UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

90NAN10018

INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

THESE

Présentée à

L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR de L'I.N.P.L.

par

Xiong WANG

Service Commun de la Documentation
INPL
Nancy-Brabois

Sujet:

INFLUENCE DE L'AGREGATION ERYTHROCYTAIRE SUR LES PROPRIETES MECANIQUES DU SANG. APPLICATION A CERTAINES PATHOLOGIES

Soutenue publiquement le 12 janvier 1990,
devant la Commission d'Examen

DE LORRAINE NANCY

Membres du Jury:

Président:	**M. LUCIUS**
Rapporteurs:	**D. BELLET**
	J.F. STOLTZ
	M. BOISSEAU
	G. MAURICE
	P. TEITEL

D 136 009258 6

血液

SANG . BLOOD

●

VIE . LIFE

生命

王雄

公元一九六三年

生于成都，中国

献给 父亲，母亲

à mes parents

献给 姐姐

à ma soeur

献给 莉

à ma femme

REMERCIEMENTS

Ce travail a été effectué au Laboratoire d'Energétique et de Mécanique Théorique et Appliquée(LEMTA) sous la direction scientifique de Monsieur ***Gérard MAURICE****, professeur à l'Institut National Polytechnique de Lorraine. Qu'il trouve ici l'expression de notre plus vive reconnaissance pour les innombrables conseils qu'il nous a prodigués.*

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à Monsieur ***Michel LUCIUS****, professeur à l'Institut National Polytechnique de Lorraine, pour le soutien scientifique et moral qu'il nous a apporté tout au long de la réalisation de ce travail.*

Nous remercions vivement Monsieur ***Jean-François STOLTZ****, professeur à l'Université de Nancy I, pour ses nombreuses critiques judicieuses et pour nous avoir fait l'honneur d'accepter d'être rapporteur de cette thèse.*

Nos remerciements iront également à Monsieur ***Didier BELLET****, professeur à l'Institut National Polytechnique de Toulouse, qui nous a fait l'honneur de s'intéresser à nos recherches et d'accepter d'être rapporteur de cette thèse.*

Nous sommes très reconnaissants envers Messieurs ***Michel BOISSEAU****, professeur à l'Université de Bordeaux, et* ***Paul TEITEL****, professeur à la Faculté de Médecine RWTH-Aachen(R.F.A.), d'avoir accepté de juger notre travail.*

Nous tenons à remercier Monsieur ***Michel LEBOUCHÉ****, professeur à l'Université de Nancy I et Directeur du LEMTA, pour nous avoir chaleureusement accueillis dans son laboratoire.*

Nous prions Monsieur le Docteur ***François SCHOONEMAN****, son service et les donneurs de sang, d'accepter nos remerciements pour leur collaboration dans la réalisation du travail expérimental.*

Nous tenons à remercier Mesdames ***Monique GENTILS****,* ***Ghislaine CAUCHOIS*** *et* ***Chantal CHAPLY*** *auprès de qui nous avons toujours trouvé une assistance sans faille.*

Nous remercions également notre ami ***Richard KOUITAT*** *et tous nos collègues pour des discussions très utiles et pour des moments inoubliables que nous avons passés ensemble.*

Nous prions tout le personnel du LEMTA, en particulier ***Robert MURGIA****,* ***Catherine DUCARNE*** *et* ***Anne-Marie LOUIS-DAM****, de trouver ici toute notre reconnaissance.*

SOMMAIRE

NOTATIONS		5
INTRODUCTION GENERALE		6
Chapitre I	**GENERALITES SUR LE SANG HUMAIN**	8
I.1.	**Introduction**	8
I.2.	**Sang**	8
I.3.	**Propriétés des globules rouges**	9
I.3.1.	Géométrie	10
I.3.2.	Déformation et filtrabilité	11
I.3.3.	Agrégation	11
I.4.	**Viscosité du sang total**	12
I.4.1.	Rappels en rhéologie	12
I.4.2.	Viscosité sanguine et paramètres viscosimétriques	15
I.5.	**Système circulatoire**	16
I.5.1.	Coeur et vaisseaux sanguins	16
I.5.2.	Macrocirculation	17
I.5.3.	Microcirculation	17
I.6.	**Effet de Fähraeus et Effet de Fähraeus-Linqvist**	17
I.6.1.	Effet de Fähraeus	17
I.6.2.	Effet de Fähraeus-Linqvist	18
I.7.	**Phénomène de Copley-Scott Blair**	19
I.8.	**Effet de gravité nulle**	19
I.9.	**Syndromes d'hyperviscosité**	19
I.10.	**Conclusion**	20
Références		20
Chapitre II	**GRANDES TECHNIQUES EN HEMORHOLOGIE**	26
II.1.	**Introduction**	26
II.2.	**Techniques viscosimétriques**	26
II.2.1.	Viscosimètre de type Couette	26

II.2.1.1.	Low shear 30-régime permanent; viscosité apparente sanguine	27
II.2.1.2.	Viscosimètre à Palier Fluide-régime transitoire	28
II.2.2.	Viscosimètre plan-cône	29
II.2.3.	Viscosimètre capillaire: VISCOMATIC-viscosité plasmatique	30
II.3.	**Agrégamètres-Agrégation des globules rouges**	32
II.3.1.	Rhéoscope	32
II.3.2.	Agrégamètre photométrique	32
II.3.3.	Erythroagrégamètre	32
II.3.3.1.	Cinétique d'agrégation	33
II.3.3.2.	Seuils de dissociation	34
II.4.	**Erythromètre-Déformabilité des hématies**	35
II.5.	**Conclusion**	35
Références		

Chapitre III	**ETUDE COMPARATIVE DE MODELES RHEOLOGIQUES APPLICABLES AU SANG: INFLUENCE DES PARAMETRES ET APPROXIMATION DU TAUX DE CISAILLEMENT DANS UN VISCOSIMETRE**	39
III.1.	**Introduction**	39
III.2.	**Les modèles étudiés**	39
III.3.	**Etude théoroque**	41
III.3.1.	Relation de Quémada	41
III.3.2.	Modèle de Casson	44
III.3.3.	Modèle de Newton	45
III.3.4.	Relation puissance	45
III.3.5.	Comparaison des quatre modèles	45
III.3.5.1.	Comparaison des profils de vitesse	45
III.3.5.2.	Comparaison des taux de cisaillement sur le cylindre intérieur	46
III.3.5.3.	Comparaison des viscosités relatives	48
III.4.	**Résultats expérimentaux et numérique-Détarmination des paramètres**	48
III.5.	**Conclusion**	51
Références		51

Chapitre IV	**EVALUATION D'UNE RELATION THEORIQUE A DEUX PARAMETRES APPLICABLE AUX PROPRIETES RHEOLOGIQUES DU SANG**	53
RESUME		53
IV.1.	**Introduction**	53
IV.2.	**Etude théorique**	53
IV.2.1.	Ecoulement permanent entre deux cylindres coaxiaux	54
IV.2.2.	Ecoulement dans un tube de section circulaire	55
IV.3.	**Etude expérimentale**	56
IV.3.1.	Dispositifs expérimentaux	56
IV.3.2.	Paramètres du modèle	56
IV.4.	**Etude numérique-Incidence sur des écoulements de Couette et de Poiseuille**	58
IV.4.1.	Ecoulement entre deux cylindres coaxiaux (Ecoulement de Couette)	58
IV.4.2.	Ecoulement dans un tube de section circulaire (Ecoulement de Poiseuille)	59
IV.5.	**Conclusion**	60
Références		61
Chapitre V	**METHODE DE L'ANALYSE EN COMPOSANTES PRINCIPALES POUR L'ETUDE DE PARAMETRES RHEOLOGIQUES DU SANG**	62
RESUME		62
V.1.	**Introduction**	62
V.2.	**Méthode théorique- Analyse en composantes principales**	62
V.3.	**Méthode expérimentale**	63
V.3.1.	Préparation d'échantillons	63
V.3.2.	Détermination des paramètres biochimiques et rhéologiques.	64
V.4.	**Résultats**	64
V.4.1.	Valeurs moyennes	64
V.4.2.	Corrélation entre les paramètres	65

V.4.2.1. Influence de l'hématocrite 65
V.4.2.2. Influence de l'agrégation érythrocytaire 68
V.4.2.3. Etude de sangs pathologiques 70
V.5. Conclusion 71
Référence 72

Chapitre VI QUELQUES SYNDROMES D'HYPERVISCOSITE: ALTERATIONS DE L'AGREGATION ERYTHROCYTAIRE ET DES PROPRIETES RHEOLOGIQUES SANGUINES 73

VI.1. Introduction 73
VI.2. Maladie de Kahler 73
VI.3. Maladie de Waldenström 75
VI.4. Diabète 77
VI.5. Polyglobulie 79
VI.6. Insuffisance rénale 80
VI.7. Conclusion 82
Réferences 82

CONCLUSION GENERALE 84

RESUME 86

SUMMARY 88

NOTATIONS

η_a:	viscosité apparente
η_r:	viscosité relative
ν:	viscosité cinématique
σ:	contrainte
ρ:	masse volumique
$\dot{\gamma}$:	taux de cisaillement
ε:	déplacement
R, r:	rayon
D:	diamètre
ω:	vitesse de rotation
ΔP:	chute de pression
V:	vitesse
Qv:	débit volumique
H:	hématocrite
η_p:	viscosité du plasma
Fib:	taux de fibrinogène
IgG:	taux d'immunoglobuline γ
Alb:	taux d'albumine
Im:	indice d'agrégation Myrenne
Ta:	temps primaire d'agrégation
Tf:	temps final d'agrégation
Ia:	indice d'agrégation à 10 secondes
Sdp:	seuil de dissociation partielle
Sdt:	seuil de dissociation totale
α, η:	paramètres de modèles
ξ, ζ, ϕ:	paramètres adimensionnels

INTRODUCTION GENERALE

L'agrégation des globules rouges est l'un des principaux facteurs responsables du comportement non-newtonien du sang humain.

De nombreux travaux théoriques et expérimentaux ont été consacrés à l'étude de l'agrégation érythrocytaire et de la rhéologie du sang. Cependant la recherche de relations quantitatives entre les paramètres d'agrégation et les paramètres rhéologiques n'a pas encore été effectuée. Cette étude constitue l'objet du présent mémoire.

Le travail a été entrepris en deux grandes étapes:

Dans un premier temps, avec pour objectif la construction d'une base de données, nous avons mené une importante campagne de mesures de paramètres rhéologiques et d'agrégation pour divers sangs. Dans un deuxième temps, nous avons déterminé des corrélations entre les paramètres étudiés, par utilisation systématique de l'analyse en composantes principale.

Dans le but de faciliter la compréhension de ce mémoire, le premier chapitre est consacré à une présentation sommaire de l'hémorhéologie. Nous y rappelons aussi certains aspects physiologiques et les principales propriétés du sang et des globules rouges.

Dans le deuxième chapitre, nous exposons les grandes techniques présentées en hémorhéologie surtout celles utilisées dans ce travail. Il s'agit, d'une part, des agrégamètres qui permettent d'approcher les propriétés de l'agrégation érythrocytaire et, d'autre part, des viscosimètres qui ont été utilisés pour la détermination de certaines propriétés rhéologiques du sang.

Le chapitre 3 présente une étude comparative des modèles les plus utilisées pour caractériser le comportement du sang en écoulement stationnaire. Nous comparons les résultats théoriques obtenus à l'aide de ces modèles avec les résultats expérimentaux et nous montrons une instabilité de certains paramètres. Nous étudions aussi la validité de certaines approximations du taux de cisaillement dans un viscosimètre du type Couette stationnaire.

Dans le chapitre 4, nous proposons une nouvelle relation théorique à deux paramètres pour décrire le comportement rhéologique du sang. Nous constatons une bonne concordance entre les viscosités expérimentales du sang et les valeurs calculées à l'aide de cette relation. Nous montrons la grande stabilité des paramètres du modèle et nous déterminons leur dépendance en fonction de l'hématocrite et des paramètres d'agrégation. Nous résolvons également les équations concernant les écoulements stationnaires de Couette et de Poiseuille pour un fluide répondant à la relation proposée et nous comparons les profils de vitesses avec ceux d'un fluide newtonien.

Dans le chapitre 5, nous présentons la base de données construite comprenant de nombreux paramètres de natures différentes, à savoir les paramètres biochimiques, les paramètres d'agrégation érythrocytaire et les paramètres rheologiques du sang. En suite, nous nous appliquons l'analyse en composantes principales pour rechercher les corrélations entre les paramètres considérés. Cela nous permet de déterminer des relations quantitatives nouvelles entre certaines grandeurs corrélées, surtout celles entre les paramètres d'agrégation et les paramètres rhéologiques. Enfin, nous essayons d'isoler certaines pathologies relatives à l'hyperviscosité dans le plan des deux premiers vecteurs propres. Ceci pourrait conduir à une caractérisation de ces maladies.

Dans le dernier chapitre, nous nous intéressons à l'application d'hémorhéologie à l'approche de quelques syndromes d'hyperviscosité. A partir de résultats expérimentaux, Nous discutons la caractérisation de ces pathologies à l'aide des paramètres rhéologiques et d'agrégation.

CHAPITRE I

GENERALITES SUR LE SANG HUMAIN

I.1. Introduction

La découverte de la circulation sanguine remonte au 17e siecle. La prévision de l'existance de certaine *'porosité de chair'* (capillaire) est due à HARVEY en 1628[1], la découverte des capillaires en 1661 à MALPIGHI[2] et la première observation des globules rouges individuels dans les capillaires en 1688 à LEEUWENHOEK[3]. L'hémorhéologie, quant à elle, fondée au début des années soixantes par COPLEY et SCOTT BLAIR[4],[5], reste donc une science très jeune. Aujourd'hui nous savons que le sang humain montre des propriétés rhéologiques non-newtoniennes[6]. L'essentiel du comportement non newtonien s'explique par le fait que les globules rouges s'agrègent et se désagrègent dans les vaisseaux sanguins et subissent des déformations dans l'écoulement capillaire. La viscosité sanguine est donc influencée par plusieurs facteurs, notamment l'agrégation mais aussi la déformation des globules rouges et la viscosité plasmatique.

Ce premier chapitre, basé sur une analyse bibliographique, donne un bref aperçu de l'hémorhéologie.

Nous rappelons ainsi certains aspects physiologiques du sang humain, notamment sa composition, la morphologie et les principales propriétés des globules rouges ainsi que les caractéristiques mécaniques du sang. En revisant certaines définitions en rhéologie, nous parlons de sa viscosité et les facteurs intervenant dans ce domaine.

Enfin, nous donnerons une brève description des caractéristiques du système circulatoire. Nous citons les phénomènes spécifiques les plus importants surtout au niveau de la microcirculation ainsi que l'effet de la gravité nulle sur la morphologie des hématies.

Nous terminerons en introduisant la notion de syndromes d'hyperviscosité.

I.2. Sang

Le sang est un fluide complexe, qui transporte les éléments nutritifs et les déchets de toutes les cellules de l'organisme. Le volume de sang d'un homme se situe entre 64 et 70 millilitres par kilogramme du poids du corps. La masse volumique de ce fluide est de 1,07 g/cm^3 à 25°C[7].

Le sang humain est constitué de cellules en suspension dans une solution aqueuse d'électrolytes et de protéines. La centrifugation d'un sang(rendu incoagulable par adjonction d'un agent anti-coagulant) sépare le sang total en deux parties principales: le plasma et les cellules.

Le plasma est constitué de 90% d'eau, 1% d'ions minéraux et de substances organiques dont les protéines sont parmi les plus les importantes(Tableau I-1)[8]. Il est généralement considéré comme étant un fluide newtonien dont la viscosité cinématique est de l'ordre de 1.2 cst à 37°C(chez des sujets sains) et est influencée par les protéines du plasma, principalement l'albumine, les immunoglobulines et le fibrinogène.

Chez certains sujets pathologiques, la viscosité plasmatique montre de fortes altérations. Nous avons observé que chez certains sujets atteints de la maladie de Waldenström, elle peut être 4 ou 5 fois plus élevée que la normale.

Les cellules contenues dans le sang sont essentiellement des érythrocytes (globules rouges), mais aussi des globules blancs(1/600 du volume cellulaire) et des plaquettes (1/200)[9]. Toutes ces cellules ont une taille de quelques microns.

Tableau I-1 Composition du plasma(d'après CARO).

	Concentration (g/l)		Concentration (g/l)
Eau	900-920		
Protéines plasmatiques		Constituants inorganiques	
		Sodium	3,1-3,4
Albumine	33-40	Potassium	0,16-0,21
α_1	3,1-3,2	Calcium	0,09-0,11
α_2	4,8-5,2	Magnésium	0,02-0,03
β	7,8-8,1	Chloride	3,6-3,9
Immunoglobuline γ	6,6-7,4	Bicarbonate	2,0-2,4
Fibrinogène	3,4-4,3	Phosphate	0,03-0,04

On étudie, généralement, la composition du sang en effectuant un hémogramme, une opération comportant deux phases: la numération globulaire et la formule leucocytaire.

La première permet d'obtenir pour un sang normal les valeurs moyennes contenues dans ce tableau suivant.

Tableau I-2 Répartition des globules.

	Nombre par mm^3
Globules rouges	$4,5\text{-}5,5*10^6$
Globules blancs	5000-8000
Plaquettes	$2\text{-}4*10^5$

La formule leucocytaire représente les différentes fractions des leucocytes dont on donne les valeurs normales dans le tableau I-3.

Tableau I-3 Répartition des fractions des leucocyte.

Polynucléaires neutrophiles	45-70%
Polynucléaires éosinophiles	1-3%
Polynucléaires basophiles	0-0.5%
Lymphocites	20-40%
Monocytes	3-7%

Les propriétés rhéologiques du sang étant fortement influencées par les globules rouges, nous allons d'abord présenter les propriétés de ces derniers.

I.3. Propriétés des globules rouges

Avant d'examiner les propriétés mécaniques des globules rouges, nous rappelons certains de leurs aspects physiologiques.

Ces cellules sont formés dans la moelle osseuse, et, possèdent à leur naissance un noyau qu'ils perdent avant d'entrer dans la circulation normale. La vie moyenne des globules rouges est 120 jours. L'hématocrite, défini par le rapport du volume des globules rouges sur le volume total du sang, est maitenu stable par création et destruction quotidienne d'une population d'environ 0,8% des globules rouges. Il semblerait que les hématies soient détruites, in vivo, par la fragmentation mécanique d'une part, et absorbées par des globules blancs et d'autres cellules, d'autre part. Ce processus est appelé phagocytose.

Le globule rouge est constitué de 65% d'eau, 32% d'hémoglobine(protéine de masse moléculaire 65000), et de diverses autres substances organiques et inorganiques(Tableau I-4)[8, p161]. L'hémoglobine serait un fluide newtonien de viscosité dynamique d'environ 6 cp pour un sujet normal.

Tableau I-4 Composition du globule rouge (d'après C.G.CARO).

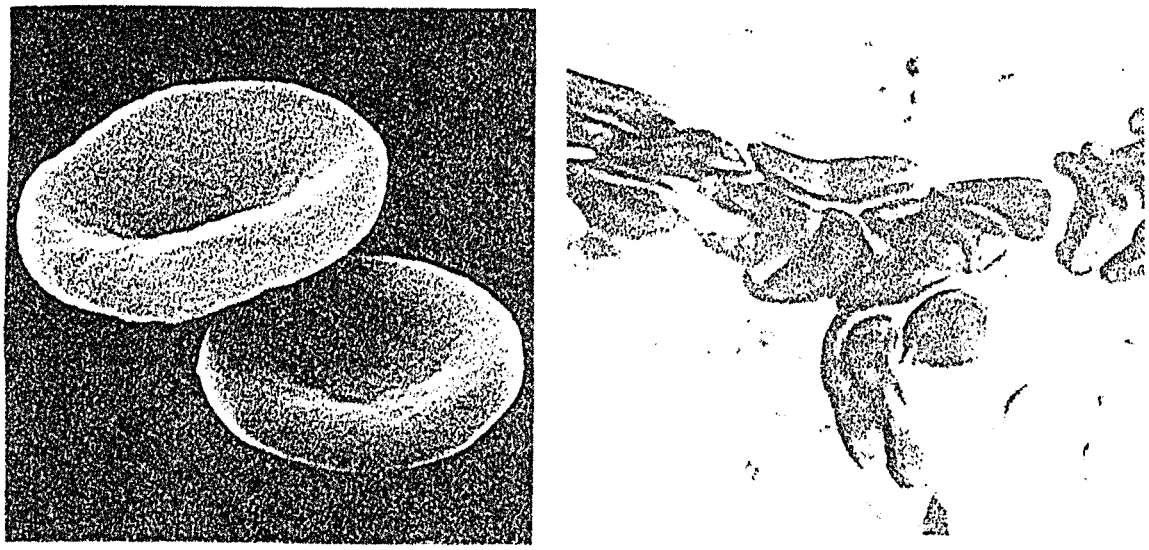
	Pourcentage de masse
Eau	65%
Composantes membrane	3%
Hémoglobine	32%

I.3.1. Géométrie

Si l'on observe, sous microscope, un globule rouge humain suspendu dans une solution isotonique, on sera surpris par sa géométrie parfaite. Elle est celle d'un disque biconcave(Figure I-1)[10].

Les données précises de la géométrie des globules rouges sont d'une grande importance en hémorhéologie. Il est, par exemple, nécessaire de connaitre le diamètre, la surface, le volume et l'épaisseur des hématies pour l'étude de l'oxygénation du sang et de la diffusion de gaz dans les globules.

Mais en circulation dans les vaisseaux de circulation, les globules rouges sont largement déformés.



a *b*

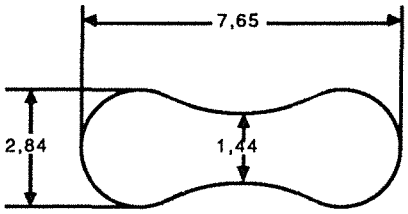
Figure I-1 Image de microscopie des globules rouges. a: dans un état statique; b: déformation dans circulation capillaire(d'après BESSIS)

Cette déformabilité remarquable des globules rouges, due principalement aux propriétés de la membrane, constitue un des facteurs influençant le plus la viscosité sanguine. Ainsi il serait difficile d'étudier des systèmes hémodynamiques sans la connaissance assez précise de la géométrie des globules normaux.

Les premières mesures sur la géométrie des érythrocytes, effectuées par PONDER(1948) à l'aide d'un système photographique, donnent pour les globules rouges normaux un diamètre moyen de 8,28 μm[11].

Plus récemment FUNG et al., par une méthode d'interférence lumineuse, ont obtenu des résultats beaucoup plus précis. Ils obtiennent pour le diamètre moyen des globules rouges normaux la valeur de 7.65 μm, les valeurs extrêmes étant 5,59 μm et 9,91 μm; et pour les épaisseurs minimale et maximale moyennes les valeurs de 1.44 μm et 2.84 μm respectivement; la surface moyenne étant de 129.95 μm^2; et le volume moyen de 97.91 μm^3[12]. Ils montrent en même temps que les paramètres géométriques des globules rouges sont peu variables pour différents sexes, races et âges. Toutefois, la géométrie du globule

rouge peut varier selon la composition du milieu suspendant, ceci est probablement le cause des différences entre les valeurs publiées par les différents auteurs.



Surface: 129,95 μm^2
Volume: 97,91 μm^3

Figure I-2 Géomètrie d'une hématie humaine normale(d'après FUNG et col.).

I.3.2. Déformation et filtrabilité

La faculté de filtration des hématies dépend de leur taille et de leur déformabilité[13], [14], [15], [16], [17]. Comme leur taille montre des variations relativement petites, on considère souvent l'infiltration comme directement liée à la déformabilité.

La filtrabilité des hématies joue un rôle décisif dans l'écoulement sanguin à travers les réseaux capillaires car les diamètres des globules rouges et des capillaires sont du même ordre.

La déformabilité des hématies est largement influencée par les propriétés rhéologiques de leur membrane. Des études montrent que la membrane est consistituée d'une bi-couche phospholipidique d'épaisseur 7,5 nm[8, pp114-118]. Puisque le rayon minimum de la courbure de la membrane est de 1 µm, la théorie de plaque mince est appliquée pour examiner les caractéristiques de cette dernière. On constate que la rigidité à la torsion est négligable par rapport à la rigidité à l'élongation. Par conséquent, le globule rouge est extrêment flexible. Il peut traverser un capillaire de diamètre de 3 µm et de longueur de 12 µm sans rupture. Cette propriété de l'hématie est due, tant à la géométrie bi-concave qu'aux propriétés de la membrane et de l'hémoglobine. La déformation des globules rouges s'effectuent sans modification du volume ni de la surface, c'est-à-dire sans extension de la membrane.

Cette déformation n'est cependant pas infinie. Elle est limitée par le rapport surface/volume.Il existe un diamètre minimum du tube dans lequel le globule rouge peut passer sans dommage, même si la membrane est parfaitement flexible. Pour le sang humain, ce diamètre limite est approxivement de 2,5 µm, soit la moitié du diamètre des capillaires internes.

I.3.3. Agrégation

Le terme agrégation a été utilisé en hémorhéologie pour décrire le phénomène d'accolement réversible des globules rouges. Il diffère de l'agglutination immunologique qui est un processus quasi-irréversible[18], [19].

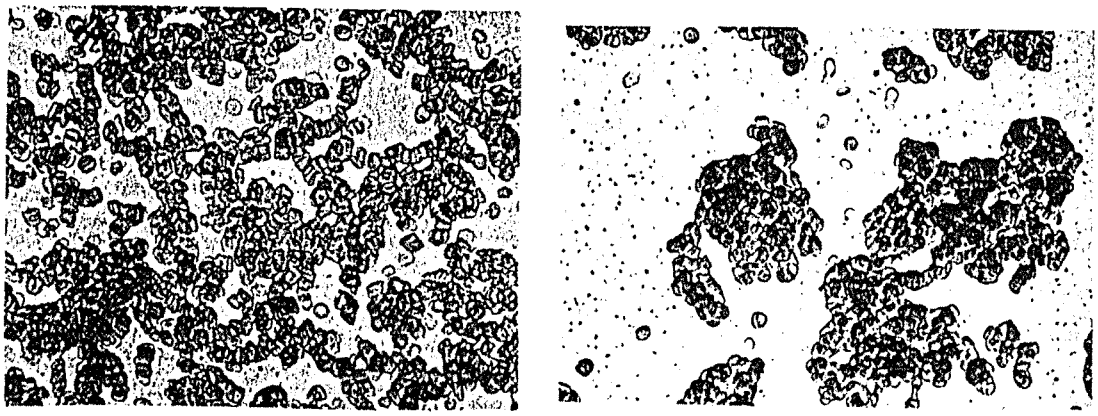
La formation des rouleaux de globules rouges dépend des conditions dynamiques de l'écoulement du sang(Figure I-3)[20]. Pour un sang normal, les globules forment des rouleaux dans un état statique, alors que pour certaines pathologies, les globules rouges forment des amas[21].

De nombreuses études sur l'agrégation des hématies ont été menées[22],[23],[24],[25],[26],[27], mais son mécanisme n'est pas complètement connu. Il a été montré que les globules rouges avaient une forte tendance à l'agrégation surtout en présence de macromolécules. Il est aujourd'hui généralement accepté que le fibrinogène et les immunoglobulines favorisent nettement ce processus, tandis que l'albumine l'inhibe[28],[29]. En plus, les propriétés cellulaires(âge des hématies, charge cellulaire, déformabilité, volume,

etc..) jouent également des rôles influant[30]. Au cours du 2e symposium international d'hémorhéologie et d'agrégation érythrocytaire, STOLTZ a revisé les présentes théories et il en a résumé en deux mécanismes principales: (1) pontage intercellulaire nécessitant une adsorption macromoléculaire à la surface érythrocytaire, (2) une déplétion macromoléculaire en regard de la surface cellulaire[31].

L'un des indices cliniques utilisé pour caractériser l'agrégation des globules rouges, est la vitesse de sédimentation érythrocytaire. Ce paramètre a été étudié et introduit dans la pratique médicale par Fähraeus[32].

Cependant ce paramètre classique n'est pas vraiment caractéristique de l'agrégation, car la sédimentation est fortement dépendante de la viscosité du plasma, de l'hématocrite, de la géométrie du récipient, etc.; facteurs ne devraient pas influencer le phénomène d'agrégation.



a b

Figure I-3 Agrégats des globules rouges normaux(a) et pathologiques(b), 90 secondes après l'arrêt d'un cisaillement de 2400 s^{-1} (d'après Dintenfass).

Ainsi de nombreuses recherches méthodologiques ont été entreprises pour caractériser l'agrégation des globules rouges[33],[34],[35][36]. Elles ont conduit à la construction de certains dispositifs expérimentaux tels que le RBC agrégamètre(Myrenne, Aix la Chapelle, R.F.A.)[37] et l'Erythro-agrégamètre(SEFAM, Nancy, France)[38] auxquels on s'intéressera particulièrement dans les chapitres suivants.

I.4. Viscosité du sang total

L'interprétation de l'écoulement sanguin dans les vaisseaux ne peut être envisagée que si l'on connait ses propriétés rhéologiques globales. Il est bien connu que la viscosité apparente du sang total mesurée à l'aide d'un viscosimètre du type Couette diminue lorsque le taux de cisaillement augmente. On en déduit que le sang est un fluide non-newtonien.

Nous rappelons d'abord quelques définitions en rhéologie et présentons ensuite les principales propriétés non-newtoniennes du sang.

I.4.1. Rappels en rhéologie

La viscosité d'un fluide joue un rôle essentiel en rhéologie. On définit différents coefficients de viscosité[39].

a. Viscosité dynamique (η)

Elle est définie par le rapport de la contrainte τ sur le taux de cisaillement $\dot{\gamma}$ (pour un fluide):

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$$

b. Viscosité cinématique (ν)

Elle est définie par la relation:

$$\nu = \frac{\eta}{\rho}$$

où ρ est la masse volumique du fluide et η sa viscosité dynamique.

c. Viscosité relative (η_r)

Dans l'étude des solutions ou des suspensions, on utilise souvent la viscosité relative pour déterminer les influences respectives du soluté et du solvant dans le comportement rhéologique. Ce coefficient est défini par:

$$\eta_r = \frac{\eta}{\eta_s}$$

où η_s est la viscosité du solvant.

