}]$.
Q_i	Débit d'injection du traceur dans le système. $[m^3.s^{-1}]$.
r_0	Rayon du capillaire. $[m]$.
R	Rayon extérieur du cylindre de tissu. $[m]$.
$R(t)$	Résidu : quantité de traceur présente dans le système à l'instant t . $[mol]$.
S	Surface d'échange entre le capillaire et le tissu. $[m^2]$.
t	Variable désignant le temps. $[s]$.
T	Coefficient de transmission.
\bar{T}	Temps de transit moyen. $[s]$.
$\mathbf{u}_{\beta\beta}$	Vitesse effective.
$\mathbf{u}_{\beta\sigma}$	Vitesse effective.
$\mathbf{u}_{\sigma\beta}$	Vitesse effective.
$\mathbf{u}_{\sigma\sigma}$	Vitesse effective.
\mathbf{V}	Vecteur vitesse de l'écoulement dans la phase β . $[m.s^{-1}]$.
V_0	Vitesse (constante) du sang dans le capillaire. $[m.s^{-1}]$.
V_{max}	Vitesse maximum du dans la phase β . $[m.s^{-1}]$.
ϑ	Volume total : $\vartheta = \vartheta_\beta + \vartheta_\sigma$ $[m^3]$.
ϑ_{bn}	Volume de la boîte noire. $[m^3]$.
ϑ_β	Volume de la phase β . $[m^3]$.
ϑ_c	Volume du capillaire. $[m^3]$.
ϑ_d	Volume de distribution (volume fictif). $[m^3]$.
ϑ_i	Volume de de traceur injecté dans le système. $[m^3]$.
ϑ_σ	Volume de la phase σ . $[m^3]$.
ϑ_t	Volume de tissu. $[m^3]$.
ϑ_{tot}	Volume total. $\vartheta_{tot} = \vartheta_c + \vartheta_t$. $[m^3]$.