Pour un fluide quelconque, la viscosité dynamique η peut dépendre de nombreux facteurs en particulier du taux de cisaillement, dans ce cas on parle de la viscosité apparente et son expression constitue la loi de comportement du fluide.

Cette expression de la viscosité dynamique permet de distinguer différents types dont quelques uns seront utiles en hémorhéologie.

d. Fluide newtonien

Un fluide est newtonien si la viscosité η ne dépend ni du taux de cisaillement ni du temps. L'eau, l'alcool, certaines huiles sont des fluides newtoniens. Pour la plupart des fluides newtoniens la viscosité est une fonction de la température. Parmi les fluides non-newtoniens on peut citer deux types de fluides: ceux qui sont fluidifiants (shear thinning) et les autres qui sont épaississant (shear thickening).

e. Corps fluidifiant

Les rhéogrammes(courbe τ–$\dot{\gamma}$) de ce genre de fluides ont l'allure indiquée dans la figure I-4. Il apparaît clairement que la viscosité apparente d'un tel matériau diminue avec le taux de cisaillement. Les corps fluidifiants, encore appelés fluides pseudoplastiques, peuvent être doués de thixotropie.

Comme exemples nous pouvons citer les solutions de carboxyméthylcellulose dans de l'eau, les solutions de polyisobutylène dans de la décaline[40] et plus intéressant pour nous, le sang humain.

f. Corps épaississant (appelé aussi fluide dilatant)

Pour un corps épaississant la viscosité augmente avec le taux de cisaillement. Leurs rhéogrammes de fluides épaississants ont l'allure indiquée dans la figure I-4.

Il s'agit normalement de fluides de faible viscosité au repos qui ont tendance de se solidifier par agitation. Ce sont, par exemple, les solutions d'amidon, certains polymères dits PVC(Polychlorure vinyle) et des sables mouillés compactés[40, p62]. Les lois de comportement de ces trois types de fluides cités ci-dessus peuvent être exprimées par une seulement relation:

$$\sigma = K\dot{\gamma}^n$$

On distingue ces fluides par la valeur du coefficient n:

$n<1$	fluidifiant
$n=1$	newtonien
$n>1$	épaississant.

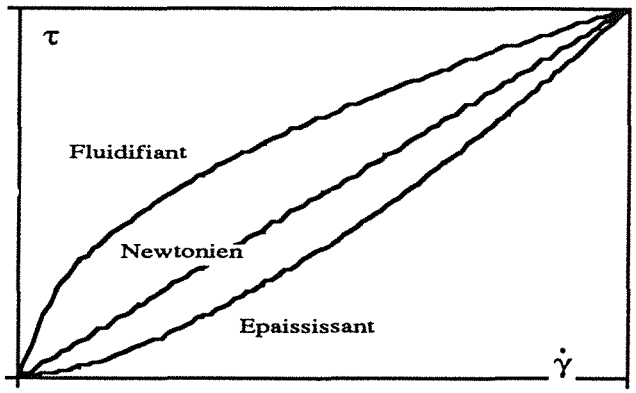


Figure I-4 Deux types de fluides non-newtonien: Fluidifiant et épaississant.

g. Thixotropie

Pour les corps fluidifiants on dit qu'il y a thixotropie si:

-Après un long repos, la vitesse de cisaillement $\dot{\gamma}$(ou la contrainte) étant brusquement appliquée puis maintenue fixe, la viscosité apparente est fonction décroissante de la durée d'écoulement.

-Le corps retrouve son état initial après un repos assez long.

Un corps doué de thixotropie est dit thixotrope.

h. Viscoélasticité

Certains corps présentent à un instant donné un mode d'écoulement qui dépend de toute leur histoire de déformation. Ils sont dits à mémoire ou viscoélastique. Un matériau viscoélastique a un comportement qui se situe entre celui d'un solide élastique parfait et celui d'un liquide visqueux newtonien. Le comportement viscoélastique linéaire le plus général est défini en construisant un modèle contitué d'un assemblage de ressorts et d'amortisseurs. Il s'agit là d'un assemblage analogique et symbolique: tout matériau sera obtenu en utilisant les équations rhéologiques des constituants élémentaires (ressort: solide élastique parfait; amortisseur: liquide visqueux newtonien) et en respectant les lois d'association en série et en parallèle des différents éléments. Parmi les nombreux modèles théoriques on rappelle le solide de Kelvin-Voigt et le liquide de Maxwell.

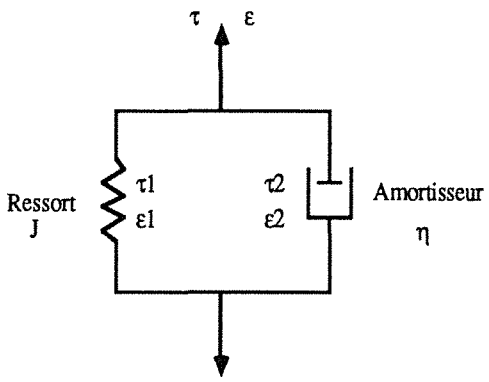


Figure I-5 Solide de Kelvin-Voigt.

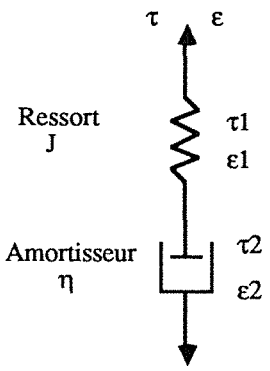


Figure I-6 Liquide de Maxwell.

Le solide de Kelvin-Voigt est constitué par l'association en parallèle d'un ressort de complaisance J, et d'un amortisseur de viscosité η(Figure I-5). Soient ε_1 et ε_2 les déformations, τ_1 et τ_2 les contraintes, respectivement dans le ressort et dans l'amortisseur. Les équations rhéologiques s'écrivent:

$$\tau_1 = \frac{\varepsilon_1}{J} \quad , \quad \tau_2 = \eta \frac{d\varepsilon_2}{dt}$$

D'après les lois d'association en parallèle, la déformation et la contrainte totales s'écrivent:

$$\varepsilon = \varepsilon_1 = \varepsilon_2 \quad , \quad \tau = \tau_1 + \tau_2$$

D'où l'équation rhéologique du solide Kelvin-Voigt suivante:

$$\eta \frac{d\varepsilon}{dt} + \frac{1}{J}\varepsilon = \tau$$

Le liquide de Maxwell est constitué par l'association en série d'un ressort et d'un amortisseur(Figure I-6). Soient ε_1 et ε_2 les déformations, τ_1 et τ_2 les contraintes, respectivement dans le ressort et dans l'amortisseur. Compte tenu des lois d'association en série:

$$\varepsilon = \varepsilon_1 + \varepsilon_2 \quad , \quad \tau = \tau_1 = \tau_2$$

on obtient pour ce fluide l'équation rhéologique:

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = J\frac{d\tau}{dt} + \frac{1}{\eta}\tau$$

Ainsi toutes les associations de ressorts et d'amortisseurs, aussi complexes soient-elles, correspondent à un comportement viscoélastique linéaire.

De nombreuses études ont mis en évidence l'importance des propriétés viscoélastiques du sang et leurs altérations pour des sangs pathologiques[41],[42],[43],[44],[45],[46].

i. Fluide à seuil

Ce sont des fluides qui ne s'écoulent pas, s'ils sont soumis à une contrainte inférieure à une valeur limite appelée contrainte seuil. Parmi ces fluides, on peut citer les fluides de Bingham et de Casson.

Ce sont par exemple les peintures à l'huile étudiées par BINGHAM.

I.4.2. Viscosité sanguine et paramètres viscosimétriques

La viscosité apparente du sang humain, en régime d'écoulement stationnaire, est fonction de l'hématocrite et du taux de cisaillement. A l'hématocrite fixé, elle augmente, quand le taux de cisaillement diminue(Figure I-7)[47]. Ce caractère fluidifiant s'explique par le fait qu'à faibles taux de cisaillement les globules rouges s'agrègent mais les agrégats éryhtrocytaires vont se dissocier si le taux de cisaillement augmente. La viscosité du sang varie suivant ce processus.

En outre, la viscosité apparente du sang dépend d'autres facteurs tels que:

-la déformabilité des hématies,

-la présence des globules blancs et des plaquettes,

-la viscosité du plasma.

-les paramètres d'environnement parmi lesquels on peut citer le changement brusque de température, les champs électromagnétiques, etc.[20].

Chez certains sujets pathologiques la viscosité sanguine peut être beaucoup plus élevée que celle d'un sang sain, et cela fait l'objet d'études en hémorhéologie clinique.

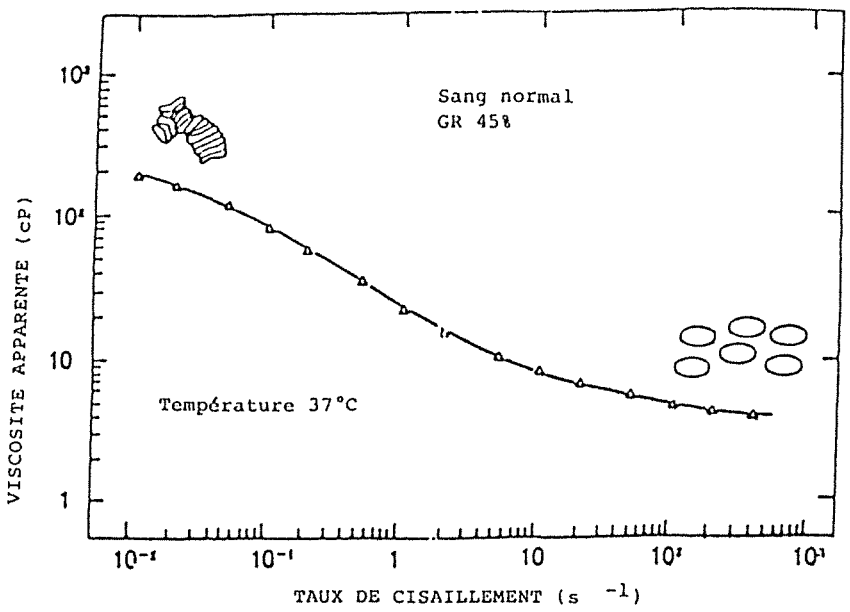


Figure I-7 Relation logarithmique entre la viscosité sanguine et le taux de cisaillement pour le sang normal d'hématocrite 40%. La figure montre l'agrégation des hématies à faibles taux de cisaillement, et leurs désagrégation et déformation à torts taux de cisallement(d'après CHIEN et col.).

La viscosité apparente du sang total est un paramètre d'une grande importance mais, ne permet pas à elle seule d'expliquer toutes les propriétés rhéologiques non-newtoniennes du sang. Il y a donc lieu d'étudier non seulement la viscosité apparente mais aussi d'autres grandeurs telles que la viscosité plasmatique, les paramètres d'agrégation, les paramètres de déformation(filtrabilité), la viscosité intrinsèque des hématies, etc..

De nombreux travaux ont été entrepris pour préciser les propriétés rhéologiques du sang[48],[49],[50],[51],[52],[53] et il serait trop long de reprendre ici tous les développements théoriques ou expérimentaux décrits. Une étude approfondie de la viscosité sanguine sera effectuée dans les chapitres suivants.

I.5. Sytème circulatoire

I.5.1. Coeur et vaisseaux sanguins

Le système circulatoire est constitué du coeur et des vaisseaux sanguins.

Le coeur humain est consistué de deux pompes(deux ventricules) connectés en série tel que la sortie de chacune puisse éventuellemnt être considérée comme l'entrée de l'autre. Le sang oxygéné part du ventricule gauche par l'aorte vers tout l'organisme et revient désoxygéné au ventricule droit. Il est ensuite renvoyé par ce ventricule vers les poumons pour l'échange de gaz oxygénate; et revient finalement au ventricule gauche. C'est ainsi que la circulation sanguine se maintient.

On distingue trois catégories de vaisseaux sanguins: les artères, les veines et les capillaires. Leurs tailles moyennes sont mentionnées dans le tableau I-5[54].

Les vaisseaux sanguins sont constitués d'un tissu biologique qui n'obéit pas à la loi d'Hooke. Il présente des propriétés viscoélastiques. Il a été montré que la contrainte augmentait plus vite que celle prévue par la loi d'Hooke lorsque la déformation augmente[9, p219]. La section des vaisseaux sanguins varie avec la pression. Dans le cas des veines, par exemple, la section peut doubler sous une augmentation de pression de quelques mm Hg seulement[55]. On conçoit donc aisement que les propriétés rhéologiques du sang mais aussi

les propriétés élastiques des vaisseaux sanguins joueront un rôle essentiel dans la modélisation des écoulements sanguins.

Tableau I-5 Vaisseaux sanguins humains et les régimes d'écoulement (d'après SUTERA).

	Diamètre (cm)	Vitesse du sang (cm/s)
Aorte ascendante	2.0-3.0	60
Aorte descendante	1.6-2.0	30
Larges artères	0.2-0.6	20-50
Artérioles	0.004	0.5
Capillaires	0.0005-0.001	0.05-0.1
Veinules	0.005-0.01	0.2-0.4
Larges veines	0.5-1.0	15-20
Veine cave	2.0	10-15

Dans la circulation, in vivo, le sang s'écoule depuis la zone de hautes pressions (artèrielle) vers celle de basses pressions (veineuse) après être passé par les milliers de vaisseaux capillaires. Le nombre, ainsi que la section totale des vaisseaux augmentent jusqu'à un maximum, celui du niveau capillaire.

Suivant la taille des vaisseaux sanguins, on distingue la microcirculation et macrocirculation.

I.5.2. Macrocirculation

Elle se produit dans les larges vaisseaux dont le diamètre est largement supérieur à la taille du globule. Le sang peut y être considéré comme un milieu continu, homogène, isotrope et incompressible. Le régime d'écoulement est transitoire et pulsé[56],[57]. L'étude de cet écoulement est extrêment difficile non seulement parce que la loi de comportement reste encore indéterminée mais aussi à cause de la complexité du lit vasculaire. En effet, le lit vasculaire comprend, de part sa géométrie même, de nombreuses singularités telles que des bifurcations, des zones d'élargissement ou de rétrécissement. Ces zones sont d'une grande importance car elle présentent des zones de fluide mort, dont on sait qu'elles correspondent à des sîtes préférentiels d'agrégation plaquettaire, lieux privilégiés de formation de thrombose.

I.5.3. Microcirculation

Lorsque le diamètre du vaisseau devient comparable à la taille du globule rouge, on est en microcirculation et, le sang n'est plus un fluide homogène mais multi-phasique. Il y a au moins deux phases: les globules et le plasma. Les effets d'hétérophase deviennent donc très importants[58],[59].

La concentration en globules rouges constante dans les larges vaisseaux devient variable dans les petits vaisseaux. L'hématocrite, à différents endroits d'un même réseau capillaire peut varier de 0 à 100%, autrement dit, il existe des points où on ne trouve que du plasma et d'autres où il n'y a que des globules rouges[60],[61].

Ce phénomène appelé écrémage plasmatique(*plasma skimming*) a lieu bien souvent dans les branches capillaires du fait de la bifurcation et dépend de nombreux paramètres: l'angle des branches, les débits sanguins, le taux de cisaillement, l'agrégation des globules rouges, etc.. L'écrémage plasmatique augmente avec l'agrégabilité des globules rouges mais diminue avec l'hématocrite. Il peut être largement influencé par la viscosité apparente du sang surtout dans les locaux capillaires.

I.6. Effet de Fahraeus et Effet de Fahraeus-Linqvist

I.6.1. Effet de Fahraeus

L'effet de Fahraeus est représenté par la figure I-8. L'hématocrite du sang contenu dans le tube capillaire HT est plus petit que celui du sang dans le réservoir déchargé HD, après le passage dans le capillaire[62]. De plus l'hématocrite HD peut être égal à celui du sang contenu dans le réservoir alimentant HF.

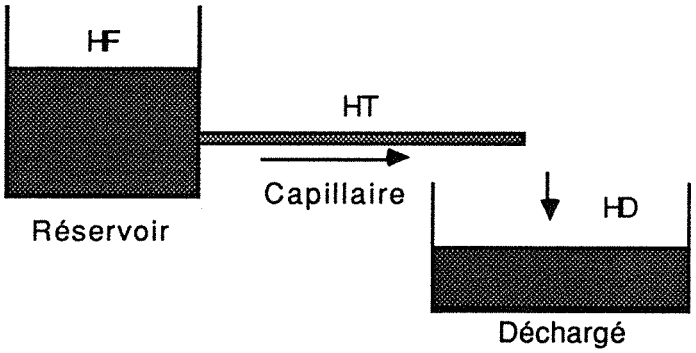


Figure I-8 Plan schematisé des locations où les trois hématocrites ont été mesurés(d'après SKALAK et col.).

FAHRAEUS attribuait cet effet à la différence des vitesses des globules rouges et du liquide suspendant dans les petits capillaires. Plus récemment des relations quantitatives entre ces hématocrites, le diamètre capillaire et le débit volumique ont été établies expérimentalement. BARBEE et COKELET trouvent que le rapport de l'hématocrite du sang dans capillaire (HT) et celui du sang déchargé (HD) diminue de façon monotone avec la diminution du diamètre jusqu'à 29 μm[63]; GAETHGENS et al. montrent que HT/HD augmente si la vitesse d'écoulement diminue[64]. Le groupe de JAFFRIN a proposé un modèle d'écoulement diphasique[65],[66] pour tenter d'expliquer ce phénomène. Le modèle comporte un noyau central d'hématocrite uniforme(Hc), où le profil de vitesse obéit à une loi en puissance, entouré d'une couche pariétale d'hématocrite (Hc/2). La viscosité dans cette couche est supposée varier linéairement de la viscosité du plasma à la paroi, à la viscosité du noyau d'hématocrite Hc. Ces auteurs ont calculé la viscosité apparente et obtenu des concordances avec les résultats expérimentaux publiés par BARBEE et COKELET.

I.6.2. Effet de Fahraeus-Linqvist

En 1931 FAHRAEUS et LINQVIST ont observé que la viscosité apparente mesurée à l'aide d'un viscosimètre capillaire diminuait avec le diamètre du capillaire si ce dernier était en-dessous de 200 μm[67]. Ce phénomène a été confirmé par de nombreuses observations ultérieures et il est présent pour différentes hématocrites même jusqu'à 99%[68],[69].

Actuellemnt l'effet de Fahraeus-Linqvist a été aussi observé dans des suspensions de particules rigides[70].

De nombreuses explications ont été proposées. On peut citer celle de Hynes[71] qui suggère la présence près de la paroi d'une couche plasmatique privée de globules rouges dont l'épaisseur dépend du diamètre du tube. Cette couche joue le rôle de graisseur. Lorsque le diamètre du tube diminue le rapport de l'épaisseur de la couche et du diamètre augmente de telle sorte que l'effet lubrifiant se manifeste mieux.

En 1967, Dintinfass a montré expérimentalement, in vitro, l'existence d'un rayon critique correspondant à la viscosité apparente minimale du sang total et il a observé le phénomène inverse de l'effet de Fahraeus-Linqvist si le rayon du capillaire est en-dessous de ce rayon critique[72]. On observe normalement l'effet de Fahraeus-Linqvist quand le rayon

est plus grand que le rayon critique, mais une augmentation brutale de la viscosité apparente si le rayon tombe en-dessous de ce rayon critique. Ce rayon critique dépend fortement de la viscosité intrinsèque des hématies, des agrégats d'hématies et des plaquettes. Dintinfass trouve ce rayon critique entre 1,5-60 μm normalement mais même jusqu'à 500 μm en présence des agrégats de plaquettes.

I.7 Phénomène de Copley-Scott Blair

En 1960, COPLEY ET SCOTT BLAIR ont découvert que le débit de sang qui circule dans un tube dont la paroi intérieure est couverte par une couche de fibrinogène est supérieur à celui circulant dans un tube sans couche de fibrinogène, et que le débit sanguin en contact avec une surface siliconée est presque le même que celui du sang avec une surface de verre[73],[74]. Le même phénomène a aussi été observé pour le plasma. COPLEY a effectué cette étude parce qu'il pensait que tous les vaisseaux sanguins, in vivo, étaient recouverts par des couches de fibrinogène de telle sorte que les résultats obtenus avec des tubes en verre nu (in vitro) ne pouvaient pas être appliqués in vivo.

Les résultats expérimentaux de COPLEY et al. ont été confirmés seulement par quelques auteurs[75], probablement à cause des difficultés de préparation de la couche de fibrinogène.

Ces résultats ne peuvent pas être expliqués par la loi de Poiseuille décrivant le débit en fonction du diamètre, de la chute de pression et de la viscosité du fluide. Il s'agit donc d'une observation originale appelée aujourd'hui le phénomène de Copley-Scott Blair.

Plusieures explications ont été proposées depuis, mais jusqu'à présent aucune d'entre elles n'a été vraiment retenue.

L'une d'elles est basée sur un modèle électrostatique[76]. La force de répulsion entre la surface de fibrinogène et les globules rouges va pousser ceux-ci vers le centre du tube, cela augmente l'épaisseur de la couche plasmatique et eventuellement diminue la viscosité apparente. Mais nous n'avons aucune information quantitative concernant le changement de l'épaisseur de la couche plasmatique pour expliquer les résultats expérimentaux. De plus ce modèle ne pourra pas expliquer le phénomène observé avec le plasma.

I.8 Effet de gravité nulle

La première expérience de l'effet d'un champ de gravité nul a été menée par DINTENFASS et col. en janvier 1985 lors du lancement de la navette spatiale STS-C[77]. Des échantillons provenant de donneurs sains et de certains atteints de maladies de coeur, diabète, hyperlipidémie et cancer ont été amenés dans l'espace. Les morphologies des globules rouges ont été observées et comparées avec les résultats obtenus sur terre. Ils ont observé que les agrégats érythrocytaires formés sous gravité nulle étaient beaucoup plus petits que ceux observés sur le témoin resté sur terre.

Pour les sangs pathologiques, ils ont observé que les agrégats des globules rouges étaient en état de rouleaux sous gravité nulle, alors que les agrégats observés sur terre étaient en état d'amas pour les mêmes échantillons.

DINTENFASS suggère que la gravité influence l'interaction des globules et même que la membrane cellulaire a été probablement modifiée par la gravité nulle.

Toutefois, limité par la quantité d'expériences, on aura certainement besoin de plus d'investigations sur ce sujet afin de confirmer les résultats.

I.9 Syndromes d'hyperviscosité

Le terme d'hyperviscosité' a tout d'abord été employé pour caractériser les hyperviscosités plasmatiques observées au cours de macroglobulinémies. Ce n'est que plus récemment que l'on a élargi le chapitre des syndromes d'hyperviscosité en le définissant comme un état dans lequel la viscosité sanguine s'accroit[78],[79]. Les symdromes d'hyperviscosité sanguine peuvent donc être le résultat de l'altération de l'un des paramètres

viscosimétriques, notamment l'hématocrite, la viscosité plasmatique, les paramètres d'agrégation, la déformabilité, la présence d'agrégats plaquettaires, etc..

Bien que la plupart des syndromes d'hyperviscosité montrent une élévation de la viscosité apparente du sang total, certaines peuvent avoir lieu avec une viscosité tout à fait normale, voire plus petite. Mais l'effet d'augmentation de la rigidité érythrocytaire ou de la présence de microemboli, de microthrombi ou d'autres produits de la coagulation sanguine est particulièrement important dans les microcirculations.

L'augmentation de la viscosité du sang total ou l'élévation des paramètres d'agrégation éryhtrocytaire conduisent souvent à des stasis locaux qui à leur tour vont provoquer l'augmention de la viscosité intrinsèque des globules rouges et eventuellement l'augmentation de la viscosité, et aussi ralentir la circulation sanguine et favorisent le 'plasma skimming' ou hémoconcentration dans certains vaisseaux sanguins.

Les symdromes hyperviscosimétriques que l'on rencontre se manifestent souvent dans le système rétinal, dans le système nerveux central, dans le mécanisme hémostatique et dans les systèmes cardiovasculaire et périphérique vasculaire.

D'après STOLTZ, les syndromes d'hyperviscosité peuvent être rangés en trois grandes classes selon qu'ils sont dûs à[80]:

-une perturbation du taux, de la répartition ou de la nature des protéines plasmatiques (facteurs plasmatiques);
-une altération des propriétés rhéologiques des cellules sanguines (facteurs cellulaires);
-une augmentation de la résistance du lit vasculaire à l'écoulement (facteurs vasculaires).

On évoquera dans le chapitre 6 de certaines pathologies relatives à l'hyperviscosité.

I.10 Conclusion

Il est bien connu aujourd'hui que les pathologies sanguines sont souvent liées aux altérations des paramètres viscosimétriques sanguins. Le développement de l'hémorhéologie nous a conduit à une étape où il est tout à fait possible d'appliquer les principes hémorhéologiques pour le diagnostique et le traîtement des patients. Certains facteurs rhéologiques sanguins pourront être très utiles dans la prévention de certaines maladies, surtout les problèmes cardiovasculaires.

Toutefois l'étude hémorhéologique est extrêment difficile à cause de la complexité de la constitution sanguine et des variations des propriétés des globules suspendus.

Mais il est aussi très encourageant de constater que l'hémorhéologie est une science jeune et qu'il reste un vaste champ de recherche devant nous.

Références

[1] **Harvey W.**
Exercitatis anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus(English translation, annotations by C.D. Leake), 4th ed., Springfield, Ill.: Charles C. Thomas, 1958.

[2] **Malpighi M.**
De pulmonibus. in: Anatomicae, Bologna, 1661.

[3] **Leeuwenhoek A.V.**
On the Circulation of the Blood. Latin texts, 65th letter to the Royal Society, 1688. Facsimile with introduction by A. Schierbeek, N.B. de Graaf, 1962.

[4] **Copley A.L.**
Opening address: On the validity of classical fluid mechanics in biorheology. in: Symposium on Biorheology. A.L. Copley ed. Interscience publishers, John Wiley and Sons, (New York) 1965.

[5] **Copley A.L.; Scott Blair G.W.**
Comparative observations on adherence and consistency of various blood system in living and artificial capillaries. in: Rheol. Acta, 1, 170-176, 1961.

[6] **Haynes R.H. Burton A.C.**
Role of the non-Newtonian behavior of blood in hemodynamics(114-1494m). in: Am. J. Physiol., 197, 943-950, 1949.

[7] **Chmiel H.; Walitza E.**
On the rheology of blood and synovial fluids. Research studies press, p6, (Letchworth, England) 1980.

[8] **Caro C.G.; Pedley T.J.; Schroter R.C.; Seed W.A.**
The mecanics of the circulation. 151-180, Oxford University press 1978.

[9] **Fung Y.C.**
Biomecanics-Mecanical properties of living tissues. p62, Springer-Verlag, (New York) 1981.

[10] **Bessis M.**
Cellules du sang normal et pathologique. Masson Ed. (Paris), 815p, 1972.

[11] **Ponder E.**
Measurement of the diameter of erythrocytes. V. The relation of the diameter to the thickness. in: Quart. J. Exp. Physiol., 20, 29-39, 1930.

[12] **Fung Y.C.; Tsang W.C.O.; Patitucci P.**
High-resolution data on the geometry of red blood cells. in: BIORHEOLOGY. 18, 369-385, 1981.

[13] **Seaman G.V.F.; Swank L.R.**
The influence of electrokinetic charge and deformability of the red blood cell on the flow properties of its suspensions. in: Biorheology, 4, p47, 1967.

[14] **Teitel P.; Galeczki G.**
A simple test for hemorheological investigations: the filtration test. I. Principles, technique, theory. in: St. Cerc. Med. Int. (Romania), 13, 477-488, 1972.

[15] **Stoltz J.F.**
Main determinants of red blood cell deformability. Clinical and pharmacological applications. in: Clin. Hemorh., 2, 163, 1982.

[16] **Schmalzer E.A.; Skalak R.; Usami S.; Voyo M.; Chien S.**
Influence of red cell concentration on filtration of blood cell suspensions. in: Biorheology, 20, 29-40, 1983.

[17] **Marcel G.A.; George L.; Weill D.; Catry E.; Hoffman Y.**
Pharmacological approach to perfusion. in: Heart perfusion, Energetics and Ischemia, Dintenfass, L., Julian, D.G. and Seaman, G.V.F. (eds) 205-222, (New York) 1983.

[18] **Copley A.L.**
Agrégation et désagrégation érythrocytaire. in: Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire. (Compte rendu du premier symposium international). Genève, E.M. Int. (Paris), 1, 9-21, 1986.

[19] **Knisely M.H.; Bloch E.H.; Eliot T.S.; Warner L.**
Sludged blood. in: Science, 106, 431, 1947.

[20] **Dintenfass L.**
Blood viscosity-Hyperviscosity & Hyperviscosaemia. MTP Press Limited, p77, 1985.

[21] **Stoltz J.F.; Paulus F.; Donner M.**
Techniques d'approches de l'agrégation. in: Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire. (Genève), E.M. Int. ed. 1, 111-121, 1986.

[22] **Ditzel J.**
The nature of the intravascular erythrocyte aggregation in diseases with particular reference to Diabetes Mellitus. in: Acta Med. Scand., 152, 372, 1955.

[23] **Katchalsky A.; Danon D.; Nevo A.; De Vries A.**
Interaction of basic polyelectrolytes with the red blood cells II: Agglutination of basic polyelectrolytes by polymetric bases. in: Biochim. Biophys. Acta, 33, 120-138, 1959.

[24] **Chien S.; Luse S.A.; Jan K.M.; Usami S.; Miller L.H.; Fremount H.**
Effects of macromolecules on the rheology and ultrastructure of red cell suspensions. in: Proceedings of the 6th European Conference on Microcirculation. (Basel), 29-34, 1971.

[25] **Brooks D.E.; Goodwin J.W.; Seaman G.V.F.**
Rheology of erythrocyte suspensions: electrostatic factors in the dextran-mediated aggregation of erythrocytes. in: Biorheology, 11, 69-77, 1974.

[26] **Dintenfass L.; Somer T.**
On the aggregation of the red cells in Waldenström's macroglobulinaemia and multiple myeloma. in: Microvasc. Res., 9, 279-286, 1975.

[27] **Skalak R.; Chien S.**
Theoretical models of rouleau formation and desaggregation. in: A.L. Copley and G.V.F. Seaman, Eds.(12), p176.

[28] **Donner M.; Mills P.; J.F. Stoltz**
Influence des protéines plasmatiques sur l'agrégation érythrocytaire. in: Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire. (Paris), E.M. Int. ed. 2, 3-9, 1988.

[29] **Charara J.**
Estimation de l'agrégation érythrocytaire par viscosimètre. Thèse de Doctorat Sciences Physiques de l'Université Paris VII. (Paris), 1985.

[30] **Sowemimo-Coker S.O.; Whittingstall P.; Pietsch L.; Baversachs R.M.; Wenby R.B.; Meiselman H.J.**
Effets de facteurs cellulaires sur l'agrégation des hématies chez l'homme, le rat et le bovin. in: Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire. (Paris), E.M. Int. ed. 2, 49-64, 1988.

[31] **Stlotz J.F.**
Perspectives et conclusion. in: Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire. (Paris), E.M. Int. ed. 2, 210-211, 1988.

[32] **Fahraeus R.**
The suspension-stability of the blood. in: Acta Med. Scand., 55, p1, 1921.

[33] **Teitel P.**
Polymicroviscosimétrie (PMV) et agrégation érythrocytaire. in: Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire. (Paris), E.M. Int. ed. 2, 75-94, 1988.

[34] **McMillan D.E.; Strigberger J.; Utterback N.G.**
Rapidely recovered transient flow resistance- a newly discovered property of blood. in: Amer. J. Physiol., 253, H919-926, 1987.

[35] **Boynard M.; Lelièvre J.C.**
Approche de l'agrégation érythrocytaire par méthode ultrasonore. in: Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire. (Paris), E.M. Int. ed. 2, 95-101, 1988.

[36] **Schmid-Schönbein H.; Gosen J.V.; Heinich L.; Klose H.J.**
A counter-rotating "rheoscope chamber" for the study of the microrheology of blood cell aggregation by microscopic observation and microphotometry. in: Microvascular Research, 6, 366-376, 1973.

[37] **Schmid-Schönbein H.; Volger E.; Klose H.J.**
Microrheology and light transmission of blood. II- The photometric quantification of red cell aggregate formation and dispersion in flow. in: Pflügers Arch., 333, 140-155, 1972.

[38] **Siadat M.; Mills P.; Caporal P.; Donner M.; Yvroud E.; Stoltz J.F.**
Rhéoagrégamètre érythrocytaire. in: Techniques en Biorhéologie. Séminaire INSERM, Editions INSERM (Paris), 143, 239-243, 1986.

[39] **Germain P.**
Cours de mécanique des milieux continus. Masson, (Paris) 1962.

[40] **Couarraze G.; Grossiord J.L.**
Initiation à la rhéologie. TEC.& DOC.,Lavoisier, (Paris) 1983.

[41] **Lessner A.; Zahavi J.; Silberberg A.; Frei E.H.; Dreyfuss F.**
The viscoelastic properties of whole blood. in: Theoretical and Clinical Hemorheology. H. Hartert and A.L. Copley, Eds. New York, Heidelberg, Springer Verlag, 194-205, 1971.

[42] **Thurston G.B.**
Viscoelasticity of human blood. in: Biophysical Journal, 12, 1205-1217, 1972.

[43] **Copley A.L.; Huang C.R.; King R.G.**
Rheogoniometric studies of whole human blood at shear rates from 1000 to 0.0009 sec-1 part I: Experimental findings. in: Biorheology, 10, 17-22, 1973.

[45] **Healy J.C.; Joly M.**
Rheological behavior of blood in transient flow. in: Biorheology, 12, 335-340, 1975.

[46] **Stoltz J.F.; Lucius M.**
Viscoelasticity and thixotropy of human blood in: BIORHEOLOGY. 18, 452-473, 1981.

[47] **Chien S.; Usami S.; Skalak R.**
Blood flow in small tube. in: Handbook of Physiology, Circulation. Section on Microcirculation, edited by EM Renkin and C Michel. Bethesda, MD: Am physiol Soc, p217, 1984.

[48] **Merril E.W.; Gilliland E.R.; Cokelet G.; Shin H.; Britten A.; Wells R.E.**
Rheology of human blood near and at zero flow. Effect of temperature and hematocrit level. in: Biophys. J., 13, 48, 1963.

[49] **Charm S.; Kurland G.**
Viscometry of human blood for shear rates of 0, 100,000 $sec.^{-1}$. in: Nature, 216, 1121, 1965.

[50] **Benis A.M.**
Rotational viscometry by terque relaxation at low shear-rates with application to biological systems. in: Biorheology, 4, 33, 1967.

[51] **Schmid-Schönbein H.; Wells R.; Goldstone J.**
Influence of Deformability of Human Red Cells upon Blood Viscosity. in: Circulation Res., 25, 131, 1969.

[52] **Dintenfass L.**
Elevation of blood viscosity, aggregation of red cells, haematocrit values and fibrinogen levels in cigarette smokers. in: Med. J. Aust., 1, 617, 1975.

[53] **Stoltz J.F.; Gaillard S.; Niclause M.; Larcan A.**
Mesures de la viscosité sanguine à l'aide d'un viscosimètre rotatif à cylindres coaxiaux. in: Ann. Biol. Clin., 33, 153, 1975.

[54] **Sutera S.P.; Seshadri V.; Croce P.A.; Hochmuth R.M.**
Capillary flow. II. Deformable model cells in tube flow. in: Microvasc. Res., 2, 420-433, 1970.

[55] **Stoltz J.F.**
Rappels concernant les paramètres contrôlant les processus fondamentaux en hémorhéologie: importance de l'agrégation érythrocytaire. in: Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire. (Compte rendu du premier symposium international). Genève, E.M. Int. (Paris), 1, 22-32, 1986.

[56] **Goldsmith H.L.; Karino T.**
Physical and Mathematical Models of Blood Flow: Experimental Studies. in: Erythrocyte mechanics and blood flow. Alan R. Liss, Inc. 165-194, (New York) 1980.

[57] **Fukushima T.; Matsuzawa T.; Homma T.**
Visualization and finite element analysis of pulsatile flow in models of the abdominal aortic aneurysm. in: Biorheology, 26, 109-130, 1989.

[58] **Skalak R.**
Physical and Mathematical Models of Blood Flow: Theoretcal Analysis. in: Erythrocyte mechanics and blood flow. Alan R. Liss, Inc. 149-164, (New York) 1980.

[59] **Thurston G.B.**
Plasma release-cell layering theory for blood flow. in: Biorheology, 26, 199-214, 1989.

[60] **Krogh A.**
The anatomy and physiology of capillaries. Yale University Press, (New Haven) 1922.

[61] **Palmer A.A.**
Influence of absolute flow rate and rouleaux formation on plasma skimming in vitro. in: Am. J. Physiol., 217, 1339-1345, 1969.

[62] **Fähraeus R.**
The suspension stability of blood. in: Physiol. Rev., 9, 241-274, 1929.

[63] **Barbee J.H.; Cokelet G.R.**
The Färraeus effect. in: Microvasc. Res., 3, 6-16, 1971

[64] **Gaehtgens P.; Albrecht K.H.; Kreutz F.**
Fähraeus-effect and cell screening during tube flow of human blood. I. Effect of variation of flow rate. in: BIORHEOLOGY. 15, 147-154, 1978.

[65] **Chan T.; Jaffrin M.Y.; Seshadri V.; Mc Kay C.**
Flows of red blood cell suspensions through narrow channels. in: Biorheology, 19, 253-267, 1982.

[66] **Seshadri V.; Mc Kay C.; Jaffrin M.Y.**
The effect of red blood cell flexibility on blood flow through tubes with diameters in the range 30 to 500m. in: Biorheology, 16, 473-483, 1979.

[67] **Fähraeus R.; Lindqvist T.**
The viscosity of the blood in narrow capillary tubes. in: Am. J. Physiol., 96, 562-568, 1931.

[68] **Scott Blair G.W.**
The importance of sigma phenomenon in the study of blood. in: Rheol. Acta, 2/3, 123, 1958.

[69] **Skalak R.; Chien S.**
Capillairy flow: history, experiments and theory. in: BIORHEOLOGY. 18, 311-330, 1981.

[70] **Bosworth R.C.L.**
An interpretation of the sigma phenomenon. in: Philos. Mag., 38, 592, 1949.

[71] **Haynes R.H.**
Blood flow through narrow tubes. in: Nature, 185, 679, 1960.

[72] **Dintenfass L.**
An inversion of the Fahraeus-Linqvist phenomenon in blood flow through capillaries of diminishing radius. in: Nature, 215, 1099-1100, 1967.

[73] **Copley A.L.; Scott Blair G.W.; Glover F.A.; Thorley R.S.**
Capillary flow and wall adherence of bovine blood, plasma and serum in contact with glass and fibrin surfaces. in: Kolloid-Z., 168, 101-107, 1960.

[74] **Copley A.L.; Scott Blair G.W.**
Comparative observations on adherence and consistency of various blood systems in living and artificial capillaries. II. in: Rheol. Acta, 1, 665-668, 1961.

[75] **Koyama K.; Oki N.; Kanamaru K.; Wada E.**
Effect of wall surface on capillary flow. in: Rep. Prog. Polymer Phys. Japan, 13 95-98, 1970.

[76] **Oka S.**
Copley-Scott Blair phenomenon and electric double layer. in: BIORHEOLOGY. 18, p347-353, 1981.

[77] **Dintenfass L.**
Aggregation of red cells in disease: some deductions and speculations based on results of "ARC" experiment on the space chuttle "Discovery" STS 51-C. in: BIORHEOLOGY. 25, 65-76, 1988.

[78] **Dintenfass L.**
Viscosity and clotting of blood in venous thrombosis and coronary occlusions. in: Circ. Res., 14, 1-16, 1964.

[79] **Dintenfass L.**
Blood rheology as diagnostic and predictive tool in cardiovascular diseases. in: Angiology, 25, 365-372, 1974.

[80] **Stoltz J.F.; Vigneron C.**
Viscosité sanguine et déformabilité des hématies. PIL. ed., (Paris), 1976.

Chapitre II

GRANDES TECHNIQUES EN HEMORHEOLOGIE

II.1. Introduction

L'étude expérimentale est d'une grande importance en hémorhéologie. Selon le phénomène étudié, de nombreuses méthodes, utilisant différents types d'appareils, ont été proposées. A cause de leur grande diversité, nous ne pouvons que choisir de présenter, dans ce chapitre, certains d'entre eux qui concernent le plus nos études.

Nous présentons, dans un premier temps, les techniques viscosimétriques qui permettent d'approcher certaines caractéristiques rhéologiques globales du sang.

Dans un second temps, nous décrivons les techniques microrhélogiques qui sont utilisées pour approcher les propriétés microscopiques des golobules notamment l'agrégabilité et la déformabilité des globules rouges.

II.2. Techniques viscosimétriques

Il est bien connu que dans de nombreux cas, la connaissance de la relation contrainte tangentielle - taux de cisaillement, suffit à caractériser complètement le comportement d'un matériau fluide. La recherche d'une telle relation pour le sang est une préoccupation constante en hémorhéologie. Les dispositifs expérimentaux les plus utilisés, pour cette étude, sont les viscosimètres dont il existe plusieurs types:

-Les viscosimètres rotatifs dans lesquels le fluide est cisaillé entre deux cylindres ou encore entre un plan et un cône.

-Les viscosimètres capillaires dont le principe est basé sur l'écoulement dans une conduite.

L'utilisation de ces appareils donne accès à la viscosité apparente du fluide par l'intermédiaire de la vitesse ou de la contrainte mesurée.

II.2.1. Viscosimètres de type Couette

Suivant la géométrie des parties solides, ils sont encore appelés viscosimètres de type Couette ou viscosimètre plan-cône. Leur principe est basé sur l'écoulement d'un fluide entre deux surfaces solides. On distingue principalement deux versions de ces dispositifs. Pour les uns, on impose une vitesse de rotation à l'une des surfaces solides et on mesure un couple et, pour les autres, on applique un couple à l'une des parois et recueille sa vitesse de rotation.

Nous allons présenter le principe de fonctionnement général de ces dispositifs expérimentaux ainsi que les versions spécifiques utilisées dans nos expériences.

L'un des cylindres est soumis à un mouvement de rotation. On mesure le couple de torsion Γ qui, en régime d'écoulement stationnaire, garde la même valeur en tout point de l'entrefer du viscosimètre. Dans un écoulement où on ne tient pas compte des effets de bord, la contrainte de cisaillement τ en un point situé à la distance R de l'axe de rotation, est donnée par[1]:

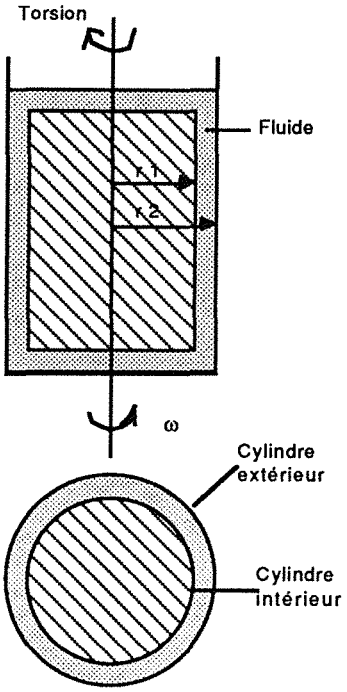


Figure II-1 Schema d'un viscosimètre de type Couette.

$$\tau = \frac{\Gamma}{2\pi L R^2} \qquad \text{(II-1)}$$

où L désigne la longueur du cylindre.

Le taux de cisaillement en un point de l'écoulement dépend du fluide testé. En général il n'est pas constant dans l'entrefer. Pour un fluide newtonien, il peut être déterminé théoriquement quand les conditions des limites sont données. Pour un fluide non newtonien on a divers types d'optimisation en fonction de la vitesse[2],[3]. Ainsi, la contrainte étant mesurée, la connaissance du taux de cisaillement donne accès à la viscosité apparente du fluide testé. Soit: $\eta=\tau/\dot{\gamma}$.

Parmi les différents types de viscosimètres à cylindres coaxiaux, nous avons travaillé particulièrement avec le viscosimètre "Low Shear 30" de la société Contraves en Suisse et le viscosimètre à palier fluide conçu par Ravey et col.[4].

II.2.1.1. Low Shear 30-régime permanent: viscosité apparente du sang

Ce dispositif est celui que nous avons le plus utilisé pour nos études expérimentales (Figure II-2). Les deux cylindres ont des diamètres de 11 mm et 12 mm respectivement. Le cylindre intérieur qui joue ici le rôle de stator a une hauteur de 20 mm.

Le cisaillement stationnaire du fluide, contenu dans ce dispositif, est induit par le mouvement imposé au cylindre extérieur. Cette vitesse de rotation fixe est obtenue par l'intermédiaire d'une partie électronique. Dans la gamme des vitesses possibles, nous avons choisi de travailler avec huit vitesses fixes. Ce qui correspond pour un fluide newtonien à des taux de cisaillement situés entre 0,2 s^{-1} et 128 s^{-1}.

Le godet de mesure thermostaté et interchangeable est entraîné par un moteur à vitesse de rotation régulée, incorporé dans l'instrument de mesure.

Le corps de mesure interchangeable est relié à un ensemble pivotant, composé essentiellement d'aiments multi-pôles et d'un miroir, le tout étant suspendu à un fil de torsion.

Les bobines électro-magnétiques, placées de manière concentrique par rapport à l'ensemble pivotant, sont fixées dans la tête de mesure. Un dispositif photo-électrique, permet de suivre, par l'intermédiaire du miroir, l'angle de positionnement du corps de mesure. Dès qu'il se produit une déflexion due à un couple exercé sur le corps de mesure, le dispositif photo-électrique envoie, par l'intermédiaire d'un amplificateur de compensation, un courant régulé qui passe à travers les bobines électro-magnétiques. Il se produit alors un couple électro-magnétique sur l'aiment multi-pôles, qui s'équilibre avec le couple mécanique. Le courant régulé est propotionnel au couple appliqué sur le corps de mesure, et donc, à la viscosité. L'affichage du couple est digital.

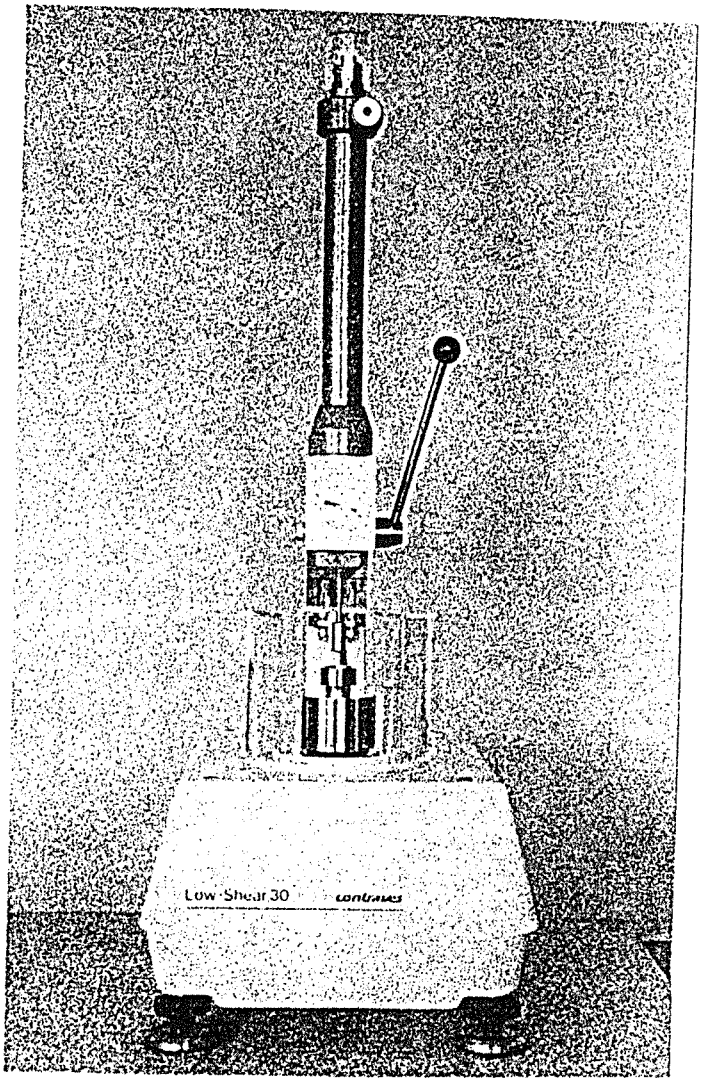


Figure II-2 Vue d'ensemble d'un viscosimètre Couette Low Shear 30.

II.2.1.2. Viscosimètre à Palier Fluide: régime transitoire

Il s'agit d'un viscosimètre à couple imposé fonctionnant tant en régime transitoire que stationnaire (Figure II-3). Le rotor (ici le cylindre intérieur) n'est soumis à aucun contact solide avec son environnement. Il y a sustentation par palier fluide(coussin d'air) et le couple moteur est crée par induction magnétique. Le champ magnétique est dû à l'action d'un électro-aimant tournant constitué de bobines dont on peut faire varier à volonté l'intensité du courant. Il agit sur un anneau de cuivre tubulaire lié au rotor, en y introduisant des courants de Foucault qui induisent le couple[5]. La vitesse du rotor est enregistrée instantanément.

Il a été montré que dans de tels dispositifs, l'inertie du fluide peut être négligée et le mouvement est considéré comme quasi-statique. L'interprétation des résultats est ainsi extrêmement simplifiée. On obtient alors directement les variations de la viscosité apparente en fonction du gradient de taux de cisaillement existant à chaque instant.

Ce dispositif permet d'effectuer des mesures en différents régimes d'écoulements: mise en mouvement, relaxation, étude pulsée et étude stationnaire.

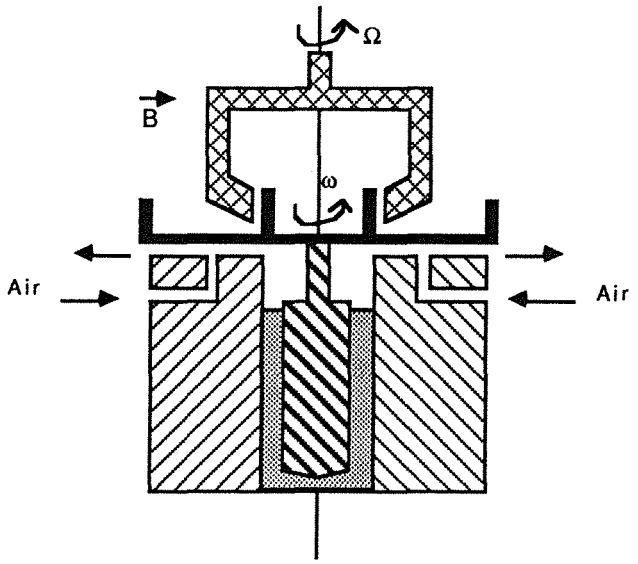
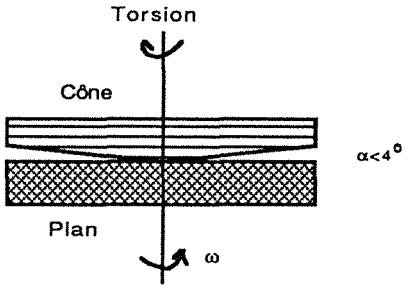


Figure II-3 Schéma de principe d'un viscosimètre à palier fluide(d'après Ravey et col.).

II.2.2. Viscosimètre plan-cône

C'est un viscosimètre rotatif consistitué d'un plan et d'un cône formant un très petit angle($\alpha<4°$ normalement, figure II-4). Le fluide à étudier remplit le petit espace entre le plan et le cône. La distance entre le cône et la surface du plan augmente linéairement avec le rayon et peut être considérée comme nulle au sommet du cône. Le plan est soumis au mouvement de rotation et la contrainte t transmise par le fluide est recuellie sur le cône. Si on considère que l'écoulement du fluide est strictement tangentiel, en première approximation le taux de cisaillement peut être considéré comme constant dans tout l'entrefer[6]:



$$\dot{\gamma} = \frac{\omega}{\tan \alpha} \qquad \text{(II-2)}$$

Figure II-4 Schema d'un viscosimètre plan-cône.

Ainsi on peut obtenir la viscosité du fluide.

Puisqu'il existe une interface air-fluide dans les viscosimètres rotatifs, des précautions doivent être prises afin d'éliminer l'effet de la tension superficielle. Pour un fluide newtonien, l'eau par exemple, la forte tension superficielle peut introduire des graves erreurs dans la mesure du couple.

Afin de palier cet inconvénient, on ajoute souvent un anneau de garde ou bien on immerge les cylindres dans le fluide.

Dintenfass et col. ont observé que la viscosité mesurée avec un viscosimètre rotatif était beaucoup plus élevée que celle donnée par un viscosimètre capillaire[7]. Cette différence est due à l'instabilité de l'écoulement entre deux surfaces. Sous de forts taux de cisaillement, il apparaît, dans un écoulement entre deux cylindres coaxiaux, des instabilités appelées tourbillons de Taylor. Par conséquent, la viscosité apparente obtenue sera plus élevée que celle correspondant à un écoulement purement laminaire.

Ils ont montré que l'instabilité avait eu lieu à un taux de cisaillement plus élevé pour le sang que pour des huiles standard newtoniennes, c'est-à-dire que l'écoulement sanguin est

plus stable que l'écoulement de certains fluides newtoniens. Selon Dintenfass ces caractéristiques de stablité sanguine sont probablement dues aux propriétés pseudoplastiques (fluidifiant) du sang[6].

De différents problèmes concernant les viscosimètres rotatifs subsistent. On peut citer: l'effet du bout, la stabilité de l'écoulement, la relation couple-temps à faible taux de cisaillement, etc..

II.2.3. Viscosimètre capillaire: VISCOMATIC-viscosité plasmatique

Le viscosimètre capillaire est probablement l'un des instruments les plus utilisés pour l'étude des caractéristiques de l'écoulement d'un fluide ou d'une suspension(Figure II-5)[8],[9]. Le fluide à tester, passe d'un réservoir à un autre par l'intermédiaire d'un tube capillaire. Pour chaque débit Q, la chute de pression est mesurée.

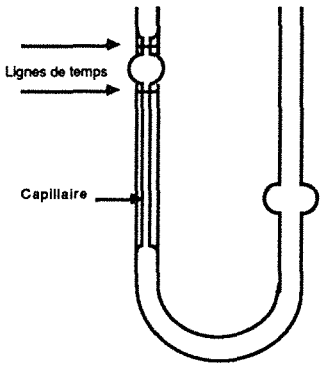


Figure II-5 Schéma d'un viscosimètre capillaire.

Le principe de ce viscosimètre est basé sur l'écoulement établi d'un fluide dans une longue conduite de section circulaire(écoulement de Poiseuille). Dans le cas où l'écoulement est laminaire, à partir de la mesure de la chute de pression ΔP, les contraintes et taux de cisaillement sont caculés à l'aide des équations suivantes:

$$\tau = \frac{D}{4}\cdot\frac{\Delta P}{\Delta L} \qquad \text{(II-3)}$$

$$\dot{\gamma} = \frac{3}{4}\cdot\left(\frac{8\,\bar{V}}{D}\right) + \frac{1}{4}\cdot\left(\frac{8\,\bar{V}}{D}\right)\cdot\frac{dLn\left(\frac{8\,\bar{V}}{D}\right)}{dLn\left(\frac{D\Delta P}{4\,\Delta L}\right)} \qquad \text{(II-4)}$$

où D désigne le diamètre du tube; ΔP la chute de pression; ΔL la longueur du tube; et

$$\bar{V} = \frac{4\,Q}{\pi\,D^2}$$ la vitesse moyenne.

On remarquera que l'expression du taux de cisaillement à la paroi se réduit, pour un fluide newtonien, à la relation suivante :

$$\dot{\gamma}_{Np} = \frac{32\,Q}{\pi\,D^3} \qquad \text{(II-5)}$$

Dans ce cas, le profil de vitesse est parabolique et donné par la relation suivante (Figure II-6):

$$V(r) = \frac{\Delta P\,(R^2 - r^2)}{4\,\eta} \qquad \text{(II-6)}$$

où ΔP désigne la chute de pression par unité de longueur.

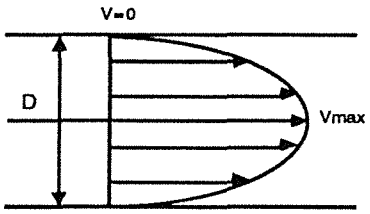


Figure II-6 Profil de vitesse d'un écoulement établi dans une conduite de section annulaire pour un fluide newtonien.

Parmi les viscosimètres capillaires, nous avons travaillé avec le VISCOMATIC (Villeneuve, Loubet, France) (Figure II-7) qui est adapté pour la détermination de la viscosité du plasma.

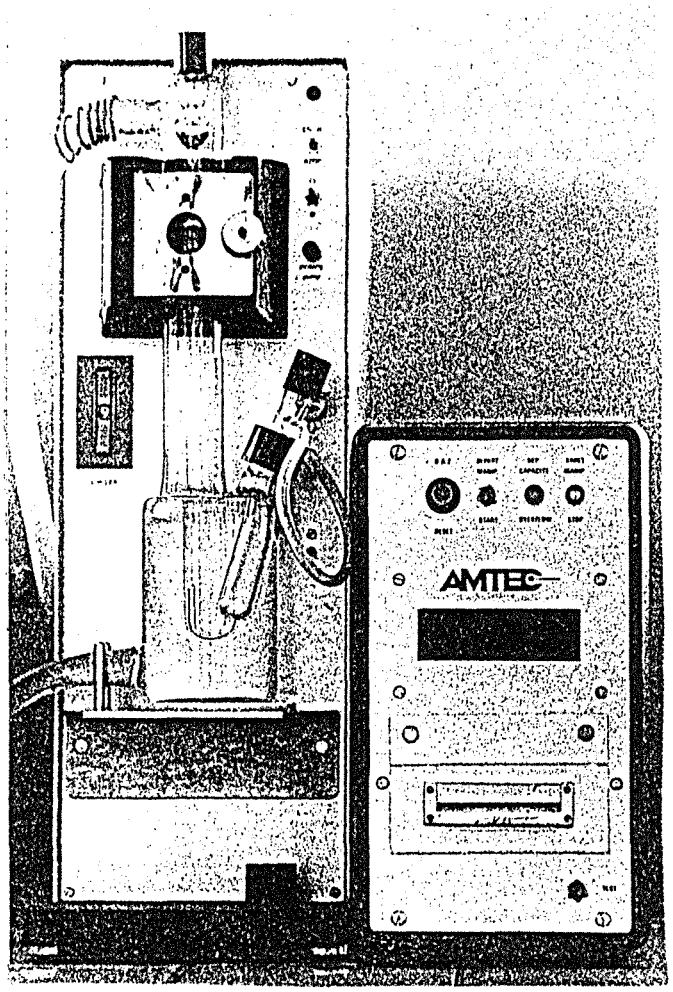


Figure II-7 Vue d'ensemble du viscosimètre capillaire VISCOMATIC pour la mesure de la viscosité de fluides newtoniens.

Son capillaire est d'une longueur de 145 mm et un diamètre de 0,46 mm. La durée de l'écoulement d'une certaine quantité de fluide entre deux repères optiques est mesuré automatiquement. Ce temps est équivalent à une constante près (celle du tube du capillaire) à la valeur de la viscosité cinématique. La cellule de mesure qui nécessite 2 ml d'échantillon, est thermostatée et la température est réglable.

Bien que très utilisé, le viscosimètre capillaire est un instrument présentant certaines difficultés quant à l'interprétation des résultats pour des fluides non-newtoniens. On peut citer:

-les conditions à l'entrée qui peuvent influencer la répartition de concentration dans le cas d'une suspension;

-la longueur d'établissement qui peut influencer le régime d'écoulement dans le capillaire.

II.3. Agrégamètres-Agrégation des globules rouges

Ces dispositifs, comme leur nom l'indique, sont destinés à observer ou à quantifier le phénomène d'agrégation et de désagrégation des globules rouges.

II.3.1. Rhéoscope

Conçu en 1968 par Schmid-Schönbein et col.[10], il permet d'observer un sang soumis à une contrainte connue. La chambre de mesure du rhéoscope est montée sur un microscope inversé. Elle est transparente et formée d'un cône et d'un plan entraînés en rotation en sens inverse par un moteur à vitesse variable.

Ce dispositif permet une observation directe, à taux de cisaillement fixé, de la cinétique d'agrégation des hématies. Une saisie de données peut être effectuée par microphotographie ou par microcinématographie. Dans ce dernier cas, il est nécessaire d'ajoindre au dispositif un système vidéo permettant l'exploitation directe des données ou encore un traitement d'image par ordinateur[11].

II.3.2. Agrégamètre photométrique

Cet appareil est utilisé pour mesurer l'indice d'agrégation appelé encore indice de Myrenne[12]. La chambre de mesure, transparente, est formée d'un plan et d'un cône d'angle au sommet 2°. Son principe est basé sur la transmission de lumière(infra-rouge) à travers l'échantillon.

On soumet donc 0,02 ml de sang contenu dans le dispositif à un taux de cisaillement élevé(600 s^{-1}), induit par la rotation du cône. Après l'arrêt du rotor, les globules rouges, qui étaient complètement dissociés, commencent à s'agréger et le flux transmis augmente avec le temps. L'indice d'agrégation est obtenu à partir de l'enregistrement de ce flux.

II.3.3. Erythroagrégamètre

L'érythroagrégamètre (SEFAM, Nancy) est un dispositif utilisant la rétrodiffusion du laser pour approcher quantitativement les cinétiques d'agrégation des globules rouges(Figure II-8)[13]. Il s'agit d'un viscosimètre de type Couette transparent, éclairé par une diode laser émettant dans le proche infra-rouge. Une photodiode reçoit le flux lumineux rétrodiffusé. En imposant la vitesse de rotation du cylindre extérieur, on peut appliquer à la suspension sanguine des taux de cisaillement compris entre 7 et 400 s^{-1}. Il permet selon le cas, d'étudier la cinétique d'agrégation, ou de déterminer les seuils de désagrégation.

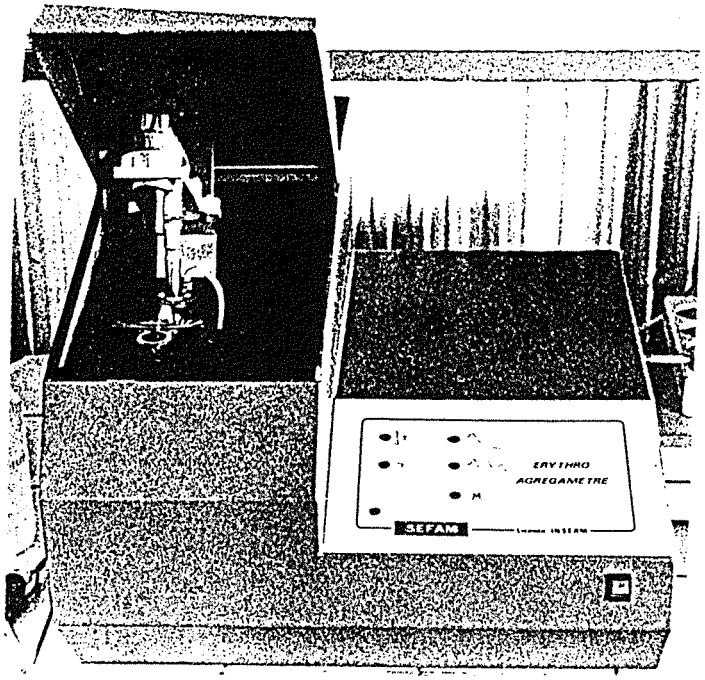


Figure II-8 Vue d'ensemble de l'Erythroagrégamètre.

II.3.3.1. Cinétique d'agrégation

Le sang est d'abord soumis à un taux de cisaillement élevé tel que les hématies soient totalement dissociés et bien orientées. On mesure l'intensité du flux lumineux rétrodiffusé, notée r_{DO}(plateau, Figure II-9)[14]. On arrête ensuite brusquement la rotation et on enregistre la variation du flux lumineux en fonction du temps. Dans le plupart des cas, on observe une augmentation du flux(un pic, noté r_{DD}) juste après l'arrêt du rotor, suivie par une décroissance dans le temps. La valeur maximale du flux r_{DD} correspond à l'état dissocié et désorienté des hématies. La diminution du flux rétrodiffusé traduit la formation des rouleaux puis du réseau.

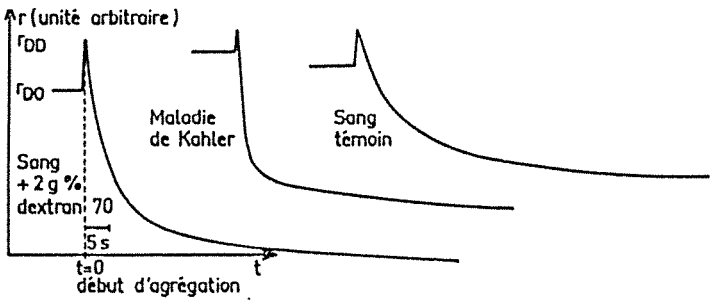


Figure II-9 Variation de la lumière rétrodiffusée par différents échantillons de sang(d'après STOLTZ et col.).

A partir de l'enregistrement de la courbe d'évolution du flux lumineux, trois paramètres cinétiques sont calculés:

Ta: temps primaire d'agrégation

Il est défini comme l'inverse de la pente à l'origine de la courbe du flux lumineux après l'arrêt du rotor. Pour son calcul, on considère que la courbe est linéaire pendant 1,5s.

Tf: temps final d'agrégation

Il est calculé à partir de la valeur maximale du flux (r_{DD}) et de la valeur(R) 2 minutes après l'arrêt du rotor. On suppose qu'au bout de ce temps l'agrégation est complète. Le temps final d'agrégation est la durée au bout de laquelle la différence r_{DD}-R atteint 90% de sa valeur.

Ia: indice d'agrégation à 10 secondes

C'est le rapport de la surface, située au-dessus de la courbe du flux lumineux et comprise dans le rectangle de côtés 10s et RDD, par la surface totale du rectangle.

II.3.3.2. Seuils de dissociation

On soumet successivement l'échantillon de sang à des vitesses de cisaillement décroissantes. Chaque état d'écoulement dure 5s et est suivi d'un état de repos d'une durée identique(Figure II-10). L'enregistrement du flux lumineux correspondant à cette expérience permet de déterminer deux seuils de taux de cisaillement.

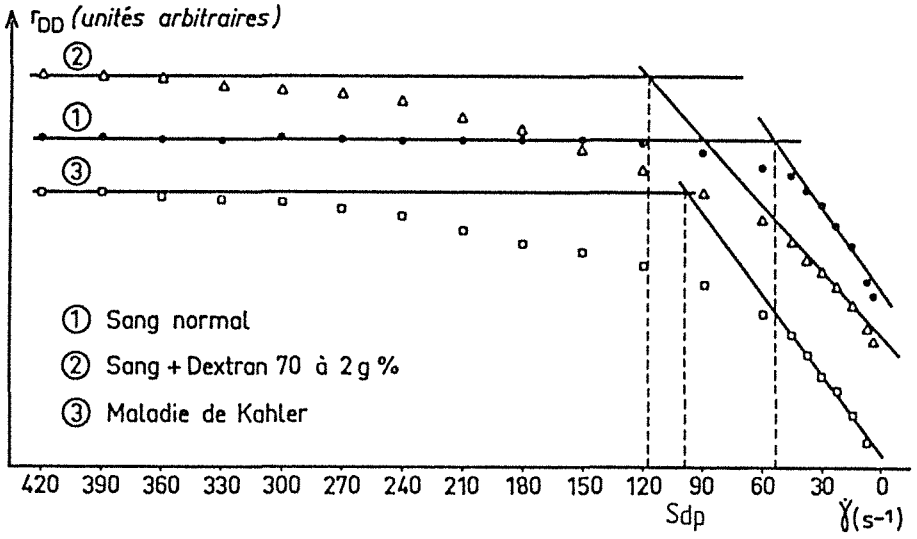


Figure II-10 Variations de r_{DD}(réflexion maximum) en fonction de la vitesse de cisaillement pour différents échantillons(d'après STOLTZ et col.).

Sdt: seuil de dissociation totale

On constate qu'en dessous d'une certaine vitesse correspondant à un taux de cisaillement le flux lumineux r_{DD} commence à diminuer. Cette variation traduit le fait que le taux de cisaillement n'est plus suffisemment fort pour dissocier les globules, c'est-à-dire qu'en dessous de cette valeur du cisaillement les hématies commencent à s'agréger. Ce taux de cisaillement est défini comme le seuil de dissociation totale Sdt.

Sdp: seuil de dissociation partielle

Le seuil de désagrégation partielle est donné par le point d'intersection de l'asymptote de la courbe r_{DO}(les plateaux) en fonction de $\dot{\gamma}$ tendant vers l'infini) et de la droite r_{DO} en fonction de g tendant vers 0. Ce paramètre traduit la destruction des réseaux.

Thurston a comparé les méthodes de transmission et de reflexion et il a observé une différence significative. Cette différence serait dûe, d'après lui, au fait que la lumière rétrodiffusée est liée principalement aux agrégats situés près de la surface, alors que la lumière transmise est liée à tous les agrégats. Notons que les agrégats au sein du sang peuvent être plus gros et plus complexes que ceux situés près de la paroi[15].

II.4. Erythromètre-Déformabilité des hématies

Cet appareil permet de mesurer la déformabilité des globules rouges par une méthode de filtration[16].

On suspend les hématies lavées dans une solution-tampon. Cette suspension passe à débit constant à travers des membranes poreuses. On utilise en général deux membranes différentes par les diamètres de leurs pores(3μm et 5μm). Un capteur de pression, placé en amont de la membrane et relié à une chaîne d'acquisition, permet d'observer et d'enregistrer l'évolution de la pression dans le temps.

D'un point de vue qualitatif, si le fluide filtré est un liquide sans particule, la pression est constante au cours du temps. Elle dépend seulement de la viscosité du liquide, de la taille des pores et de leur nombre. Par contre, si l'on filtre une suspension de particules ayant la même taille que les pores, elles peuvent colmater ces derniers. La pression enregistrée n'est plus constante mais augmente avec le temps.

Du point de vue pratique, les mesures s'effectuent en deux temps. Premièrement, on passe la solution-tampon qui sera utilisée pour suspendre les hématies. Cette première mesure permet de caractériser hydrodynamiquement les membranes qui ne sont pas toutes rigoureusement identiques du fait de la répartition des pores. La pression nécessaire pour maintenir le débit est notée PI. Dans un deuxième temps, on procède à la filtration de la suspension d'hématies(H=0,5%) à travers la même membrane. La pression finale(au bout de 3 minutes) après passage de la suspension d'hématies est notée PF. Le rapport PI/PF constitue l'indice caractérisant la filtrabilité des hématies.

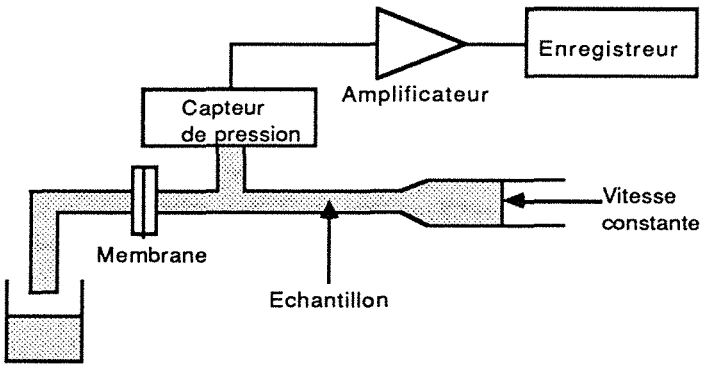


Figure II-11 Schéma de principe de l'Erythromètre

II.5. Conclusion

Les techniques en hémorhéologie se groupent principalement en trois grandes classes: viscosimétriques, microrhéologiques et moléculaires. Ces dispositifs expérimentaux, basés sur des principes physiques, optiques, mécaniques etc., nous permettent d'approcher les propriétés mécaniques sanguines, l'agrégation et déformation des globules rouges, les propriétés rhéologiques de la membrane érythrocytaire, et pratiquement tous les autres aspects du sang ainsi que ceux de ses constituants. De nombreux résultats ont été publiés mais ils ne sont malheusement pas toujours cohérents. Une standardisation de ces dispositifs et les conditions d'expérimentation reste à définir.

Références citées

[1] **Lucius M.; Lebouché M.; Ravey J.C.; Stoltz J.F.**
Les techniques de viscosimétrie. in: Techniques Avancées en Hémorhéologie.
2e Congrès INPL-Nancy I, DPIC (Nancy), 405-434, 1983.

[2] **Maurice G.; Lucius M.**
Méthodes numériques appliquées à la mécanique(Biomécanique).-Modélisation et calcul de l'écoulement de Couette. Détermination d'un modèle approché et application à la détermination de la loi de comportement de certains fluides. in: C. R. Acad. Sc. Paris, t.301, Série II, N°4, 1985

[3] **Kouitat R.; Maurice G.; Lucius M.**
Etude théorique et numérique de l'écoulement des fluides non-newtoniens entre deux cylindres coaxiaux. Régime de montée en vitesse. in: Les Cahiers de Rhéologie. Vol. VIII, N°1, 1989.

[4] **Ravey J.C.; Dognon M.; Lucius M.**
Transient rheology in new type of Couette apparatus. in: Rheol. Acta, 19, 51-59, 1980.

[5] **Séré Y.**
Construction et mise au point d'un viscosimètre à palier fluide-Application au comportement rhéologique transitoire de quelques fluides newtoniens et non newtoniens.
Thèse de Docteur d'Université. Université de Nancy I. 1980. 81p.

[6] **Stoltz J.F.; Genetet B.; Larcan A.**
Recherche d'une équation viscosimétrique pour le sang à l'aide d'un viscosimètre cône-plan.
in: C.R. Acad. Sci. Paris, 265, 64, 1967.

[7] **Dintenfass L.; Liao F.L.**
Effect of flow instability(and of blood anti-instability properties) on viscosity of blood measyred in rotational viscosimètre. in: BIORHEOLOGY. 18, 191-205, 1981.

[8] **Cokelet G.R.; Meiselman H.J.; Brooks D.E.**
Erythrocyte mechanics and blood flow. Alan R. Liss, Inc. (New York), p81, 1980.

[9] **Stoltz J.F.; Larcan A.**
Etude de quelques propriétés rhéologiques du sang à l'aide d'un viscosimètre capillaire.
in: Agressologie, 11, 119, 1970.

[10] **Schmid-Schönbein H.; Gosen J.V.; Heinich L.; Klose H.J.**
A counter-rotating "rheoscope chamber" for the study of the microrheology of blood cell aggregation by microscopic observation and microphotometry. in: Microvascular Research, 6, 366-376, 1973.

[11] **Paulus F., Dixneuf P., Stoltz J.F.**
Méthode d'étude de l'agrégation érythrocytaire par analyse d'images: influence de la concentration en fibrinogène. in: Techniques en hémorhéologie clinique et applications. (C.R. de la 4e Réunion, Société de biorhéologie de langue française, Chateaubriant), DPIC, (Nancy), 68-73, 1985.

[12] **Schmid-Schönbein H.; Volger E.; Klose H.J.**
Microrheology and light transmission of blood. II- The photometric quantification of red cell aggregate formation and dispersion in flow. in: Pflügers Arch., 333, 140-155, 1972.

[13] **Siadat M.; Mills P.; Caporal P.; Donner M.; Yvroud E.; Stoltz J.F.**
Rhéoagrégamètre érythrocytaire. in: Techniques en Biorhéologie. Séminaire INSERM, Editions INSERM (Paris), 143, 239-243, 1986.

[14] **Pignon B. ; Muller S.; Jolly D.; Siadat M.; Petitfrère E.; Vessel B.; Donner M.; Potron G.; Stoltz J.F.**
Validation d'une méthode d'approche de l'agrégation érythrocytaire par rétrodiffusion laser.
in: Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire. E.M. Int. (Paris), 2, 65-74, 1988.

[15] **Gaspar-Rosas A.; Thurston G.B.**
Erythrocyte aggregate rheology by transmitted and reflected light. in: BIORHEOLOGY. 25, 471-487, 1988.

[16] **Haan P.; Gentils M.; Cauchois G.**
Erythromètre. in: Techniques en biorheologie. Editions INSERM, (Paris), 143, 251-254, 1986.

Références générales

André J.C.; Viriot M.L.; Donner M.; Stoltz J.F.
Méthodes en spectroscopie d'émission moléculaire pour la caractérisation de milieux organisés. in: Techniques en biorheologie. Editions INSERM, (Paris), 143, 289-312, 1986.

Boynard M.; Lilièvre J.C.
Approche de l'agrégation érythrocytaire par méthode ultrasonore. in: Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire. E.M. Int. (Paris), 2, 95-101, 1988.

Brancher J.P.; Lucius M.; Bernardin D.; Raihani R.; Yvroud E.; Stoltz J.F.
Conception et réalisation d'un nouveau viscosimètre de Couette utilisant un fluide magnétique. in: Techniques avancées en Hémorhéologie, DPIC-INPL, Ed., Nancy, 495-500, 1983.

Cellard B.
Rhéomètre OCR-D. in: Techniques en biorheologie. Editions INSERM, (Paris), 143, 117-119, 1986.

Chien S.; Sung L.A.
Bases physiochimiques et implications cliniques de l'agrégation des globules rouges. in: Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire. E.M. Int. (Paris), 1, 122-147, 1986.

Copley A.L.
The history of clinical hemorheology. in: Clin. Hemorheology, 5, 765-812, 1985.

Copley A.L.
Capillary permeability, capillary incontinence, compaction stasis, and basement membrane breakdown. in: Bibl. Anat., I, 148-155, 1965.

Dintenfass L.
Rheology of the packed red blood cells containing haemoglobins A-A, S-A, and S-S. in: J. Lab. Clin. Med., 643, 594-600, 1964.

Donner M.; Bouchy M.; André J.C.; Stoltz J.F.
La polarisation de fluorescence: applications aux éléments figurés du sang. in: Techniques en biorheologie. Editions INSERM, (Paris), 143, 313-326, 1986.

Lucius M.; Ravey J.C.; Raihani R.; Bernardin D.; Maurice G.; Stoltz J.F.
Comportement du sang en régime lentement variable. Tests de lois rhéologiques. in: Résumés Congrès EUROMECH, 186, "rheology of biological fluids"- Nancy, 1984.

Lucius M.; Stoltz J.F.
Les techniques de viscosimètre: le concept de viscosité. in: Techniques en biorheologie. Editions INSERM, (Paris), 143, 73-88, 1986.

Merril E.W.
Rheology of blood. in: Physiol. Rev., 49/4, 863-888, 1969.

Mills P.; Adler P.; Dufaux J.; Quémada D.
Etude de l'agrégation de suspension sanguine par rétrodiffusion laser. in: J. Mal. Vasc., 4, 91-94, 1979.

Muller S.; Donner M.; André J.C.; Haan P.
Fluofluidimètre. in: Techniques en biorheologie. Editions INSERM, (Paris), 143, 349-352, 1986.

Puchelle E.; Zahm J.M.
Techniques rhéologiques appliquées à l'étude des mucus. in: Techniques en biorheologie. Editions INSERM, (Paris), 143, 89-103, 1986.

Ravey J.C.; Dognon M.; Lucius M
Transient rheology in a new type of Couette apparatus. I. Theoretical Study with Newtonian Fluids. in: Rheol. Acta, 19, 51-59, 1980.

Schim-Schönbein H.
Fahraeus-effect-reversal (FER) in compaction stasis (CS); microrheological and haemodynamic consequences of intravascular sedimentation of red cell aggregates. in: Biorheology, 25/1-2, 355-366, 1988.

Schim-Schönbein H.
Fluid-dynamics and haemorheology in vivo: the interactions of haemodynamic parameters and haemorheological "properties" in determining the flow behaviour of blood in microvascular networks. in: Clinical Blood Rheology, I, G.D.O. LOWE (Ed.), Boca Raton: CRC Press, 1988.

Stoltz J.F.; Gaillard S.; Guillot M.
An approach of the viscoelastic properties of blood in transient flow. in: Biorheology, AICHE Symposium Series, 182, 1978, 74, 4.

Stoltz J.F.; Gaillard S.; Lucius M.; Guillot M.
Recherche d'un modèle viscoélastique applicable au comportement rhéologique du sang. in: J. de Mécanique, 18, 593-607, 1979.

Stoltz J.F.; Lucius M.
Viscoelasticity and thixotropy of human blood. in: Biorheology, 18, 453, 1981.

Stoltz J.F.
Blood rheology: etiology of hyperviscosity syndromes. in: Inter. Angio., 3, 13, 1984.

Stuart J.; Stoltz J.F.
Spécificité et efficacité des tests de filtrabilité érythrocytaire. in: Techniques en biorheologie. Editions INSERM, (Paris), 143, 207-216, 1986.

Teitel P.
Basic principles of the "filterbility test" (FT) and analysis of erythrocyte flow behavior. in: Blood cells, 3, 55-70, 1977.

Usami S.; Chien S.
Optical reflectometry of red blood cell aggregation under shear flow. in: Proceedings of the 7th European Conference on Microcirculation, Aberdeen 1972. DITZEL J. and LEWIS D.H. (Eds.), KARGER, Basel, 91-97, 1973.

Chapitre III

(Travail publié dans ITBM, 10, 367-382, 1989)

ETUDE COMPARATIVE DE MODELES RHEOLOGIQUES APPLICABLES AU SANG: INFLUENCE DES PARAMETRES ET APPROXIMATION DU TAUX DE CISAILLEMENT DANS UN VISCOSIMETRE

III.1. Introduction

Le sang est un fluide biologique complexe. Il est essentiellement composé d'un fluide porteur le plasma, et de cellules de diverses formes en suspension - les globules rouges et blancs ainsi que les plaquettes[1],[2].

Sa viscosité apparente à un instant donné, rapport entre contrainte s et vitesse de déformation $\dot{\gamma}$, est naturellement difficilement modélisable du fait du grand nombre de paramètres influençant son expression.Elle dépend en particulier de la température, du taux d'hématocrite et de la vitesse de déformation.

De plus, aux petites valeurs de la vitesse de déformation, se produit un phénomène d'agrégation des globules rouges en chaines tendant à augmenter considérablement la viscosité de l'écoulement jusqu'à le faire tendre vers une grande valeur finie (peut être infinie) lorsque $\dot{\gamma}$ tend vers 0[3].

Ainsi,bien que la plus grande partie du sang soit constituée de matériaux qui, pris séparément, ont à peu près un comportement newtonien (plasma et hémoglobine forment plus de 95% de sa masse), il n'en est pas du tout de même du sang lui même qui présente un comportement franchement non linéaire: sa viscosité apparente décroissant avec $\dot{\gamma}$[4].

Si la viscosité du fluide newtonien plasma est d'environ 1,2 m.Pa.s à 37°C, celle du sang à hématocrite 40% à la même température est d'environ 7,4 m.Pa.s pour $\dot{\gamma} = 10\ s^{-1}$. Cette viscosité tend vers une valeur limite voisine de 4 m.Pa.s pour $\dot{\gamma} > 100\ s^{-1}$[4],[5].

De nombreux auteurs ont proposé des modèles rhéologiques pour rendre compte de ces propriétés rhéologiques particulières du sang[6],[7],[8],[9].

Dans ce travail nous nous proposons de présenter, pour certains de ces modèles, d'une part une étude théorique et numérique du champ des vitesses stationnaires dans un écoulement de Couette, d'autre part une étude expérimentale comparative.

III.2. Les modèles étudiés

Le dispositif expérimental utilisé dans cette étude est un viscosimétre à cylindres coaxiaux de rayons r_1 et r_2 ($r_1<r_2$) et à vitesse imposée.

Ces cylindres cisaillent le fluide testé situé dans l'espace annulaire. On suppose que les lignes de courant sont des cercles situés dans les plans perpendiculaires à l'axe des cylindres[10],[11].

Parmi les relations les plus utilisées, celle proposée par Quémada[9], englobant aux limites celle de Casson et de Newton, offre une grande gamme de possibilités de modélisations des écoulements sanguins.

Si on désigne par $\omega(r,t)$ la vitesse angulaire du fluide, à l'instant t et à une distance r de l'axe, σ la contrainte correspondante et $\dot{\gamma} = -r\,\partial\omega/\partial r$; cette relation s'écrit:

$$\sigma = \eta_\infty \left[\frac{1+\sqrt{\tau|\dot\gamma|}}{\chi+\sqrt{\tau|\dot\gamma|}} \right]^2 \dot\gamma \qquad \text{(III-1)}$$

où η_∞ représente la viscosité à très fort taux de cisaillement, τ une constante de temps et χ une constante liant η_∞ et la viscosité à très faible taux de cisaillement.

On remarque que σ et γ sont de même signe , ainsi pour $\chi=0$ et $\dot\gamma > 0$, le modèle prend la forme de Casson[12] suivante:

$$\sqrt{\sigma} = \sqrt{\frac{\eta_\infty}{\tau}} + \sqrt{\eta_\infty \dot\gamma} \qquad \text{(III-2)}$$

Si l'on étudie la contrainte pour $\dot\gamma = 0$ pour ces deux modèles, il est tout à fait remarquable qu'elle est non nulle pour Casson et toujours nulle pour le modèle proposé par Quémada.

De plus en considérant la différence des deux contraintes pour un même $\dot\gamma$:

$$\eta_\infty \left[\left(\frac{1+\sqrt{\tau\dot\gamma}}{\chi+\sqrt{\tau\dot\gamma}} \right)^2 - \left(\frac{1+\sqrt{\tau\dot\gamma}}{\sqrt{\tau\dot\gamma}} \right)^2 \right] \dot\gamma = - \frac{\chi(1+\sqrt{\tau\dot\gamma})^2 (2\sqrt{\tau\dot\gamma}+\chi)}{(\chi+\sqrt{\tau\dot\gamma})^2 \tau} \eta_\infty \qquad \text{(III-3)}$$

On remarque que, lorsque χ tend vers 0, cette quantité tend vers 0 lorsque, $\dot\gamma \neq 0$ et vers η_∞/τ si $\dot\gamma = 0$.

En ce sens le modèle de Casson n'est pas la limite du modèle proposé par Quémada lorsque χ tend vers 0. Cependant le modèle de Casson obtenu pour $\chi=0$ tend vers le modèle de Newton lorsque τ tend vers $+\infty$[16].

Cette remarque conduit à la figure III-1 représentant l'allure des rhéogrammes des deux lois de comportement pour un sang à hématocrite 60% et à 37°C, celle de Quémada étant toujours située sous celle de Casson pour $\dot\gamma > 0$. On observe que pour tout $\dot\gamma \neq 0$, la contrainte de Casson est limite de celle de Quémada, la rupture ayant lieu pour $\dot\gamma = 0$.

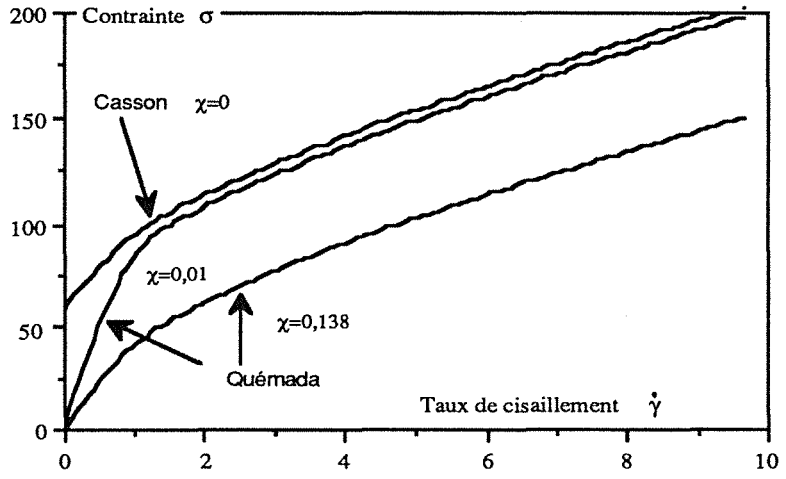


Figure III-1 Variations de contraintes avec les relations de Casson et de Quémada.
σ: en mPa. $\dot\gamma$: en s^{-1}.

Ainsi, bien que la relation de Quémada ne présente pas de seuil, sa contrainte varie si rapidement de 0 à une valeur proche du seuil de Casson (pour χ et $\dot{\gamma}$ trés faibles) que, dans une telle zone, l'écoulement sera imperceptible et physiquement nul. Pour χ=1 , on obtient un comportement Newtonien

$$\sigma = \eta_\infty \dot{\gamma} \qquad \text{(III–4)}$$

Une autre loi, utilisée pour modéliser le comportement du sang pour des $\dot{\gamma}$ compris entre 1 s^{-1} et 100s^{-1}, a été proposée par Charm sous la forme(loi en puissance):

$$\sigma = b\ \dot{\gamma}^{\,n-1} \qquad n > 1 \qquad \text{(III-5)}$$

où b et n sont des constantes positives.

III.3. Etude théorique

L'ensemble des résultats théoriques , numériques et expérimentaux présentés dans cette étude ont été établis pour r_1 = 11mm et r_2 = 12mm.

Sous les conditions de régularité çi dessus, l'équation du mouvement s'écrit:

$$\frac{d}{dr}\ (\ r^2\sigma) = 0 \qquad \text{(III-6)}$$

On suppose que le cylindre intérieur de rayon r_1 est soumis à une rotation de vitesse angulaire Ω_0 constante, tandisque le cylindre extérieur de rayon r_2 reste immobile. Les conditions aux limites deviennent:

$$\omega(r_1) = \Omega_0, \qquad \omega(r_2) = 0$$

On se propose d'intégrer l'équation du mouvement pour les diverses lois retenues au paragraphe précédent.

L'intégrale de l'équation du mouvement donne:

$$r^2\,\sigma = C \qquad \text{(III-7)}$$

où C est une constante d'intégration.

III.3.1. Relation de Quémada

Pour simplifier l'écriture posons $q = (C\tau)/\eta_\infty$, cette équation devient:

$$\frac{q}{\tau r^2} = \left[\frac{1+\sqrt{\tau\dot{\gamma}}}{\chi+\sqrt{\tau\dot{\gamma}}}\right]^2 \gamma \qquad \text{(III-8)}$$

En posant $k^2 = |q|$, on obtient:

$$\sqrt{|\dot{\gamma}|} = \frac{1}{2\sqrt{\tau}\,r}\left[\sqrt{(r-k)^2 + 4rk\chi} - (r-k)\right] \qquad \text{(III-9)}$$

Compte tenu du fait que q et γ sont de même signe, noté sgn(q), l'équation du mouvement devient:

$$\dot{\gamma} = -r\frac{d\omega}{dr} = \left\{\frac{1}{2\sqrt{\tau}}\left[\left(\frac{k}{r}-1\right)+\sqrt{\left(\frac{k}{r}-1\right)^2+\frac{4k\chi}{r}}\right]\right\}^2 \cdot \mathrm{sgn}(q) \qquad \text{(III-10)}$$

On remarque que $\dot{\gamma}$ ne s'annule jamais, sauf pour $r \geq k$ et $\chi=0$. On ne limite donc pas la généralité de l'étude en considérant $q > 0$.

Par intégration, on aura:

$$\omega(r) = \frac{1}{4\tau}\left[2\left(\frac{k}{r}-2\right)^2 - 4\,\mathrm{Ln}\,r + \frac{8\chi k}{r}\right] + \theta(r) + C' \qquad \text{(III-11)}$$

avec

$$\theta(r) = \frac{1}{4\tau}\left[\left(\frac{k}{r}-\beta\right)\sqrt{\frac{k^2}{r^2}-2\beta\frac{k}{r}+1} - \left(\frac{k}{r}-\beta\right)^2\right]$$

$$-\frac{1}{2\tau}\left[\sqrt{\frac{k^2}{r^2}-2\beta\frac{k}{r}+1} - \left(\frac{k}{r}-\beta\right)\right]$$

$$+\frac{1+2\beta-\beta^2}{4\tau}\left[\mathrm{Ln}\left(\frac{k}{r}-\beta+\sqrt{\frac{k^2}{r^2}-2\beta\frac{k}{r}+1}\right)\right]$$

$$-\frac{1}{2\tau}\mathrm{Ln}\left(\frac{\beta k}{r}-1+\sqrt{\frac{k^2}{r^2}-2\beta\frac{k}{r}+1}\right) \qquad \text{(III-12)}$$

où $\beta = 1 - 2\chi$ et C' est constante.

La constante C' peut etre précisée à l'aide des conditions aux limites . On obtient:

$$\omega(r) = \Omega_0 + \frac{1}{2\tau}\left[\left(\frac{k}{r}-2\right)^2 - \left(\frac{k}{r_1}-2\right)^2\right] - \frac{1}{\tau}\,\mathrm{Ln}\frac{r}{r_1}$$

$$+\frac{2k\chi}{\tau}\left(\frac{1}{r}-\frac{1}{r_1}\right) + \theta(r) - \theta(r_1) \qquad \text{(III-13)}$$

On peut déterminer la valeur de k à l'aide de la condition $\omega(r_2)=0$. Pour chaque valeur de χ, zéro compris, cette équation admet toujours une solution unique conduisant à un profil de vitesse différentiable. En effet, puisque σ est une fonction monotone de $\dot{\gamma}$ le second membre de la relation

$$\omega(r_1) = \int_{r_2}^{r_1} \frac{1}{s}\,\sigma^{-1}\left(\frac{k^2\eta_\infty}{\tau s^2}\right) ds \qquad \text{(III-14)}$$

est une fonction monotone de k^2. Son image étant l'intervalle $[0, +\infty[$ il ne peut y avoir qu'une seule solution.

L'ensemble de ces équations a été résolue numériquement pour un sang à hématocrite 60%, corespondant aux données suivantes:

$$\tau = 0{,}0755 \text{ s}, \qquad \chi = 0{,}138$$

Et nous avons obtenu les valeurs de k dans le tableau III-1.

Tableau III-1 Valeur de k en fonction de Ω_0

Ω_0 (tour/mn.)	98.0	39.0	15.53	6.18	2.47	0.721	0.39	0.1553	0.05	0.01
k (mm)	43.7	30.8	22.5	17.0	13.1	9.4	7.9	5.9	4.02	2.12

Une fois obtenue une valeur de k , on peut calculer le profil de vitesse et le taux de cisaillement à la paroi intérieure par la formule:

$$\dot{\gamma}_p = \frac{1}{4\tau}\left[\left(\frac{k}{r_1} - 1\right) + \sqrt{\left(\frac{k}{r_1} - 1\right)^2 + \frac{4k\chi}{r_1}}\ \right]^2 \qquad \text{(III-15)}$$

La figure III-2 représente les profils de vitesse dans l'entrefer pour diverses valeurs de Ω_0.

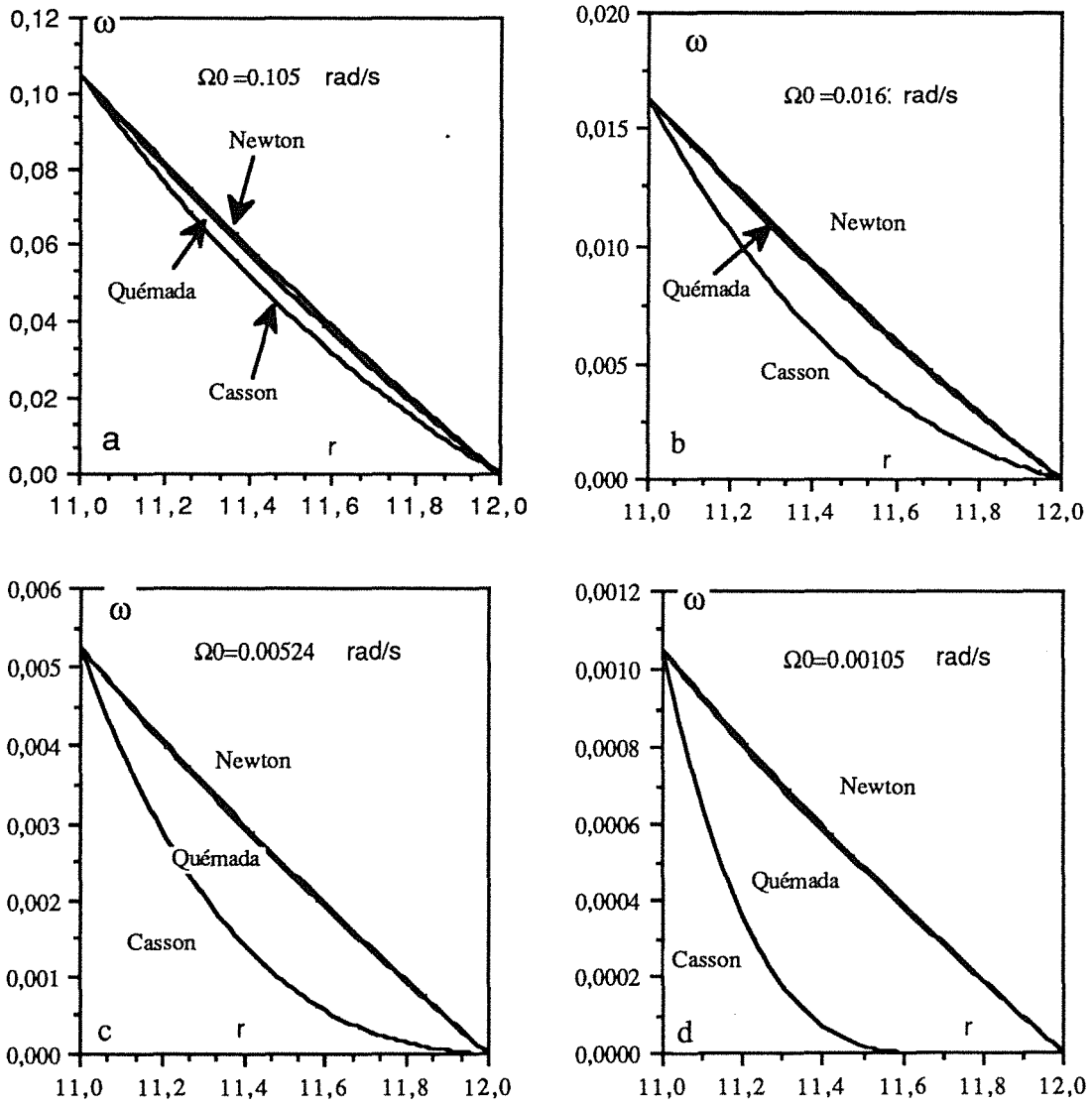


Figure III-2(a, b, c, d) Profils de vitesse dans l'entrefer d'un viscosimètre pour les trois modèles étudiés: Newton(χ=1),Casson(χ=0) et Quémada(χ=0.138).

ω: en rad/s r: en mm.

III.3.2. Modèle de Casson

Afin de présenter des résultats comparables aux précedents, on considère le modèle de Casson correspondant à χ=0 dans le modèle de Quémada et aux mêmes paramètres η_∞ et τ:

$$\sigma = \frac{\eta_\infty}{\tau}\left[1+\sqrt{\tau\dot{\gamma}}\right]^2 \qquad \text{(III-16)}$$

Avec les mêmes conditions aux limites on obtient:

$$\dot{\gamma} = \frac{1}{4\tau}\left[\left(\frac{k}{r}-1\right)+\left|\frac{k}{r}-1\right|\right]^2 \qquad \text{(III-17)}$$

et

$$\omega(r) = \frac{1}{2\tau}\left[\left(\frac{k}{r}-2\right)^2-\left(\frac{k}{r_1}-2\right)^2\right]-\frac{1}{\tau}\,\mathrm{Ln}\frac{r}{r_1}+\Omega_0 \qquad \text{si } r_1 \le r \le k$$

$$\omega(r) = 0 \qquad \text{si } k \le r \le r_2 \qquad \text{(III-18)}$$

Les valeurs de k sont les solutions du polynôme de degré 2 en k données par $\omega(r_2)$=0. Puisque $\dot{\gamma}$ est nul si $r \ge k$, les points pour lesquels $\dot{\gamma} = 0$ (ou $\sigma = \eta_\infty/\tau$) caractérisent donc la limite d'une zone plastique éventuelle où l'écoulement commence à se produire. Ainsi lorsque $k \ge r_2$, il y a écoulement dans toute la zone annulaire, la valeur $k=r_2$ correspondant à une vitesse critique Ω_c de valeur

$$\Omega_c = \frac{(r_2-r_1)(r_2-3r_1)}{2r_1^2\tau}+\frac{1}{\tau}\,\mathrm{Ln}\frac{r_2}{r_1} \qquad \text{(III-19)}$$

De même pour une vitesse Ω_0 imposée au cylindre mobile, telle que $\Omega_0 \le \Omega_c$ il existe un rayon critique r_c, solution de l'équation suivante, au delà duquel il n'y a pas d'écoulement:

$$\Omega_0 = \frac{(r_c-r_1)(r_c-3r_1)}{2r_1^2\tau}+\frac{1}{\tau}\,\mathrm{Ln}\frac{r_c}{r_1} \qquad \text{(III-20)}$$

Cette valeur est telle que $\omega(r_c) = \dot{\gamma}(r_c) = 0$. Dans ces conditions les deux valeurs de k sont:

$$k = r_c \qquad \text{et} \qquad k = r_1 - (r_c-r_1)^2/(r_1+r_c)$$

La seconde valeur étant inférieure à r_1, elle ne conduit à aucun écoulement ($\omega(r)$=0). La distribution de vitesse w(r) pour $k=r_c$ prend la forme suivante:

Si $r_1 \le r \le r_c$

$$\omega(r) = \frac{1}{2\tau}\left[\left(\frac{r_c}{r}-2\right)^2-\left(\frac{r_c}{r_1}-2\right)^2\right]-\frac{1}{\tau}\,\mathrm{Ln}\frac{r}{r_1}+\Omega_0$$

Si $r_c \le r \le r_2$

$$\omega(r) = 0 \qquad \text{(III-21)}$$

A titre d'exemple $\Omega_c = 0{,}0031$ rad/s pour r_1=11 mm, r_2=12 mm et $\tau = 0.0755$ s. Dans les mêmes conditions, on obtient r_c=11.69 mm pour $\Omega_0 = 1.05*10^{-3}$ rad/s (figure III-2;d). L'ensemble des résultats de ce paragraphe confirme et généralise ceux contenus dans[12].

III.3.3. Modèle de Newton

Dans ce cas le profil de vitesse est donné par:

$$\omega(r) = \frac{\Omega_0 \, r_1^2 \, (r_2^2 - r^2)}{r^2 \, (r_2^2 - r_1^2)} \qquad \text{(III-22)}$$

Comme précédemment les profils de vitesse sont présentés dans les figures III-2.

III.3.4. Relation puissance

L'expression du champ des vitesses est alors donné par:

$$\omega(r) = \Omega_0 \, \frac{r^{-\frac{2}{n-1}} - r_2^{-\frac{2}{n-1}}}{r_1^{-\frac{2}{n-1}} - r_2^{-\frac{2}{n-1}}} \qquad \text{(III-23)}$$

III.3.5. Comparaison des quatre modèles

Dans tous les calculs suivants on a supposé:

$$\tau = 0.0755 \quad s$$

III.3.5.1. Comparaison des profils de vitesse

Le calcul des profils de vitesse correspondant à différents régimes du rotor conduit à placer systématiquement ceux provenant de la relation proposée par Quémada entre ceux provenant des modèles de Casson et de Newton (figure III-2; a,b,c,d). Ces figures constituent un argument tendant à prouver que les viscosités apparentes sont classées dans l'ordre inverse des vitesses. Le profil de vitesse pour la relation de Casson convient mieux pour la modélisation de l'écoulement en très petit entrefer pour lequel on observe une migration des globules vers la paroi fixe.

On observe que les profils de vitesse obtenus pour les lois de Newton et de Quémada sont toujours très proches, tandisque celui de Casson se rapproche d'autant plus des deux autres que $\dot{\gamma}$ est fort. Ceçi est confirmé par le fait que leur loi de comportement admet une même expression asymptotique pour $\dot{\gamma}$ élevé.

Pour les petites vitesses du rotor, le profil corespondant au modèle de Casson s'éloigne de celui de Quémada et de Newton et présente une pente qui augmente fortement. On observe conjointement que le profil de vitesse de Casson présente une zone plastique absente des profils de Quémada(fig.d). Comme le modèle de Casson est obtenu pour χ=0, il y a donc lieu d'étudier la limite des profils de la relation de ce modèle lorsque χ tend vers 0. L'expression mathématique du profil de vitesse limite est la même que celle du profil de Casson - les valeurs de k étant à priori différentes.

Si $\Omega_0 \geq \Omega_c$, il n'y a pas de zone plastique dans l'écoulement de Casson. Les deux vitesses coincident en $r=r_2$, les valeurs de k sont donc les mêmes et les deux profils de vitesse sont confondus.

Si $0 < \Omega_0 \leq \Omega_c$, il existe une zone plastique dans l'écoulement de Casson, l'écoulement étant nul pour $r \geq r_c$. On montre numériquement que, lorsque χ tend vers 0, la limite des coefficients k de Quémada égale la valeur de Casson. Les profils de vitesse provenant du modèle de Quémada tendent donc vers ceux de Casson lorsque χ tend vers 0 (figure III-3). Cependant bien que, lorsque Ω_0 tend vers 0 (à χ fixé), le taux de cisaillement des deux modèles tende vers 0, la contrainte de Casson tend vers η_∞/τ alors que celle de Quémada tend vers 0. Ainsi même pour de très petites valeurs de χ (d'autant plus petites que Ω_0 est petit), le champ des contraintes diffère d'autant plus que Ω_0 est petit. Il est donc illusoire de prendre $\chi>0$, même petit, pour décrire de la même manière l'état des contraintes pour Ω_0 petit (début de mise en mouvement, fin de relaxation).

De ce point de vue les deux modèles ne sont pas équivalents(Figure III-2).

Quant au profil de vitesse obtenu pour la loi puissance; il se confond pratiquement avec celui de Quémada et de Newton pour les mêmes conditions expérimentales, on tire donc les mêmes conclusions.

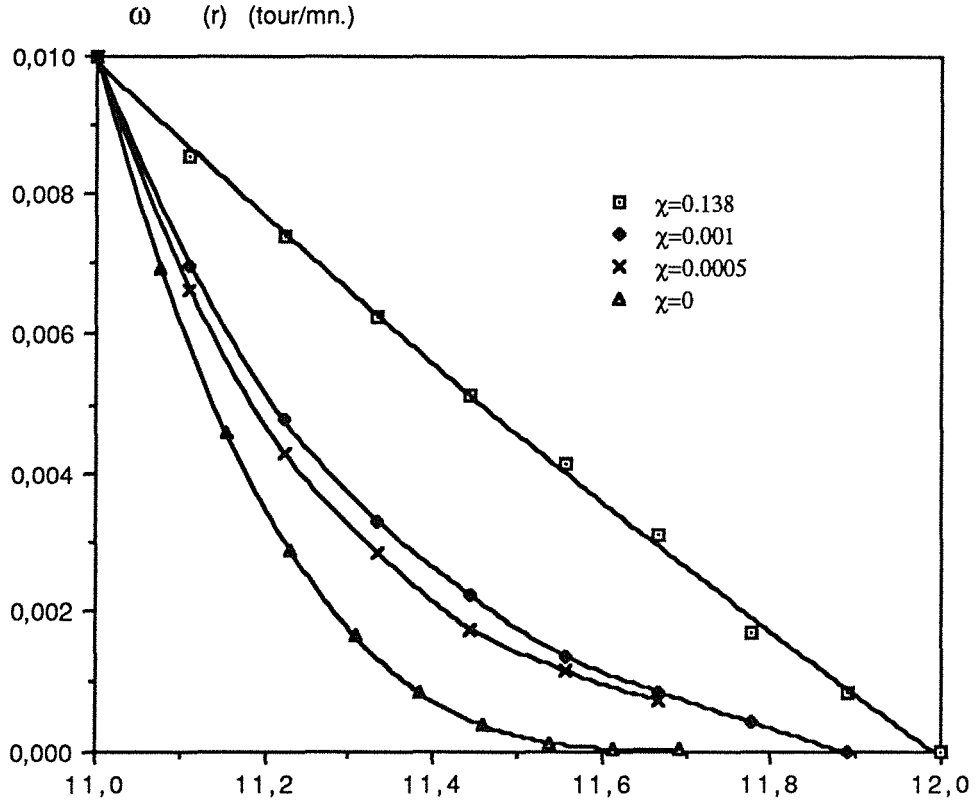


Figure III-3 Evolution du profil des vitesses en fonction de χ.

III.3.5.2. Comparaison des taux de cisaillement sur le cylindre intérieur

Après avoir déterminé la valeur de k, on calcule le taux de cisaillement en tout point de l'écoulement pour la relation de Quémada, en particulier au cylindre intérieur $\dot{\gamma}_p$ par l'expression donnée précédemment. La figure III-4(a et b) représente la variation de $\dot{\gamma}_p$ en fonction de χ pour différentes valeurs de la vitesse du rotor. Ces figures contiennent les deux cas limites χ=1 (Newton) et χ=0 (Casson).

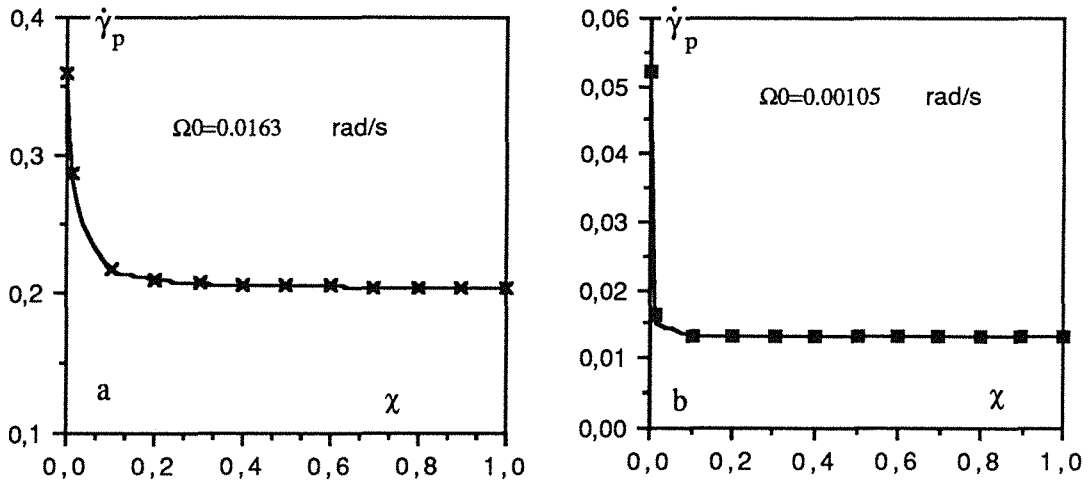


Figure III-4(a et b) Taux de cisaillement à la paroi du cylindre intérieur en fonction de χ.

Quand Ω_0 est petit, par exemple $\Omega_0 = 1.05*10^{-3}$ rad/s (fig.b), on observe une importante chute de $\dot{\gamma}_p$ dans la zone $0 \leq \chi \leq 0{,}10$, tandis que dans la zone $0{,}10 \leq \chi \leq 1$, la courbe devient presque plate. Ce résultat prouve que le paramètre χ est très stable pour les valeurs inférieures à 0.1, il devient très sensible pour les valeurs supérieures à 0.1, puisque dans ce cas une petite variation expérimentale sur $\dot{\gamma}_p$ conduit à d'importantes variation sur χ (zone où se situe en général ce paramètre pour le sang).

Pour un sang d'hématocrite 60% correspondant à $\chi = 0.138$, l'erreur relative de $\dot{\gamma}_p$ entre le modèle de Newton et celui de Quémada est très faible soit:

$$\frac{\dot{\gamma}_{pQ} - \dot{\gamma}_{pN}}{\dot{\gamma}_{pN}} = 1.5\%$$

tandis que, dans ces mêmes conditions, le taux de cisaillement pour le modèle de Casson $\dot{\gamma}_{pC}$(=0.0523 s^{-1}) est trois fois plus grand que pour celui de Newton $\dot{\gamma}_{pN}$ (=0.0131 s^{-1}). Dans ces conditions expérimentales les trois modèles sont donc loin de fournir des grandeurs mécaniques comparables.

En ce qui concerne la loi puissance, là encore le profil obtenu est pratiquement confondu avec celui de Quémada et de Newton puisque l'erreur relative est de l'ordre de 6%.

Pour Ω_0 grand, par exemple $\Omega_0 = 0.0163$ rad/s (fig.a), l'erreur relative de $\dot{\gamma}_p$ entre les modèles de Newton ($\dot{\gamma}_{pN} = 0.204$ s^{-1}) et de Casson ($\dot{\gamma}_{pC} = 0.359$ s^{-1}) diminue, alors que l'erreur relative de $\dot{\gamma}_p$ entre les modèles de Newton et de Quémada augmente un peu :

$$\frac{\dot{\gamma}_{pC} - \dot{\gamma}_{pN}}{\dot{\gamma}_{pN}} = 75\% , \qquad \frac{\dot{\gamma}_{pQ} - \dot{\gamma}_{pN}}{\dot{\gamma}_{pN}} = 4.5\%$$

Ces résultats prouvent que les modèles de Newton et de Casson ont tendance à se rapprocher quand Ω_0 augmente (ce qui n'est pas une surprise car la viscosité relative de Casson tend vers celle de Newton à fort taux de cisaillement). Ils montrent aussi en particulier que l'approximation du taux de cisaillement par une formule du type:

$$\dot{\gamma} = \frac{2\,\omega}{r^2\left(\frac{1}{r_2^2} - \frac{1}{r_1^2}\right)} \qquad \text{(III-24)}$$

ainsi que l'assimilation du profil de vitesse à une droite ne conduisent parfois qu'à une approximation très grossière du taux de cisaillement réel.

III.3.5.3. Comparaison des viscosités relatives

En posant $\eta_r = \eta_a / \eta_\infty$ (η_a est la viscosité apparente),on obtient la viscosité relative addimentionnelle pour le modèle proposé par Quémada:

$$\eta_r = \left[\frac{1 + \sqrt{\tau\dot{\gamma}}}{\chi + \sqrt{\tau\dot{\gamma}}}\right]^2 \qquad \text{(III-25)}$$

Pour le modèle de Newton, on a $\eta_r = 1$, tandis que pour le modèle de Casson, la viscosité apparente tend vers $+\infty$ quand $\dot{\gamma}$ tend vers zéro(figure III-5).

Bien que les profils des vitesses pour les modèles de Newton et Quémada soient très voisins (figure III-2), on observe que leurs courbes de viscosité relatives sont cependant très éloignées. Ce phénomène signifie que de petits écarts sur les données expérimentales peuvent provoquer de grandes variations sur les lois de comportements. L'incertitude sur les résultats expérimentaux peut donc conduire à l'utilisation de lois de comportement non significatives et éloignées de la réalité.

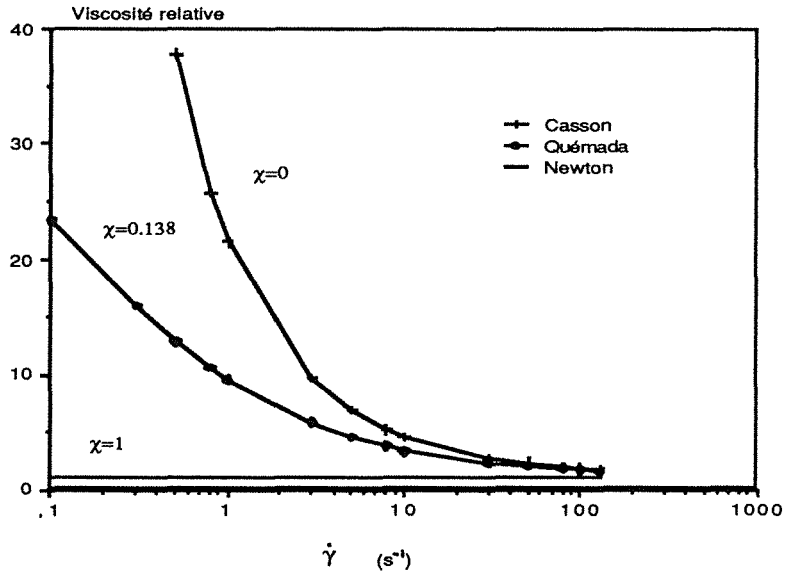


Figure III-5 Viscosité relative en fonction du taux de cisaillement pour les trois modèles étudiés.

III.4. Résultats expérimentaux et numérique- Détarmination des paramètres

Nous avons recueilli les viscosités apparentes de divers sangs pour des taux de cisaillement et d'hématocrite différents. Les expériences ont été menées sur un viscosimètre de Couette Low Shear 30(Contraves, Suisse) pour des taux de cisaillement de 0.2 s^{-1} à 128 s^{-1}.

Les tests ont été réalisés 2 à 3 heures après le prélèvement. On a ajusté le taux d'hématocrite des 1.5 ml de sang nécessaire par addition ou soustraction de plasma

original. La température est maintenue à 37°C±1°. Le tableau III-2 et la figure 6 présentent les valeurs de la viscosité apparente pour différents taux de cisaillement. Cette expérience dégrade la structure du sang, agrégation, de sorte qu'on observe l'irréversibilité de la modification de structure et la non reproductibilité du test sur un même échantillon. A partir de résultats expérimentaux obtenus pour du sang à 37°C à divers taux d'hématocrite, nous avons calculé les paramétres des viscosités des lois décrites plus haut par la méthode d'optimisation de moindre-carré[13].

Tableau III-2 Viscosités apparentes du sang à 37°C (m.Pa.s) (valeurs expérimentales).

H (%)	20	25	28	30	32	35	40	45	50	55	60
$\dot{\gamma}$=128,5 s^{-1}	2.4	2.7	2.9	3.3	3.5	3.5	4.1	4.6	5.2	6.3	7.7
51,2 s^{-1}	2.4	2.8	3.2	3.5	3.9	4.0	4.8	5.5	6.3	7.5	8.9
20,4 s^{-1}	2.5	3.0	3.4	3.7	4.3	4.5	5.6	6.8	8.1	9.8	11.5
8,11 s^{-1}	2.6	3.2	3.7	4.3	4.8	5.4	7.0	9.0	11.0	13.4	16.4
3,23 s^{-1}	3.0	3.9	4.4	5.0	5.8	6.6	8.9	12.4	15.8	19.9	24.8
0,945 s^{-1}	3.4	4.5	5.9	7.0	8.8	10.6	14.3	20.1	26.2	34.8	43.9
0,512 s^{-1}	3.9	5.2	6.8	7.9	10.4	11.5	18.8	26.4	33.9	43.8	57.1
0,204 s^{-1}	4.1	6.0	8.9	10.9	13.5	15.7	23.9	38.1	51.0	64.0	82.0

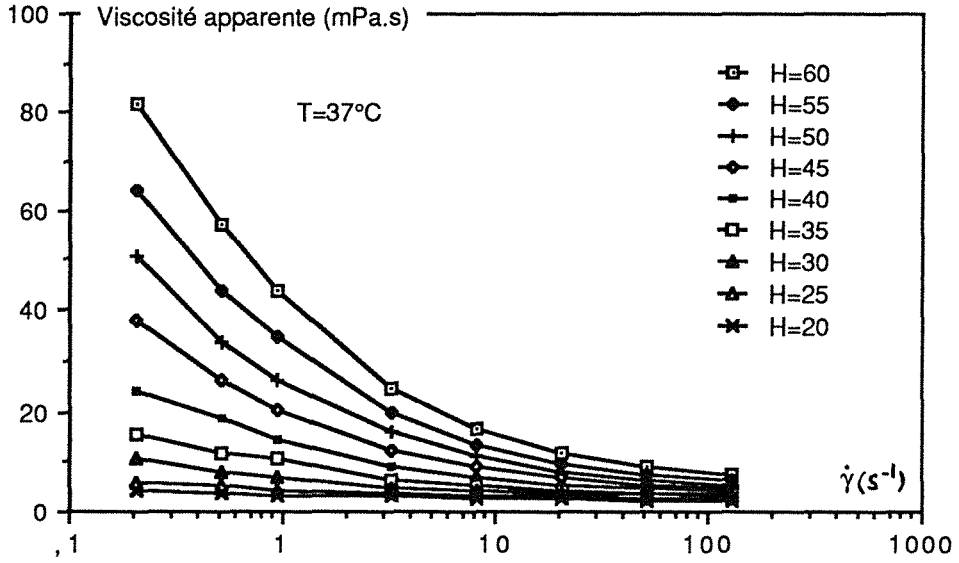


Figure 6 les viscosité apparentes en fonction de l'hématocrite (valeurs exmérimentales).

Nous présentons tableau III-3 et figure III-7 les résultats obtenus par cette dernière méthode, pour la relation proposée par Quémada.

Tableau III-3 Paramètres de la relation proposée par Quémada.

H (%)	20	25	28	30	32	35	40	45	50	55	60
τ (s)	0.879	0.799	1.253	1.463	0.488	0.301	0.171	0.198	0.175	0.099	0.076
χ	0.600	0.488	0.314	0.259	0.289	0.281	0.225	0.165	0.146	0.148	0.138
η_∞(mpa.s)	2.16	2.43	2.63	2.95	2.86	2.81	2.91	3.54	4.04	4.12	4.46
α	3.19	4.14	5.16	6.53	7.14	7.31	8.37	9.55	10.3	10.87	11.5

On remarque une grande dispersion de l'ensemble des valeurs des paramètres, particulièrement sensible pour le paramètre τ. Ce résultat est conforme à l'observation de J.C Ravey[14].

Cependant, à partir de ces valeurs et des valeurs parfois très différentes situées sur les courbes, nous avons recalculé h_a directement par l'expression de la loi de comportement de

Quémada et pour les valeurs expérimentales de $\dot{\gamma}$ précédentes (tableau III-4). On remarque, malgré cette dispersion des paramètres, une trés bonne coincidence des viscosités de sorte que leur représentation sur un même graphique les rend indiscernables (erreur inférieure à 5%).

Tableau III-4 Viscosités calculées avec la relation proposée par QUEMADA (mPa.s).

H (%)	20	25	28	30	32	35	40	45	50	55	60
$\dot{\gamma}$=128,5 s^{-1}	2.31	2.67	2.91	3.27	3.37	3.46	3.90	4.76	5.58	6.24	7.13
3,23 s^{-1}	2.98	3.76	4.41	5.01	6.10	6.89	9.43	12.30	15.37	19.87	24.93
0,204 s^{-1}	4.18	6.01	8.86	10.87	13.53	15.62	24.18	38.10	50.84	63.86	82.08

Ce phénomène, qui à notre connaissance n'a pas encore été mis en évidence, est également confirmé par le tracé des profils des vitesses qui peuvent être pratiquement confondus pour des valeurs très différentes de ces paramètres. Les valeurs $\chi = 0.22$ et $\tau = 0.16$s proposées par Quémada pour un sang d'hématocrite 60%[9], bien que différentes des nôtres, conduisent également aux mêmes profils de vitesse et de cisaillement et illustrent aussi ce phénomène.

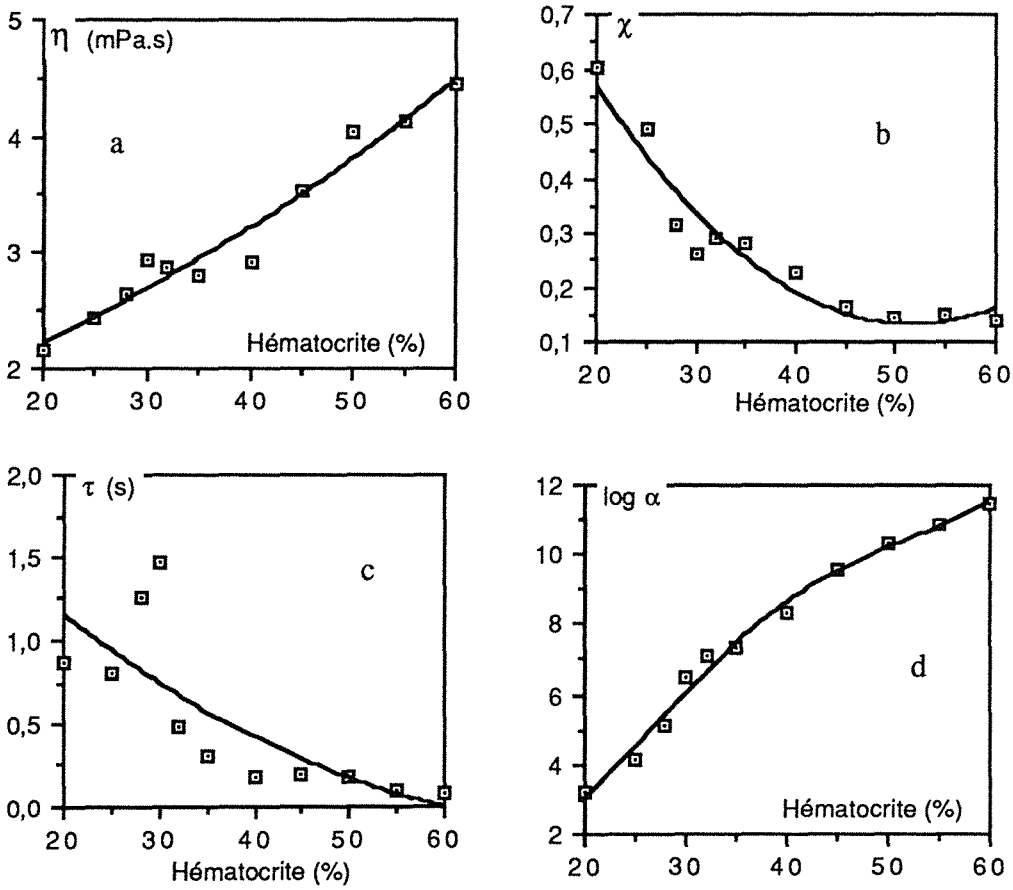


Figure III-7(a, b, c, d) Paramètres de la relation proposée par Quémada en fonctionde l'hématocrite.

Ainsi de trés grandes variations des paramètres n'induisent que de trés petits écarts sur les viscosités et les vitesses. Les résultats expérimentaux n'étant connus qu'à une certaine précision, les paramètres ne peuvent donc être connus qu'àvec une trés grande approximation. Cependant si on introduit le paramètre $\alpha\ (=\eta_\infty^2/\tau\chi^3)$, sa sensibilité aux erreurs expérimentales devient presque nulle, comme le prouvent la figure III-7-d, représentant l'évolution expérimentale de ce paramètre en fonction du taux

d'hématocrite. Cette constatation pose, ainsi, le problème général du choix judicieux des paramètres - problème dont la résolution systématique est peut être actuellement scientifiquement hors de portée mais importante pour l'exploitation clinique de données hémorhéologiques.

En ce qui concerne la loi puissance les valeurs de n et de b obtenues en fonction de l'hématocrite H sont présentées dans la figure III-8. Comme la viscosité calculée avec cette loi descend rapidement vers zéro à forts taux de cisaillement ($\dot{\gamma}$>128,5 s^{-1}), ce modèle n'est donc à retenir que pour les $\dot{\gamma}$ moyens bien que les paramètres n et b soient beaucoup moins sensibles que ceux du modèle proposé par Quémada.

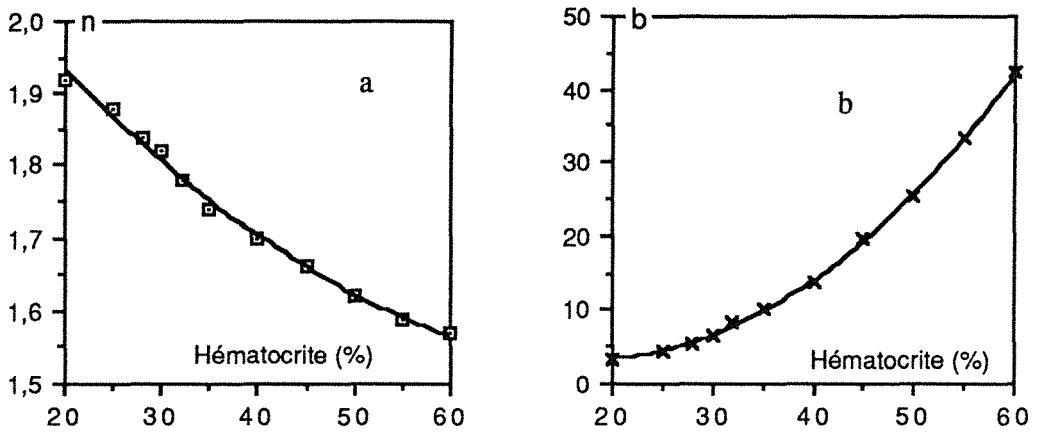


Figure III-8(a et b) Les paramètres n et b de la loi de puissance en fonction de l'hématocrite.

III.5. Conclusion

L'étude réalisée dans ce travail a permis de décrire les divers types de profils de vitesses et de contraintes auxquels on peut s'attendre en utilisant les lois de comportement usuelles du sang. Elle a prouvé la mauvaise performance de certaines approximations du taux de cisaillement pour des modèles non linéaires souvent utilisés en hémorhéologie et a conduit les auteurs à préférer l'ajustement paramétrique pour la détermination de lois de comportement[15]. Pour la loi de Casson, nous avons montré l'existence d'une vitesse et un rayon critique, conditions limites d'écoulement et d'une zone plastique. Bien que limitée à l'écoulement de Couette stationnaire entre deux cylindres coaxiaux, a elle permis de montrer que le modèle de Casson ne peut pas toujours être considéré comme limite du modèle proposé par Quémada. Pour des vitesses tendant vers 0 ils génèrent en effet des contraintes trés différentes; ne pouvant donc pas modéliser le même type de comportement. De plus nous avons prouvé la grande instabilité des paramètres de certaines relations: la viscosité à taux de cisaillement nul et surtout la constante de temps dans la relation proposée par Quémada. Il serait trés utile de pouvoir utiliser d'autres relations aux grandeurs caractéristiques moins sensibles aux variations expérimentales et représentant une caractérisation de la structure microrhéologique du sang, ceci afin de pouvoir utiliser les données viscosimétriques pour des études cliniques.

Références

[1] **Caro G.C., Pedley T.J., Schroter R.C. et Seed W.A.**
The mechanics of circulation . Oxford Univ. Press, New York, 1978.

[2] **Fung Y.C.**
Biomechanics: Mechanical properties of living tissues. Springer -Verlag, New York, 1981.

[3] **Stoltz J.F. et Vigneron C.**
Viscosité sanguine et déformabilité des hématies. P.I.L Ed. Paris. 11-23, 1976.

[4] **Chmiel H. et Walitza E.**
On the rheology of blood and synovial fluids. Research studies press. John Wiley, New York, 1980.

[5] **Stoltz J.F., Donner M., Puchelle E.**
Téchniques en biorhéologie. in: Séminaire INSERM vol. 143, 167-182, Editions INSERM Paris, 1986.

[6] **Whitemore R.L.**
Rheology of the circulation. Pergamon Press. New York, 1968.

[7] **Charm S.E. et Kurland G.S.**
Blood flow and microcirculation. Viley. New York. 1974.

[8] **Stoltz J.F., Streiff F. et Larcan A.**
Etude des courbes d'écoulement pour un fluide obéissant à l'équation de Casson. Application au sang. in: J. Mécan. 9, 155, 1970.

[9] **Quémada D. et Droz R.**
Blood viscoelasticity and thixotropy from stress formation and relaxation measurements: a unified model. in: Biorheology 20, 635-654, 1983.

[10] **Stoltz J.F., Gaillard S., Niclause M. et Larcan A.**
Mesure de la viscosité sanguine à l'aide d'un viscosimètre rotatif à cylindres coaxiaux. in: Ann. Biol.Clin. 33, 153-161, 1975.

[11] **Lucius M., Lebouché M.; Ravey J.C.et Stoltz J.F.**
Les techniques de viscosimétrie. in: Techniques avancées en hémorhéologie. D.P.I.C. et I.N.P.L. Nancy 405-434, 1983.

[12] **Lucius M., Ravey J.C., Raihani R., Bernardin D., Maurice G.; Stoltz J.F.**
Comportement du sang en régime lentement variable. Tests de lois rhéologiques. in: Résumés Congrès EUROMECH 186, "rheology of biological fluids" - Nancy , 1984.

[13] **Wilde J.**
Optimum seeking methods. Prince-Hall, Inc.,Canada, 1964.

[14] **Ravey J.C., Séré Y. et Stoltz J.F.**
Hémorhéologie transitoire appliquée aux propriétés non newtoniennes du sang: utilisation d'un nouveau type de viscosimètre à coussin d'air. in: C. R. Acad. Sc. 292, 639-642, Paris , 1981.

[15] **G.Maurice**
Approximation of the shear rate and determination of the behaviour law of blood. in: Mechanics Research Communications, Vol.14, 87-92, 1987.

[16] **G. Duvaut et J.L. Lions**
Les inéquations en Mécanique: chapitre 6 - fluide rigide viscoplastique de Bingham - Dunod Paris, 1972.

CHAPITRE IV

*Article accepté pour paraître dans "**Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire**", Actes du 7e Congrès international de Biorhéologie.*

EVALUATION D'UN MODELE THEORIQUE A DEUX PARAMETRES APPLICABLE AUX PROPRIETES RHEOLOGIQUES DU SANG

RESUME

De nombreuses relations ont été proposées pour l'interprétation des propriétés rhéologiques sanguines (Casson[1],[2],[3],[4],[5], loi de puissance[6], Quemada[7], etc..). A partir de resultats expérimentaux, les auteurs proposent l'utilisation d'une simple relation duo-paramétrique ($\sigma=\eta_p\,(\eta\dot\gamma+\alpha\dot\gamma^{1/2})$). Cette relation a été vérifiée pour le sang normal (n=48). Les résultats montrent la haute stabilité des paramètres de cette loi. On a aussi observé que les paramètres étaient fortement corrélés avec les temps d'agrégation mesurés par des techniques spéciales pendant les essais précédents, et avec l'hématocrite. De plus, les profils des vitesses dans un écoulement permanent du type Couette ou du type Poiseuille ont été déterminés pour cette relation et ils ont été comparés avec les profils des vitesses sous les mêmes conditions pour un fluide newtonien. Une modification de profils des vitesses a été observée dans l'écoulement de Couette, surtout pour le petit entrefer, alors qu'il existe une différence considérable dans le cas de Poiseuille. Les chercheurs doivent tenir compte de ces propriétés en interprétant les résultats ou les mesures rhéologiques d'un viscosimètre. Finalement, nous avons discuté les conséquences hémodynamiques.

IV.1. Introduction

L'utilisation d'écoulements particuliers tels que l'écoulement de Couette et de Poiseuille permettent de déterminer les caractéristiques rhéologiques d'un fluide non-newtonien à partir de résultats expérimentaux et d'un modèle mathématique. En ce qui concerne le sang, la modélisation est particulièrement difficile, car l'hématocrite, l'agrégabilité et la déformabilité d'hématies, et presque tous les paramètres biochimiques interviennent, et il est impossible de prendre en compte tous ces facteurs, car cela conduirait à des difficultés de traitements mathématiques et à l'instabilité numérique des paramètres du modèle. Une relation simple approchant les propriétés rhéologiques du sang est donc souhaitable. A partir de résultats expérimentaux, nous proposons l'utilisation d'une relation à deux paramètres[8].

IV.2. Etude théorique

Nous proposons de modéliser le comportement rhéologique du sang par une relation à deux paramètres de type Sisko, sans seuil de contrainte:

$$\sigma=\eta_p\,(\eta\,\dot\gamma+\alpha\,\dot\gamma^{1/2}) \qquad \text{(IV-1)}$$

où η_p désigne la viscosité du plasma; η un paramètre adimensionnel représentant la viscosité relative à vitesse de cisaillement infini; et, α ayant pour dimension $s^{-1/2}$ et caractérisant la structure.

Nous commençons par déterminer les profils théoriques du champ des vitesses au sein d'un fluide, en écoulements entre deux cylindres coaxiaux et dans un tube, pour cette loi de comportement.

IV.2.1. Ecoulement permanent entre deux cylindres coaxiaux

Dans ce cas, les équations du mouvement sont[9]:

$$\boxed{\begin{array}{l}\sigma = k/r^2 \\ \omega(r_1) = 0 \\ \omega(r_2) = \omega_0\end{array}} \qquad \text{(IV-2)}$$

où k est une constante.

Si on résout ces équations en tenant compte de la condition limite en r_1, on obtient:

$$\omega(r) = \frac{a}{2}\left(\frac{1}{r_1^2} - \frac{1}{r^2}\right) + b^2 \,\mathrm{Ln}\frac{r}{r_1} + \frac{b}{2}\left[\, f(r) - f(r_1)\,\right] + \frac{b^2}{2}\,\mathrm{Ln}\frac{f(r)-b}{f(r_1)-b} \qquad \text{(IV-3)}$$

où on a posé

$$a = \frac{k}{\eta_p \eta}\,, \qquad b = \frac{\alpha}{\eta}\,, \qquad f(r) = \sqrt{b^2 + \frac{4a}{r^2}}$$

Si la constante b est connue, a peut être explicitée par utilisation de la condition limite en r_2. C'est ainsi que pour un fluide newtonien, dont la viscosité est $\eta\eta_p$, on a:

$$\omega_N(r) = \frac{a_N}{2}\left(\frac{1}{r_1^2} - \frac{1}{r^2}\right) \qquad \text{(IV-4)}$$

avec

$$a_N = \frac{2\,\omega_0\, r_1^2}{1 - \left(\frac{r_1}{r_2}\right)^2}$$

Afin de comparer les profils de vitesse pour un fluide newtonien et un fluide répondant à la relation (IV-1), nous allons reécrire les relations (IV-3) et (IV-4) sous forme adimensionnelle.

On pose:

$$\phi = \frac{r}{r_1}\,, \qquad \phi_0 = \frac{r_2}{r_1}\,, \qquad a' = \frac{a}{a_N}\,, \qquad \xi = \frac{b^2 r_1^2}{a_N} = \frac{\alpha^2}{\eta^2}\,\frac{1 - \frac{1}{\phi_0^2}}{2\,\omega_0}$$

Ainsi la relation (IV-4) devient:

$$\omega_N' = \frac{\omega_N(r)}{\omega_0} = \frac{1 - \frac{1}{\phi^2}}{1 - \frac{1}{\phi_0^2}} \qquad \text{(IV-5)}$$

Et la relation (IV-3) est transformée en:

$$\omega' = \frac{\omega(r)}{\omega_0} = a' \frac{1-\frac{1}{\phi^2}}{1-\frac{1}{\phi_0^2}} + \frac{\sqrt{\xi}}{1-\frac{1}{\phi_0^2}}\left[\sqrt{\xi+\frac{4a'}{\phi^2}} - \sqrt{\xi+4a'}\right] + \frac{\xi}{1-\frac{1}{\phi_0^2}} \ln \frac{\phi^2\left[\sqrt{\xi+\frac{4a'}{\phi^2}} - \sqrt{\xi}\right]}{\sqrt{\xi+4a'} - \sqrt{\xi}} \qquad \text{(IV-6)}$$

On remarque que la grandeur adimensionnelle a' représente le rapport de la contrainte d'un fluide de loi de comportement (IV-1), à celle d'un fluide newtonien.

On introduit la grandeur adimensionnelle $\dot{\gamma}'$, rapport du taux de cisaillement d'un fluide de loi de comportement (IV-1) et celui d'un fluide newtonien:

$$\dot{\gamma}' = \frac{\dot{\gamma}}{\dot{\gamma}_N} = a' + \frac{\xi\phi^2}{2} - \frac{\sqrt{\xi}\phi}{2}\sqrt{\xi\phi^2+4a'} \qquad \text{(IV-7)}$$

IV.2.2. Ecoulement dans un tube de section circulaire

Pour un tel écoulement les équations de mouvement sont:

$$\boxed{\begin{array}{c}\sigma = \dfrac{r\,\Delta P}{2} \\ V(R) = 0\end{array}} \qquad \text{(IV-8)}$$

où ΔP est la chute de pression.

En résolvant ce système on obtient la vitesse V(r) en un point situé à la distance r de l'axe du tube, soit:

$$V(r) = \frac{a}{4}(R^2 - r^2) + \frac{b^2}{2}(R-r) - \frac{b}{6a}[g^3(R) - g^3(r)] \qquad \text{(IV-9)}$$

où on a posé

$$a = \frac{\Delta P}{\eta_p \eta}\,, \qquad b = \frac{\alpha}{\eta}\,, \qquad g(r) = \sqrt{b^2 + 2ar}$$

On en déduit l'expression du débit volumique Q_v:

$$Q_v = \frac{\pi a R^4}{8} + \frac{\pi b}{3}\left[\frac{bR^3}{2} - \frac{R^2 g^3(R)}{2a} + \frac{R g^5(R)}{5a^2} - \frac{g^7(R)}{35a^3} + \frac{b^7}{35a^3}\right] \qquad \text{(IV-10)}$$

Pour un fluide newtonien d'une viscosité $\eta\eta_p$, les relations (IV-9) et (IV-10) deviennent:

$$V_N(r) = \frac{\Delta P\,(R^2 - r^2)}{4\,\eta\,\eta_p} \qquad \text{(IV-11)}$$

et

$$Q_{vN} = \frac{\pi \Delta P \, R^4}{8 \eta \eta_p} \qquad \text{(IV-12)}$$

Les expressions ci-dessus, sont alors rendues adimensionnelles, en introduisant les grandeurs suivantes:

$$\phi = \frac{r}{R} \quad , \qquad \zeta = \frac{b^2}{a R} = \frac{\alpha^2 \eta_p}{\eta R \Delta P}$$

On obtient donc, en posant:

$$V_{Nmax} = \frac{\Delta P \, R^2}{4 \eta \eta_p}$$

pour le fluide newtonien:

$$V_N' = \frac{V_N(r)}{V_{Nmax}} = 1 - \left(\frac{r}{R}\right)^2 = 1 - \phi^2 \qquad \text{(IV-13)}$$

et pour le fluide de loi de comportement (IV-1):

$$V' = \frac{V(r)}{V_{Nmax}} = (1 - \phi^2) + 2\zeta(1 - \phi) - \frac{2}{3}\zeta^{\frac{1}{2}}[(\zeta + 2)^{\frac{3}{2}} - (\zeta + 2\phi)^{\frac{3}{2}}] \qquad \text{(IV-14)}$$

$$Q' = \frac{Q_v}{Q_{vN}} = 1 + \frac{4}{105}[2\zeta^4 + 35\zeta - \zeta^{\frac{1}{2}}(\zeta + 2)^{\frac{3}{2}}(2\zeta^2 - 6\zeta + 15)] \qquad \text{(IV-15)}$$

IV.3. Etude expérimentale

IV.3.1. Dispositifs expérimentaux

L'ensemble des mesures de viscosité sanguine a été réalisée à l'aide d'un viscosimètre de Couette Low Shear 30 (Contraves, Zürich, Suisse) pour des taux de cisaillement , compris entre 0,2 et 128 s^{-1}. La viscosité plasmatique a été mesurée à l'aide du viscosimètre capillaire VISCOMATIC (Amtec, Villeneuve-Loubet, France). Les mesures de l'agrégation érythrocytaire ont été effectuées avec l'Erythroagrégamètre (SEFAM, Nancy, France) [10].

Les échantillons étudiés sont prélevés dans des tubes contenant de l'EDTA comme anticoagulant. La température de mesure a toujours été de 37°C. Tous les tests ont été effectués dans un délai de 3 heures en maximum.

IV.3.2. Paramètres du modèle

Nous avons recueilli des résultats provenant de 48 donneurs sains, ainsi que ceux de malades avec des pathologies diverses.

A partir des viscosités obtenues, la méthode d'optimisation des moindre-carrés a été utilisée pour déterminer les paramètres du modèle.

Nous avons représenté sur la figure IV-1 les variations, en fonction de $\dot{\gamma}$, de la viscosité relative moyenne obtenue pour les prélèvements normaux dont l'hématocrite a été ajusté à 40%. On observe la bonne concordance des résultats expérimentaux avec la courbe théorique obtenue à l'aide de la relation (IV-1).

Sur la figure IV-2 nous avons représenté les évolutions des deux paramètres du modèle en fonction de l'hématocrite.

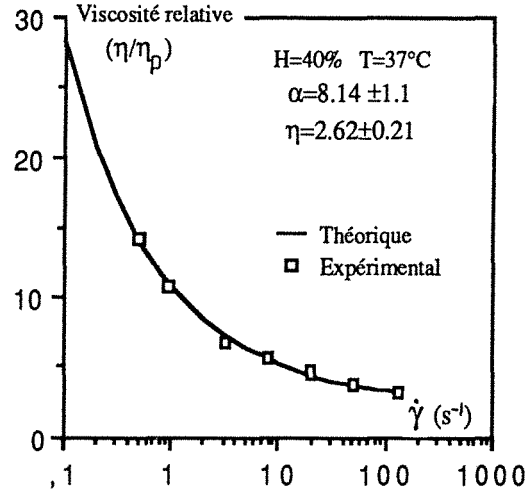


Figure IV-1 Viscosité relative expérimentale et courbe théorique donnée par la relation(I)(hématocrite ajusté à 40%).

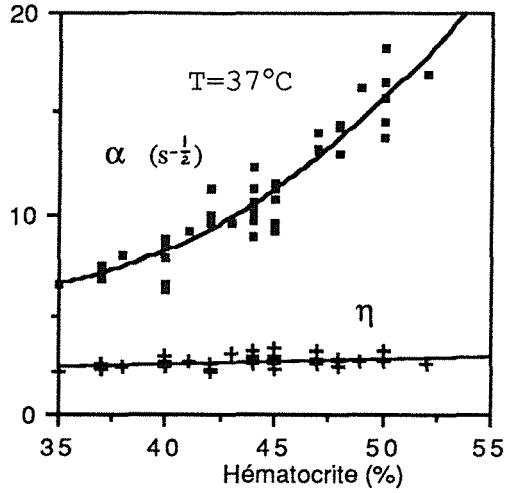


Figure IV-2 Variation des paramètres du modèle avec l'hématocrite: valeurs expérimentales obtenues sans modification de l'hématocrite du prélèvement.

A l'aide d'une méthode numérique de regression polynomiale nous avons obtenue la relation empirique suivante, liant le paramètre α et l'hématocrite H:

$$\alpha = 34.6 - 1.79H + 0.028H^2$$

En ce qui concerne le paramètre η représentant la valeur limite de viscosité relative pour $\dot{\gamma}$ élevé, les valeurs observées sont légèrement inférieures aux valeurs expérimentales. Il augmente, d'une manièrement moins sensible, avec l'hématocrite pour des hématocrites variant de 35% et 52%.

Nous avons observé également une forte dépendance du rapport α/η et de l'hématocrite (figure IV-3).

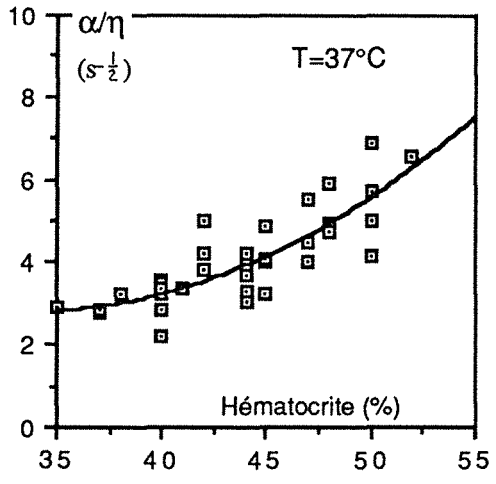


Figure IV-3 Variation de α/η en fonction de l'hématocrite.

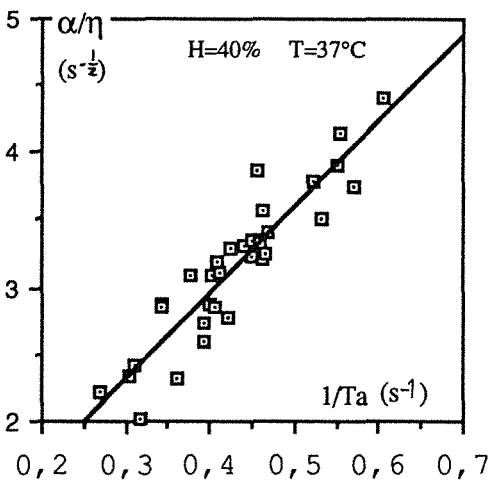


Figure IV-4 Variation de α/η en fonction de l'inverse du temps primaire d'agrégation mesuré avec l'Erythroagrégamètre.

Dans le tableau IV-1, il est donné, pour l'ensemble des sangs sains et pathologiques dont l'hématocrite a été ajusté à 40%, les valeurs moyennes des paramètres α et η ainsi que leurs rapports. Ces grandeurs influencent grandement les écoulements. On remarque

que dans tous les groupes pathologiques les valeurs moyennes de α sont plus élevées que la valeur normale.

On remarque également que α et α/η sont fortement dépendants du temps d'agrégation obtenu à l'aide de l'érythroagrégamètre(Figure IV-4)[11]. On obtient ainsi par regression linéaire la relation suivante:

$$\frac{\alpha}{\eta} = 0.339 + \frac{6.40}{T_a}$$

Tableau IV-1 Valeurs moyennes des paramètres du modèle pour des sangs témoins et des sangs pathologiques(H=40%, T=37°C)

Echantillon	α ($s^{-1/2}$)	η	α/η ($s^{-1/2}$)
Témoins	8.14	2.62	3.11
Diabètiques	8.99	2.27	3.96
Insuffisance rénale	9.21	2.30	4.00
Polyglobulies	10.3	2.21	4.66

Ces résultats expérimentaux nous montrent la bonne cohérance des viscosités du sang avec la courbe obtenue à l'aide de la relation(IV-1) proposée pour la loi de comportement sanguine. Les paramètres de cette relation sont bien corrélés avec l'hématocrite et le temps d'agrégation érythrocytaire. Les sangs pathologiques étudiés présentent des altérations de ces deux paramètres. Ceci pourrait conduire éventuellemnt une caratérisation de ces pathologies par des grandeurs rhéologiques.

IV.4. Etude numérique-Incidence sur des écoulements de Couette et de Poiseuille.

IV.4.1. Ecoulement entre deux cylindres coaxiaux

Si nous considérons la relation (IV-6), pour des valeurs de ξ fixées, la figure IV-5 donne les profils de vitesses en fonction de ϕ.

On constate que les profils sont très proches de celui d'un fluide newtonien(ξ=0), quelque soit la valeur de ξ(de 1 à 1000,Figure IV-5). Par contre, le rapport des taux de cisaillement des deux fluides considérés n'est pas toujours égale à 1, comme le montre la figure IV-6. On remarque que ce rapport est inférieur à 1 au niveau du cylindre extérieur et supérieur à 1 au niveau du cylindre intérieur.

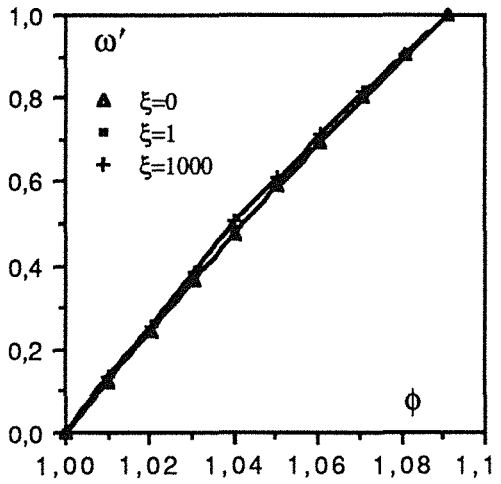


Figure IV-5 Profils des vitesses adimensionnelles pour différentes valeurs de ξ.

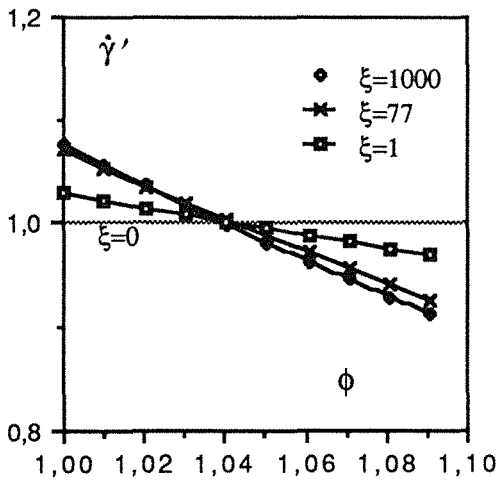


Figure IV-6 Modification de taux de cisaillement dans l'entrefer pour différentes valeurs de ξ.

Nous avons aussi étudié les variations de a', rapport de la contrainte d'un fluide de comportement(IV-1) sur la contrainte d'un fluide newtonien, en fonction de ξ. Le coefficient a' augmente rapidement avec ξ(Figure IV-7). On en déduit que plus la vitesse est petite plus a' est grand. De même, plus le rapport α/η est grand plus a' l'est. Autrement dit plus ω_0 est petite ou plus α/η est grand, plus le caractère non-linéaire du fluide est prépondérant.

Ces résultats mettent en évidence, le fait que dans un écoulement de Couette, le profil des vitesses, pour un fluide non-newtonien, dont la loi de comportement est de type (IV-1), est très proche de celui d'un fluide newtonien. Cependant, la contrainte varie suivant le fluide.

Application à l'écoulement du sang

Pour une géométrie donnée et une vitesse imposée, on peut déterminer le paramètre ξ. Nous avons considéré les valeurs géométriques de notre dispositif expérimental:

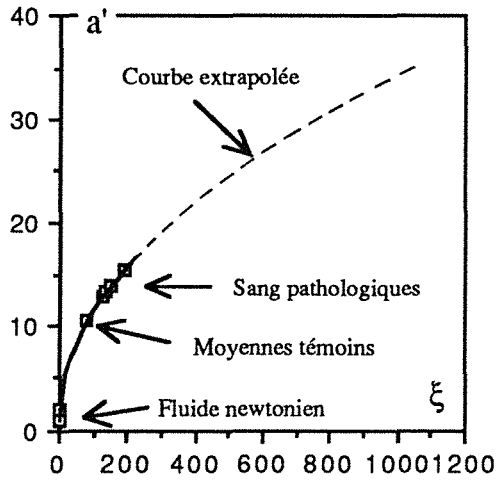


Figure IV-7 Variation du rapport des contraintes a' en fonction de ξ.

r_1=11	mm
r_2=12	mm
ω_0=0.01	rad/s

Ce qui correspond, pour un fluide newtonien, à un taux de cisaillement sur le sylindre intérieur, $\dot{\gamma}_p=0.125s^{-1}$ et un coefficient $a_N=0.15cm^2/s$.

Pour les valeurs ci-dessus, nous avons calculé les valeurs de ξ, pour tous les sangs étudiés. Elles sont consignées dans le tableau IV-3.

Tableau IV-3 Comparaison des grandeurs adimentionnelles de sangs sains et pathologiques.

Paramètre	Témoins	Diabètiques	Insuffusance rénale	Polyglobulies
ξ	77,2	125,2	127,8	173,4
a'	10,16	12,67	12,78	14,72

Comme les sangs pathologiques étudiés présentent tous des valeurs du rapport α/η plus élevées que le sang normal, ils ont des valeurs de ξ et de a' toujours plus grandes. Ceci traduit le fait que les sangs pathologiques présentent des viscosités apparentes obtenues avec un viscosimètre de Couette, plus élevées que le sang normal.

IV.4.2. Ecoulement dans un tube de section circulaire (Ecoulement de Poiseuille)

Dans ce cas, le profil de vitesse d'un fluide répondant à la relation de comportement(IV-1) n'est plus proche de celui d'un fluide newtonien. Le taux de cisaillement varie toujours de zéro(pour ϕ=0) à une valeur maximale(pour ϕ=1). Pour celui-là, il existe une zone de faible taux de cisaillement autour de l'axe d'écoulement où le phénomène non-newtonien se manifeste le plus. Il est donné sur la figure IV-8 les profils de vitesse adimentionnelle

(relation(IV-14)) pour différentes valeurs du paramètre adimentionnel ζ (ζ=0 correspondant à un fluide newtonien). On constate que les profils s'applatissent rapidement lorsque ζ augmente, et cela conduit à une baisse du débit volumique(Figure IV-9).

On en déduit que plus le rayon ou la pression sont faibles, plus les profils sont applatis, et plus Q'_V diminue. De même, plus le rapport α^2/η est grand, moins Q'_V l'est.

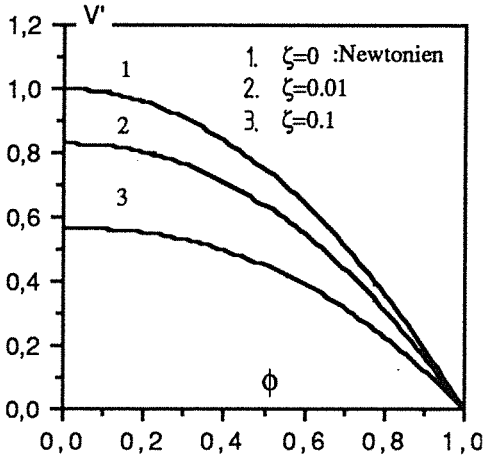


Figure IV-8 Profils théoriques des vitesses adimentionnelles pour différentes valeurs de ζ (R et ΔP constantes).

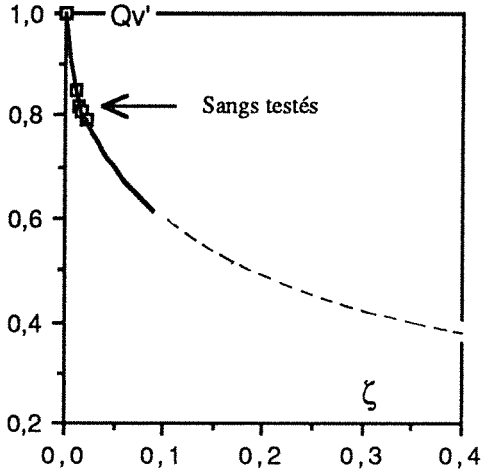


Figure IV-9 Débit volumique relatif par rapport à un fluide newtonien en fonction de ζ.

Application à l'écoulement du sang

Pour un rayon R=0.15 cm et une chute de pression ΔP=0.15 mmHg/cm correspondant à l'écoulement dans un artère mésentérique[12], les valeurs du paramètre adimentionnel ζ et les débits relatifs sont présentées dans le tableau IV-4.

Tableau IV-4 Valeurs du paramètre adimentionnel ζ et les débits des sangs.

Paramètre	Témoin	Diabètique	Insuffusance rénale	Polyglobulie
ζ	0,0107	0,0146	0,0155	0,0205
Qv'	0,85	0,82	0,81	0,79

Les débits volumiques pour les sangs pathologiques sont tous plus petits que celui des sangs témoins par les mêmes conditions géométrique et hydraudynamique.

IV.5. Conclusion

Il est proposé une nouvelle relation à deux paramètres pour approcher la loi de comportement du sang. La bonne concordance entre les viscosités expérimentales du sang et les valeurs théoriques obtenues à l'aide de cette relation est à noter. Les paramètres sont corrélés avec l'hématocrite et le temps d'agrégation . Des sangs pathologiques peuvent être caractérisés par ces paramètres rhéologiques bien qu'il est souhaitable d'étendre cette étude à d'autres pathologies en particulier à des sangs dont les hématies ont des propriétés rhéologiques modifiées.

Dans un écoulement de Couette, le profil des vitesses d'un fluide de la loi de comportement proposée, est très proche de celui d'un fluide newtonien, ainsi que le taux de cisaillement. Cependant la contrainte est variable selon le fluide.

Dans un écoulement de Poiseuille, le profil des vitesses se modifie considérablement suivant les paramètres du modèle. En particulier, le débit est très sensibles aux paramètres de la relation proposée surtout au petit rayon et à la petite chute de pression.

Référence

[1] **N. Casson**
A flow equation for pigment-oil suspensions of the printing-ink type. in: Rheology of disperse System. ed. Mill, C.C., 84-104, Pergamon Press, (Oxford-New York) 1959.

[2] **E.W. Merrill; W.G. Margetts; G.R. Cokelet; E.R Gilliland**
The Casson equation and rheology of blood near shear zero. in: Proceedings Fourth International Congress on Rheology, Part 4, ed. A.L. Copley, 135-143, (New York) 1965.

[3] **J.F. Stoltz; A. Larcan**
An investigation of the flow rate curves of a Casson fluid. Application to blood. in: J. Colloid and Interface Sci., 30, 574, 1969.

[4] **Copley A.L.**
Opening address: On the validity of classical fluid mechanics in biorheology. in: Symposium on Biorheology. A.L. Copley (Ed.), New York: Interscience Publishers, John Wiley and Sons, 3-10, 1965.

[5] **Benis A.M.**
Rotational viscometry by torque relaxation at low shear-rates with application to biological systems. in: Biorheology, 4, p33, 1967.

[6] **S.E. Charm; G.S. Kurland**
Blood flow and microcirculation. Wiley. (New York) 1974.

[7] **D. Quémada; R. Droz**
Blood viscoelasticity and thixotropy from stress formation and relaxation measurements: a unified model. in: Biorheology. 20, 635-654. 1983.

[8] **X. Wang; G. Maurice; M. Lucius; J.F. Stoltz**
Etude comparative de modèles rhéologiques applicables au sang: Influence des paramètres et approximation du taux de cisaillement dans un viscosimètre. in: Innovation et Technologie en Biologie et Médecine. 10, 367-382, 1989.

[9] **P. Germain**
Cours de Mécanique des milieux continus. Masson, (Paris) 1962.

[10] **M. Donner; P. Mills; J.F. Stoltz**
Influence des protéines plasmatiques sur l'agrégation érythrocytaire. in: Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire. 2, 3-9, E.M. Int. (Paris), 1988.

[11] **X. Wang; G. Maurice; M. Lucius; F. Schooneman; J.F. Stoltz**
Utilisation de la méthode d'analyse en composantes principales pour l'étude des paramètres rhéologiques du sang(Etude préliminaire). (Voir dans cet ouvrage).

[12] **L. Dintenfass**
Blood Viscosity. Hyperviscosity & Hyperviscosaemia. MTP Press limited Lancaster, (England) p114, 1985.

CHAPITRE V

*Article accepté pour paraître dans "**Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire**", Actes du 7e Congrès international de Biorhéologie.*

UTILISATION DE LA METHODE D'ANALYSE EN COMPOSANTES PRINCIPALES POUR L'ETUDE DES PARAMETRES RHEOLOGIQUES DU SANG (ETUDE PRELIMINAIRE)

RESUME

Les auteurs étudient la viscosité sanguine et les paramètres d'agrégation érythrocytaire en appliquant l'analyse en composantes principales. Les expériences ont été effectuées

- soit avec des sangs normaux provenant de donneurs sains, pour l'hématocrite ajusté à 40%,
- soit avec des suspensions des globules rouges dans du plasma dont le contenu a été modifié par addition de fibrinogène, immunoglobuline ou albumine.

Les paramètres suivants ont été étudiés:

. viscosité sanguine avec un viscosimètre Couette (Low Shear 30, Contraves, Suisse) pour taux de cisaillement de 0.2 à 128 s^{-1} ;
. viscosité plasmatique avec un viscosimètre capillaire(Fica, Villeneuve-Loubet, France);
. agrégation photométrique (Myrenne agrégamètre, Aix de Chapelle, RFA);
. agrégation mesurée par la rétrodiffusion du laser (Erythroagrégamètre, SEFAM, Nancy, France).

En parallèle avec les mesures rhéologiques, des essais sur l'immunoglobuline, l'albumine et le fibrinogène ont aussi été effectués. Les résultats expérimentaux mettent en évidence, d'une part la forte corrélation entre la viscosité à faible taux de ciaillement et les paramètres d'agrégation, et d'autre part une influence importante de fibrinogène et d'immunoglobuline sur les paramètres d'agrégation (temps d'agrégation et seuil de disssociation).

Les auteurs discutent les résultats et examinent la valeur de l'application de l'analyse en composantes principales pour la charactérisation de sangs pathologiques.

V.1. Introduction

Etant donnée la complexité de sa constitution, l'étude du comportement rhéologique sanguin est très difficile car un grand nombre de paramètres interviennent dans la compréhension de l'agrégation des globules rouges et des propriétés rhéologiques du sang total[1]. Outre l'hématocrite qui est essentiel pour toute étude hémorhéologique, on trouve, parmi les paramètres principaux, le fibrinogène, l'albumine et les immunoglobulines qui ont tous des influences sur l'agrégation érythrocytaire et les propriétés rhéologiques globales. Il est donc nécessaire d'étudier les corrélations entre ces paramètres et leur rôle relatif. C'est dans ce but que nous avons essayé d'appliquer la méthode statistique d'analyse en composantes principales qui permet de visualiser les corrélations entre les variables et entre les observations sous une présentation graphique.

V.2. Méthode d'analyse en composantes principales

L'analyse en composantes principales permet d'obtenir une vision descriptive, le plus souvent sous forme graphique, d'un ensemble de n observations effectuées sur p variables numériques continues[2].

A partir de la matrice "observation-variables" notée **X** dont x_{ij} est la valeur de la $j^{ième}$ variable de la $i^{ième}$ observation. Le problème qui se pose est de passer à une matrice **Y** (n lignes et q colonnes, q<p): observations-nouvelles variables, en ne gardant le nombre minimum de variables nécessaire pour décrire les observations, tout en perdant le moins possible d'information.

Supposons qu'il existe un vecteur-colonne $\mathbf{u_1}$ à n composantes, et un vecteur-colonne $\mathbf{v_1}$ à p composantes tels que $\mathbf{X} = \mathbf{u_1} \otimes \mathbf{v_1}^T$. On aura alors reconstituer les np valeurs de **X** avec n+p valeurs seulement. En pratique, il est extrêment improbable de pouvoir obtenir une décomposition aussi simple. On cherchera une approximation de rang q pour **X** tels que

$$\mathbf{X} = \mathbf{u_1} \otimes \mathbf{v_1}^T + \mathbf{u_2} \otimes \mathbf{v_2}^T + ... + \mathbf{u_q} \otimes \mathbf{v_q}^T + \mathbf{E} \qquad \text{(V-1)}$$

où E est une matrice(n,p) résiduelle dont les termes sont suffisament petits.

Il a été montré que les nouveaux axes($\mathbf{u_1}$, $\mathbf{u_2}$, ...$\mathbf{u_q}$) correspondent aux vecteurs propres de la matrice $\mathbf{X} \otimes \mathbf{X}^T$ et que chaque valeur propre est la somme des carrés des projections des n points (n vecteurs à partir de l'origine) sur l'axe correspondant.

Généralement un repère formé par les q premiers axes factoriels permettra de reconstituer les positions des points avec une "bonne précision" si la somme des ces q premières valeurs propres représente une propotion notable de la trace de $\mathbf{X} \otimes \mathbf{X}^T$,

$$\text{trace}\,(\mathbf{X} \otimes \mathbf{X}^T) = \sum_{i=1}^{p} \lambda_i \qquad \text{(V-2)}$$

et donc la qualité globale de la reconstitution peut être mesurée par la quantité:

$$\tau_q = \frac{\sum_{i=1}^{q} \lambda_i}{\sum_{i=1}^{p} \lambda_i} \qquad \text{(V-3)}$$

où λ_i est la i^e valeur propre. On appelle τ_q taux d'inertie ou le pourcentage expliqué.

La matrice de départ $\mathbf{R}(r_{ij})$ est dissimétrique. Les variables peuvent être très hétérogènes quant à leurs moyennes, les échelles de mesure peuvent être différentes et la comparaison des mesures de deux variables n'a plus grand sens. Donc on effectue souvent des transformations préalables sur la matrice de départ **R**. Dans notre cas, il s'agit de l'analyse en composantes principales, nous analyserons la matrice

$$x_{ij} = \frac{(r_{ij} - r_j)}{s_j \sqrt{n}} \qquad \text{(V-4)}$$

avec r_j la valeur moyenne et s_j l'écart-type empirique de la $j^{ième}$ variable. La matrice à diagonaliser $\mathbf{X} \otimes \mathbf{X}^T$ est alors la matrice des corrélations expérimentales des variables[3],[4],[5],[6].

V.3. Méthode expérimentale

V.3.1. Préparation d'échantillons

Les échantillons sont prélevés par ponction veineuse chez des adultes sains volontaires au Centre Régional de Transfusion sanguine de Nancy. On utilise l'EDTA comme anticoagulant. L'hématocrite est contrôlé et ajusté à 40% par addition ou soustraction de plasma. Le plasma est obtenu par centrifugation (3000 tours/mn.).

Pour modifier le taux d'albumine des échantillons, nous avons utilisé de l'albumine en solution (200g/l) préparée par précipitation à l'alcool. La concentration d'albumine est augmentée de 10 g/l ou 20 g/l. Un volume de plasma égal à celui de l'albumine est soustrait pour maintenir l'hématocrite constant. Un même protocole a été utilisé pour modifier les concentrations du fibrinogène(+3 g/l et +8 g/l) et des immunoglobulines (7 g/l et 15 g/l).

V.3.2. Détermination des paramètres biochimiques et rhéologiques.

Nous avons classé en trois groupes les différents paramètres étudiés: paramètres de l'agrégation érythrocytaire, paramètres rhéologiques et paramètres biochimiques(Tableau V-1). Les paramètres biochimiques ont été déterminés au laboratoire de chimie hématologique du CRTS selon les méthodes de routine classiques. Les paramètres d'agrégation ont été obtenus avec l'agrégamètre photométrique Myrenne(Aix la chapelle, RFA) qui donne un indice d'agrégation (Im) et avec l'érythroagrégamètre (SEFAM, Nancy) basé sur la rétrodiffusion laser qui donne différents paramètres d'agrégation(temps caractéristiques d'agrégation et seuils de dissociation)[7]. Les paramètres rhéologiques globaux ont été mesurés à l'aide de deux dispositifs: un viscosimètre capillaire (AMTEC, Villeneuve-Loubet, France) pour la viscosité plasmatique et un viscosimètre de Couette Low Shear 30 (Contraves, Zürich, Suisse) pour la viscosité apparente du sang total à différents taux de cisaillement.

Les mesures sont faites pour tous les échantillons normaux avec l'hématocrite vrai et hématocrite ajusté à 40%. La température des mesures a toujours été de 37°C et tous les tests ont été éffectués dans un délai de 3 heures au maximum après le prélèvement.

Tableau 1 *Groupes de paramètres étudiés.*

Agrégation des hématies	Paramètres viscosimétriques	Biochimique
Im: indice photométrique Myrenne	η_p: viscosité du plasma	H: hématocrite
	η_a1: viscosité apparente à $\dot{\gamma}$=128 s^{-1}	Fib: fibrinogène
Erythroagrégamètre	η_a2: viscosité apparente à $\dot{\gamma}$=0,5 s^{-1}	Pro: protéine totale
Ta: temps primaire d'agrégation		Alb: albumine
Ia: indice à 10 s.	Paramètres théoriques	α_1: protéine α_1
Sdp: seuil de dissociation partielle	α: paramètre du modèle	α_2: protéine α_2
Sdt: seuil de dissociation totale	η: paramètre du modèle	β: protéine β
Tf : temps final d'agrégation		IgG: Immunoglobuline

A partir de la viscosité apparente on calcule la viscosité relative $\eta_r=\eta_a/\eta_p$.

Par ailleur, une relation à deux paramètres de type Sisko a été utilisée pour représenter la loi de comportement du sang[8]:

$$\sigma = \eta_p(\eta\,\dot{\gamma} + \alpha\,\dot{\gamma}^{\frac{1}{2}})$$

où η est la viscosité relative quand $\dot{\gamma}$ tend vers l'infinie et α un paramètre de structure.

Une fois obtenues les viscosités relatives pour différents taux de cisaillement, on calcule les valeurs de α et η par la méthode d'optimisation des moindres-carrés.

V.4. Résultats

L'étude a porté sur 48 prélèvements de donneurs sains et sur des prélèvements de malades avec différentes pathologies précisées.

V.4.1. Valeurs moyennes

Le tableau V-2 donne les valeurs moyennes des paramètres biochimiques des témoins.

Tableau V-2 Valeurs moyennes des paramètres biochimiques des sujets témoins(n=48).

Paramètres		moyen	écart-type
H	(%)	43,6	4,1
Fib	(g/l)	2,7	0,6
Prot	(g/l)	70,4	4,6
Alb	(g/l)	46,4	3,6
α_1	(g/l)	1,8	0,3
α_2	(g/l)	5.2	1,0
β	(g/l)	7,5	1,0
IgG	(g/l)	10,9	2,5

En ce qui concerne les paramètres de l'agrégation érythrocytaire et les paramètres rhéologiques du sang total, les valeurs moyennes pour un hématocrite ajusté à 40% sont données dans le tableau V-3.

Tableau V-3 Valeurs moyennes des paramètres d'agrégation érythrocytaire et des paramètres rhéologiques du sang total pour les sujets témoins. (n=48, Hématocrite=40%, T=37°C)

Paramètres		moyen	écart-type
Im		15,6	3,2
Ta	(s)	2,41	0,47
Ia		28,5	4,2
Sdp	(s^{-1})	54,8	9,4
Sdt	(s^{-1})	133,8	35
Tf	(s)	29,7	5,7
η_p	(cst)	1,22	0,05
η_r	(128 s^{-1})	3,3	0,2
η_r	(0,5 s^{-1})	14,2	1,4
α	($s^{-1/2}$)	8,18	1,1
η		2,62	0,21

V.4.2. Corrélation entre les paramètres

V.4.2.1. Influence de l'hématocrite

Les corrélations entre les paramètres sont étudiées par l'analyse en composantes principales. Dans un premier temps, nous n'avons pris en considération que les résultats obtenus pour l'hématocrite vrai. Le tableau des résultats se compose de 16 variables (H0, Pro, Alb, Fib, IgG, Im, Ta, Ia, Sdp, Sdt, Tf, η_p, η_r1, η_r2, α, η). Parmi les variables, il y a 5 indices biochimiques, 6 paramètres d'agrégation et 5 paramètres rheologiques.

La figure V-1 représente les projections des variables sur le premier plan des axes correspondant aux deux premières valeurs propres(taux d'inertie total 64,7%). Elle donne une image des corrélations existant entre les paramètres. En particulier:

-corrélations entre l'hématocrite H et les viscosités relatives, les paramètres α et η du modèle;
-corrélations entre les indices d'agrégation Ia, Sdp, Sdt, Im;
-corrélations entre les temps d'agrégation Ta et Tf;
-corrélations entre la viscosité plasmatique η_p et les taux des protéines.

Ensuite, d'une façon contraire, l'augmentation de l'hématocrite conduit à la diminution des indices d'agrégation, car ces indices sont très éloignés de l'hématocrite.

Enfin, la figure V-1 montre les représentations des nouveaux axes par les projections des variables: sur l'axe 1, nous trouvons des valeurs de projection positives et importantes pour les indices d'agrégation (Im, Ia, Sdp, Sdt) mais des valeurs négatives pour l'hématocrite(H), les viscosités relatives(η_r1, η_r2), les temps d'agrégation(Ta, Tf) et les paramètres du modèle α et η. Cela traduit le fait que si une observation a une grande projection sur cet axe, elle doit avoir certainement de grandes valeurs pour les indices d'agrégation, et de petites valeurs pour l'hématocrite, les temps d'agrégation et les paramètres du modèle. Donc le sens positif de l'axe 1 représente les indices d'agrégation et le sens négatif représente plutôt l'hématocrite et les viscosités.

De même, le sens positif de l'axe 2 représente plutot les temps d'agrégation, et celui négatif,la viscosité du plasma(η_p), les protéines(Alb, Pro), l'hématocrite et les viscosités.

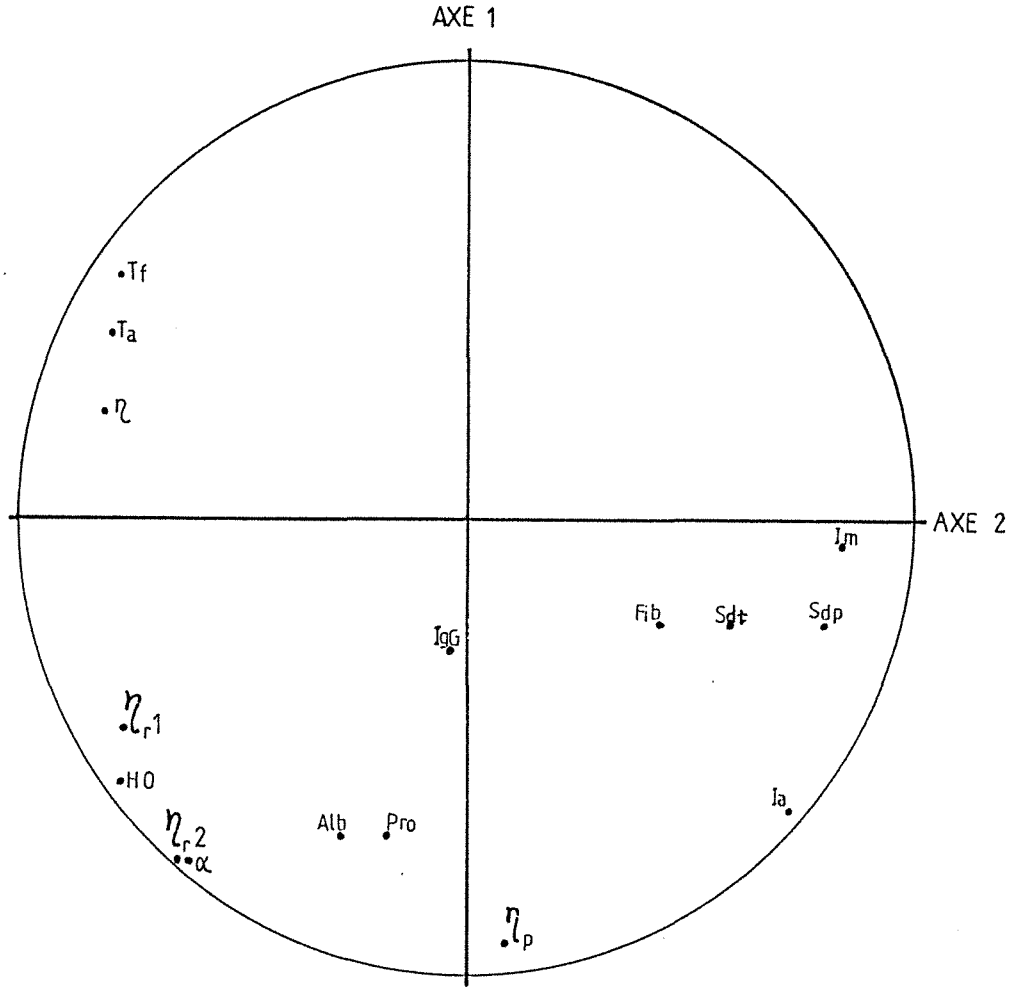


Figure V-1 Projections des variables sur les nouveaux axes principaux: 1er essais de l'analyse en composantes principales, pour des sangs témoins à hématocrites vrais.

A partir de données expérimentales on a tracé les courbes des variables corrélées et déterminer les relations quantitatives.

Nous présentons les viscosités relatives pour différents taux de cisaillement en fonction de l'hématocrite dans la figure V-2(a et b) . On signale particulièrement que les résultats ont été obtenus sans modification d'hématocrite (sans centrifugation d'échantillon).

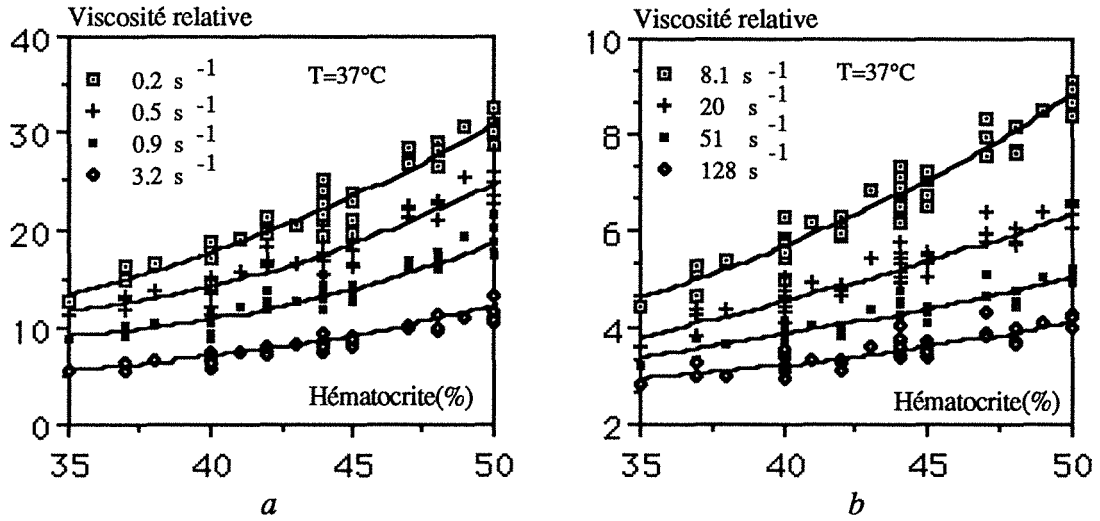


Figure V-2 Viscosité relative du sang en fonction de l'hématocrite pour différents taux de cisaillement.

On constate également des corrélations entre certains paramètres calculés avec l'Erythroagrégamètre(Figure V-3).

La figure V-4 représente les variations de l'indice photométrique Myrenne pour les hématocrites élevés. On constate que l'agrégation des globules rouges diminue avec l'hématocrite.

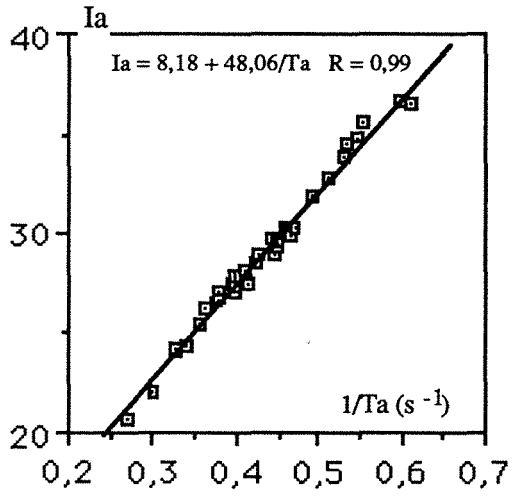


Figure V-3 Variation de l'indice d'agrégation à 10 secondes en fonction de l'inverse du temps d'agrégation.

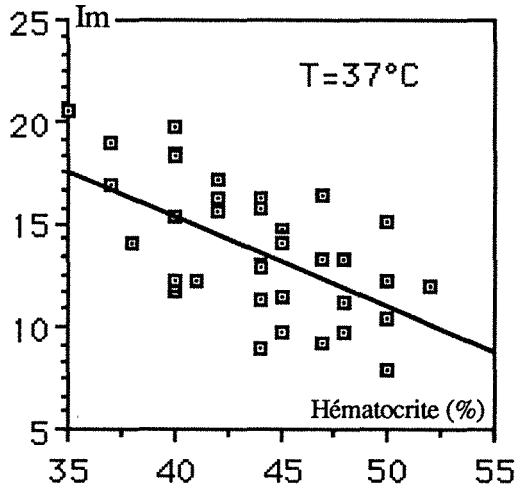


Figure V-4 Influence de l'hématocrite sur l'indice d'agrégation. On constate sur cette figure la plus grande dispersion des résultats expérimentaux obtenus avec l'agrégamètre photométrique.

Dans un deuxième temps on fait étudier les corrélations des observations en consultant les projections de celles-ci sur le plan des nouveaux axes.

Comme tous les échantillons proviennent des sujets témoins, ils se groupent au tour de l'origine du plan sauf ceux qui présentent d'altérations de certains paramètres. Prenons le prélèvement 35, par exemple, qui se situe à l'extrême droite de l'axe 1(Figure V-5), cela signifie qu'il a des indices d'agrégation élevés mais des faibles valeurs de l'hématocrite, la viscosité relative et le paramètre de structure α. Alors que le prélèvement 27, situé à l'extrême gauche de cet même axe, possède des valeurs tout à fait contraires.

Sur l'axe 2, le prélèvement 32 se trouve tout en bas de la graphique qui correspond aux valeurs élevées de la viscosité plasmatique, des protéines et de l'albumine. On trouve le cas contraire le prélèvement 37.

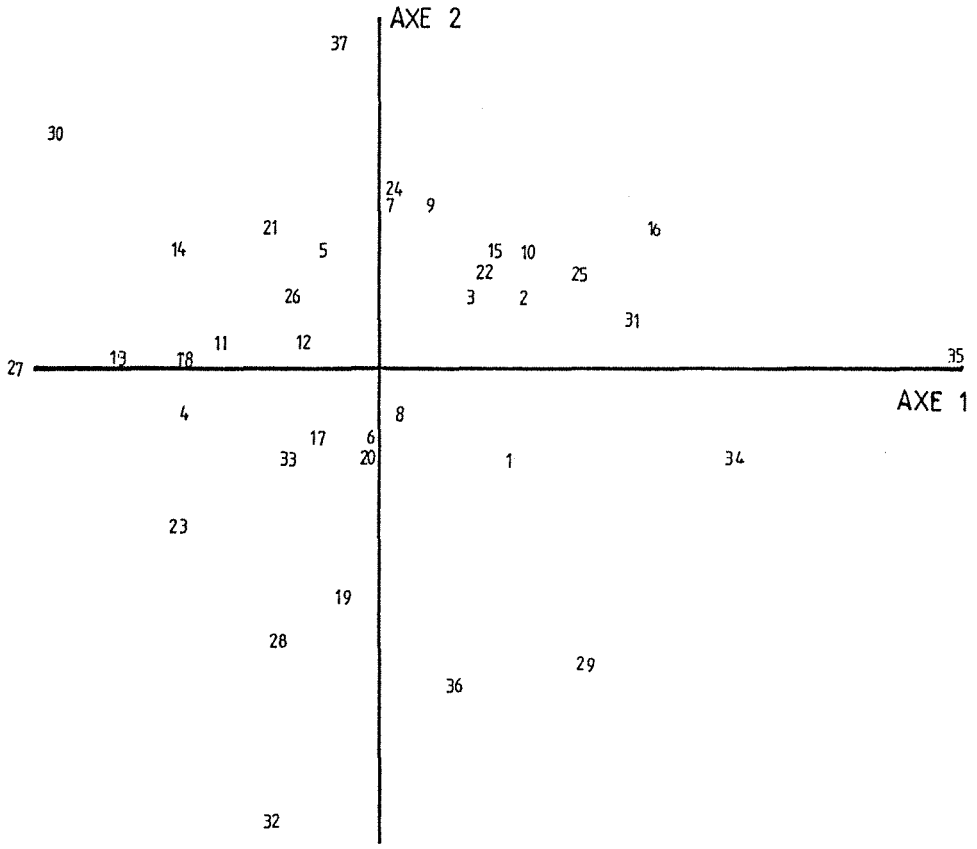


Figure V-5 Projections des observations sur le plan des nouveaux axes: sangs témoins à hématocrites vrais.

V.4.2.2. Influence de l'agrégation érythrocytaire

Etant donné le rôle fondamental de l'hématocrite, il faut éliminer son influence pour étudier les corrélations entre les autres paramètres. Nous avons donc réalisé une analyse avec les résultats obtenus, avec les sangs sains, pour un hématocrite ajusté à 40%. On obtient un tableau avec 13 variables(Alb, Fib, IgG, Im, Ta, Sdp, Sdt, Tf, η_p, η_r1, η_r2, α, η).

Comme précédemment, on calcule les deux premières valeurs propres. Le taux d'inertie total par celles-ci atteint 63.6% (45,6% pour la première et 18% pour la deuxième).

Nous présentons les projections des variables sur le premier plan des nouveaux axes sur la figure V-6. On peut alors penser à des corrélations entre Im, Sdp, Sdt, Fib, η_r2, α, 1/Ta et 1/Tf. On constate également que le sens positif de l'axe 1 représente les temps d'agrégation et η, et que le sens négatif représente Im, Sdp, Sdt, η_r2, η_p, et α. En plus, le sens positif de l'axe 2 représente η_r1 et celui négatif, IgG et η_p.

A partir de ces constatations, nous avons tracé les courbes des paramètres corrélés afin d'étudier les relations quantitatives.

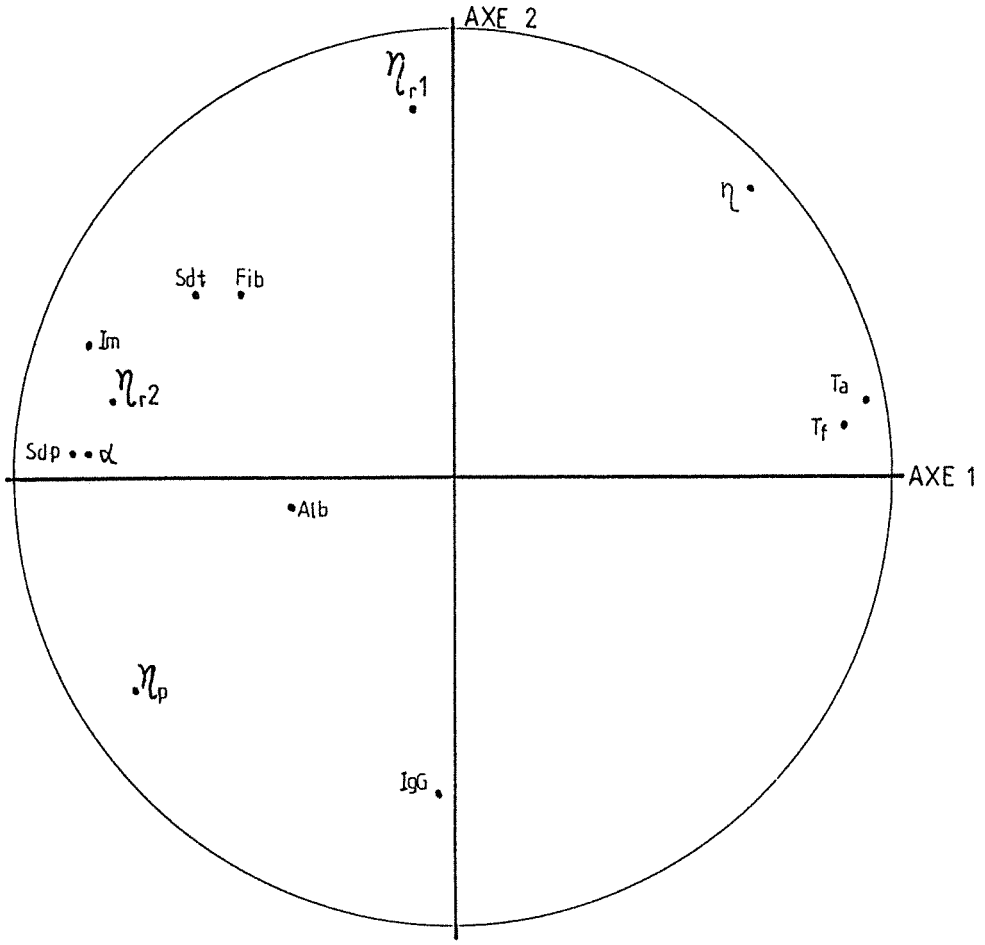


Figure V-6 Projections des paramètres sur le plan des nouveaux axes: 2e essais de l'analyse en composantes principales, pour des sangs témoins avec un hématocrite ajusté à 40%.

Sur la figure V-7 est représentée la relation entre la viscosité relative et le taux de cisaillement(0,5 s^{-1}) en fonction de l'inverse du temps d'agrégation donné par l'Erythroagrégamètre. De même, le paramètre de structure α en fonction de 1/Ta est donné sur la figure V-8.

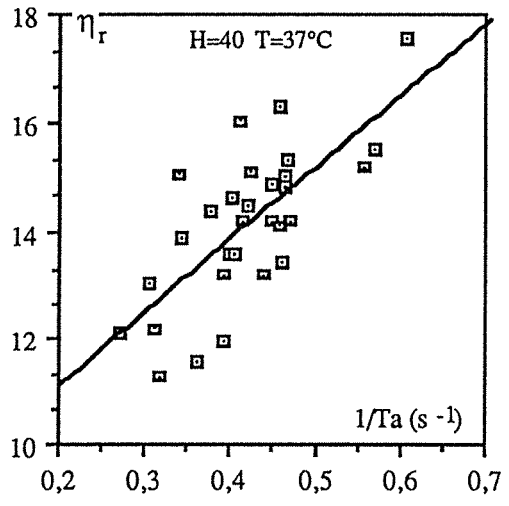


Figure V-7 Viscosité relative au faible taux de cisaillement ($\dot{\gamma}$=0,5 s^{-1}) en fonction de l'inverse du temps d'agrégation.

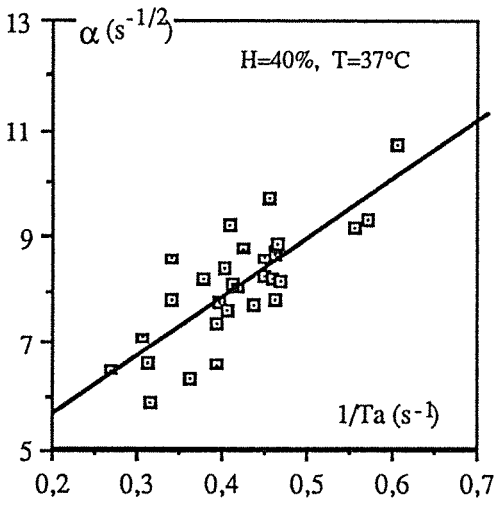


Figure V-8 Paramètre de structure α en fonction de l'inverse du temps d'agrégation.

Il existe également une très bonne corrélation entre les deux temps d'agrégation obtenus avec l'Erythroagrégamètre pour les sangs témoins. Enfin une relation entre l'indice d'agrégation photométrique Myrenne et le seuil de dissociation partielle a été observée(Figure V-9).

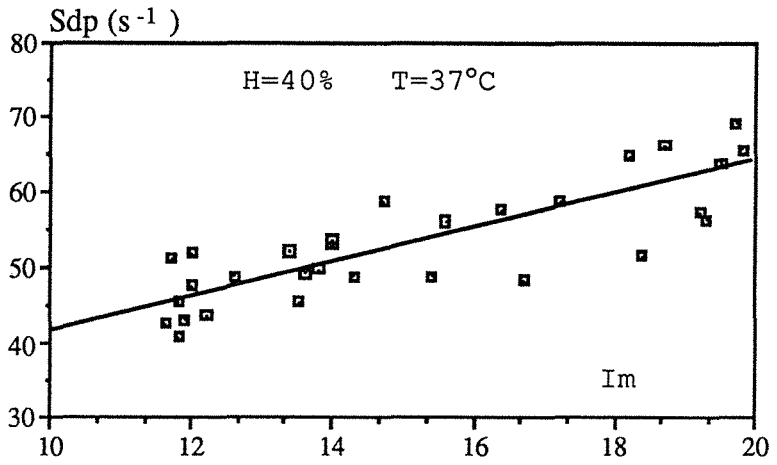


Figure V-9 Corrélation entre l'indice d'agrégation photométrique Myrenne et le seuil de dissociation partielle(Sdp) déterminé avec l'Erythroagrégamètre.

Quant aux autres variables signalées ci-dessus, les tendances de corrélation existent mais les dispersions sont grandes.

V.4.2.3 Etude de sangs pathologiques

Nous continuons l'analyse en composantes principales en espérant de distinguer les sangs pathologiques sur le plan des nouveaux axes. En fonction des résultats précédents nous avons choisi 10 paramètres significatifs(Im, Ta, Tf, Sdp, Sdt, η_p, η_r1, η_r2, α, η) et ainsi reconstruit un tableau de base.

Quant aux sangs pathologiques, on dispose de 7 patients atteints d'une maladie de Kalher, 5 patients diabètiques, 6 patients avec insuffisance rénale et 5 patients polyglobuliques après érythaphérèse. Nous avons encore ajouté les valeurs moyennes de 6 suspensions des globules rouges dans des plasmas dont les taux de certains protéines ont été modifiés. Ces observations ont été traitées comme des observations supplémentaires.

Pour la base de données des sujets témoins, les corrélations entre les paramètres ont été démontrées dans les paragraphes précédentes. Ce qui est particulèrement intéressant, est de regarder les projections d'observations sur les nouveaux axes principaux(Figure V-10).

On constate alors que tous les échantillons normaux *se serrent* au tour de l'origine alors que les sangs pathologiques se trouvent presque tous dehors de ce groupe.

Il est très clair que tous les sangs atteints de maladie de Kalher(S1-S7) sont bien éloignés de l'origine et bien groupés, cractérisés par d'importantes projections négatives sur l'axe 1 et, en même temps, sur l'axe 2.

Les prélèvements de polyglobulie (S19-S23) sont groupés et assez éloignés de l'origine, caractérisés par les grandes projections négatives sur l'axe 1 sauf le S19 et le S23 qui se trouvent au milieu du groupe sain.

Les sangs atteints d'insufisance rénale(S13-S18) sont aussi bien groupés et se trouvent entre le groupe des malades polyglobuliques et le groupe des sangs témoins. Ils ont tous des projections négatives sur l'axe 1.

Les diabètiques(S8-S12) sont en dehors du groupe sain mais assez dispersés pour un groupage. Il est donc difficile de caractériser ces patients par les seuls paramètres étudiés traduisant le caractère multi-paramétrique de ce syndrome d'hyperviscosité.

Quant aux suspensions des globules rouges, on constate que celles dans des solutions d'albumine(S24, +10g/l; S25, +20g/l) et celles dans des solutions d'immunoglobuline

(S28, +7g/l; S29, +15g/l) se situent au bord du groupe sain. Pourtant la suspension dans du fibrinogène S27(+8 g/l) est loin dehors du groupe sain qui a un même ordre de projection sur l'axe 1 que les sangs des patients d'insuffisance rénale.

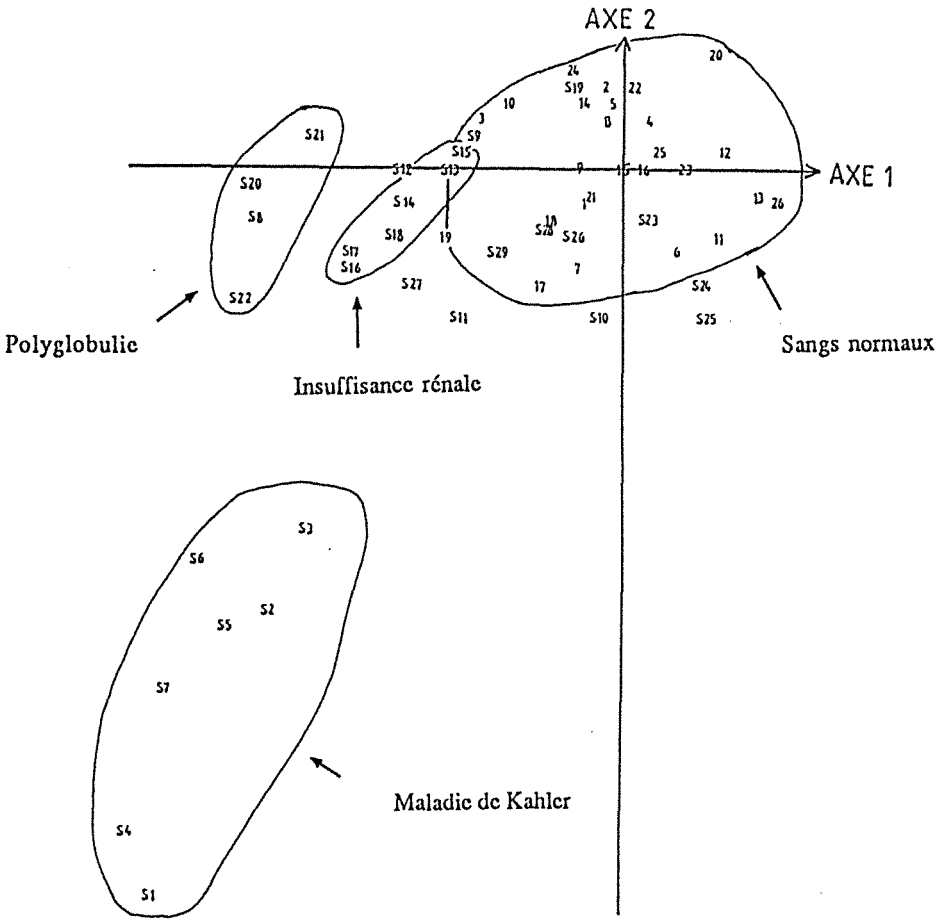


Figure V-10 Les projections des observations sur le plan des nouveaux axes: 3e essais de l'analyse en composantes principales.

1-26: Sangs témoins
S1-S7: Kahler
S8-S12: Dibète
S13-S18: Insuffisance rénale
S19-S23: Polyglobulies
S24-S29: Suspensions des globules rouges

Ces résultats nous montrent la possibilité éventuelle de caractériser certaines pathologies sous une présentation graphique.

V.5. Conclusion

L'analyse en composantes principales apparaît comme une méthode intéressante pour des étude hémorhéologiques où beaucoup de paramètres interviennent. Elle permet la mise en évidence de relations entre les paramètres d'agrégation érythrocytaire et les paramètres rhéologiques.

Par ailleur, on peut caractériser certains sangs pathologiques à l'aide de quelques paramètres caractéristiques. Il serait cependant intéressant d'étudier d'autres séries de maladies.

Référence

[1] **X. Wang; G. Maurice; M. Lucius; J.F. Stoltz**
Etude comparative de modèles rhéologiques applicables au sang: Influence des paramètres et approximation du taux de cisaillement dans un viscosimètre. in: I.T.B.M., 10, 367-382, 1989.

[2] **H, Hotelling**
Analysis of a complex of statistical variables into principal components. in: J. Educ. Psy., 24, 417-441, 1933.

[3] **J.P. Benzecri**
L'analyse des données. Dunod ed., (Paris) 1980.

[4] **X. Wang; G. Maurice; M. Lucius**
Construction et exploitation d'une banque de données en hémorhéologie. in: Actes du 8e Congrès Français de Mécanique. Nantes, 332-333, 1987.

[5] **L. Lebart; A. Morineau; J.P. Fénelon**
Traitement des données statistiques. 283-292. Dunod, ed., (Paris) 1982.

[6] **E. Diday; J. Lemaire; J. Pouget; F. Testu**
Eléments d'analyse de données. 222-239. Dunod, ed., (Paris) 1982.

[7] **M. Donner; P. Mills; J.F. Stoltz**
Influence des protéines plasmatiques sur l'agrégation érythrocytaire. in: Hémorhéologie et agrégation érythrocytaire. 2, 3-9, E.M. Int., Paris, 1988.

[8] **X.Wang; G.Maurice; R. Kouitat; M. Lucius; J.F. Soltz**
Evaluation d'un modèle théorique a deux paramètres applicable aux propriétés rhéologiques du sang.(Voir dans cet ouvrage)

Chapitre VI

ETUDE DE QUELQUES SYNDROMES D'HYPERVISCOSITE: ALTERATIONS DE L'AGREGATION ERYTHROCYTAIRE ET DES PROPRIETES RHEOLOGIQUES SANGUINES

VI.1 Introduction

Nous nous intéressons, dans ce chapitre, à l'application de l'hémorhéologie à l'approche de quelques syndromes d'hyperviscosité. A partir de résultats expérimentaux obtenus pour différentes maladies, nous essayons de caractériser les sangs de patients atteints de ces pathologies par des paramètres d'agrégation érythrocytaire ou par des paramètres rhéologiques.

Notre étude a porté sur 10 patients atteints de maladie de Kahler, 4 patients atteints de maladie de Waldenström, 15 diabétiques, 5 patients atteints de polyglobulie et 9 patients atteints d'insuffisance rénale. Les études expérimentales ont été effectuées au Centre Régional de Transfusion Sanguine de Nancy, sur les viscosimètres et les rhéoagrégamètres que nous avons décrits au chapitre 2. Nous discutons successivement, pour ces maladies, les altérations des paramètres ainsi évoqués, à savoir, les paramètres d'agrégation, la viscosité apparente, la viscosité relative et les paramètres du modèle proposé ci-dessus pour la loi de comportement du sang.

VI.2 Maladie de Kahler

Cette maladie, appelée encore myélome multiple, est caractérisée par l'association de douleurs osseuses, essentiellement thoraciques ou rachidiennes, d'anémie, d'une hyperprotidémie avec IgG ou IgA, exceptionnellement IgD ou IgE, et souvent d'une protéinurie thermosoluble. La maladie est due à la prolifération anarchique de cellules plasmocytaires anormales au sein de la moelle osseuse.

L'hyperviscosité de cette maladie a été observée, pour la première fois, en 1967 par Kopp et col.[1], et ultérieurement par nombreux auteurs[2],[3],[4],[5],[6],[7]. Des travaux récents concernant cette maladie ont été publiés. Citons par exemple, Schooneman et col. qui ont reporté particulièrement l'altération d'agrégation des globules rouges dans le sang des patients atteints de maladie de Kahler[8].

Nous avons analysé les résultats obtenus avec les sangs provenant de 10 patients atteints de maladie de Kahler, et nous présentons dans le tableau VI-1 les valeurs moyennes des paramètres de l'agrégation érythrocyatire et des paramètres rhéologiques.

On constate que pratiquement tous les sangs présentent des hématocrites plus faibles que le sang normal, la valeur moyenne étant de 31%. Cela s'expliquerait par certain mécanisme auto-régulateur du corp (*auto-regulatory control mechanism*, proposé par DINTENFASS)[8] qui conduit, au moment d'une hyperviscosité plasmatique, à la baisse de production de globules rouges afin de diminuer la viscosité du sang. En effet, la viscosité du plasma pour les cas étudiés peut atteindre plusieurs fois la valeur normale. Sa valeur moyenne est de 2,5 cp, soit le double de celle du sang témoin.

Tableau VI-1 *Comparaison des valeurs moyennes des paramètres étudiés entre les sangs atteints de maladie de Kahler et le sang témoin(n=10):* *(H=40%, T=37°C)*

	Sang témoin				Maladie de Kahler			
	moyen	écart-type	max.	min.	moyen	écart-type	max.	min.
H0 (%)	43,6	4,1	52	35	30,7	5,5	42	20
η_p (cst)	1,22	0,05	1,33	1,12	2,50	0,91	3,93	1,26
Im	15,6	3,2	21,8	11,6	6,59	6,5	20,7	1,4
Ta (s)	2,41	0,47	3,71	1,65	1,25	0,30	1,86	0,90
Tf (s)	29,7	5,7	41,8	19,6	11,0	5,5	23,5	6,2
Sdp (s^{-1})	54,8	9,4	78,7	40,7	105,3	14	127,4	84,4
Sdt (s^{-1})	133,8	35	240,3	90,5	380,7	112	585	233,3
α ($s^{-1/2}$)	8,18	1,1	10,72	5,87	8,40	0,94	9,5	6,27
η	2,62	0,21	3,02	2,2	1,82	0,24	2,30	1,52
α/η ($s^{-1/2}$)	3,16	0,56	4,41	2,02	4,67	0,76	5,76	3,22

Les paramètres d'agrégation obtenus à l'aide de l'Erythroagrégamètre montrent une forte tendance à l'agrégation des globules rouges dans ces sangs. Les temps d'agrégations, dans ces cas, sont beaucoup plus faibles que les temps normaux. Ceci s'explique par la présence de la grande quantité d'immunoglobulines dans le plasma qui favorisent nettement l'agrégation érythrocytaire.

En ce qui concerne les seuils de dissociation, nous avons constaté qu'ils sont largement au-dessus des valeurs moyennes obtenues avec le sang normal. La valeur du seuil de dissociation partielle est d'environ le double de la valeur normale, et celle du seuil de dissociation totale est presque triplée. En effet, elle est toujours au-dessus de 200 s^{-1} pour les échantillons étudiés. Ce résultat est conforme à l'observation de Schmid-Schönbein[9]. Ceci prouve que les agrégats érythrocytaires dans le sang atteint de maladie de Kahler sont beaucoup moins dissociables que ceux dans le sang sain. On remarque que la valeur du seuil de dissociation totale(Sdt) peut atteindre 585 s^{-1}.

Mais l'indice Myrenne (Im) obtenu à l'aide de l'agrégamètre photométrique est très faible pour ces sangs. Il semble que la valeur réelle de cet indice a dépassé la limite de mesure du dispostif. Ces résultats ne sont donc pas significatifs.

L'observation de paramètres rhéologiques, founit des informations particulièrement intéressantes.

Les viscosités apparentes de ces sangs pathologiques sont nettement plus importantes que celle du sang sain. Toutes les courbes η_a–$\dot{\gamma}$ se situent largement au-dessus de la courbe normale(Figure VI-1). La viscosité apparente, peut atteindre 50 cp à un faible taux de cisaillement ($\dot{\gamma}$=0,5 s^{-1}), presque le triple de la valeur normale, et elle est égale à 9,5 cp à un fort taux de cisaillement ($\dot{\gamma}$=128 s^{-1}), soit plus de deux fois la valeur normale.

Cependant la viscosité relative, définie comme le rapport de la viscosité apparente du sang par la viscosité du plasma, diminue légèrement, surtout à forts taux de cisaillement. Les courbes η_r–$\dot{\gamma}$ sont pratiquement confondues avec celle du sang sain(Figure VI-2).

La valeur moyenne du paramètre α pour ces sangs est de 8,40 $s^{-1/2}$. Elle diffère peu de la valeur normale. Quant au paramètre η, représentant la viscosité à $\dot{\gamma}$ infini, sa valeur moyenne a diminué à cause de la forte viscosité palsmatique.

Ainsi, le rapport de ces deux paramètres α/η, qui joue un rôle très important dans l'écoulement sanguin, a une grande valeur(Tableau VI-1). Ceci traduit le fait que le terme non-linéaire dans la loi de comportement est plus influant et que la courbe η_r–$\dot{\gamma}$ est plus concave pour ces sangs atteints de la maladie de Kahler.

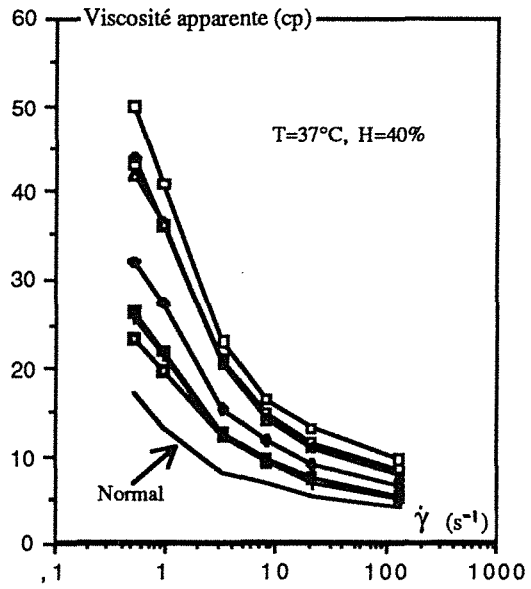


Figure VI-1 Comparaison des viscosités apparentes des sangs atteints de maladie de Kahler avec celle du sang normal.

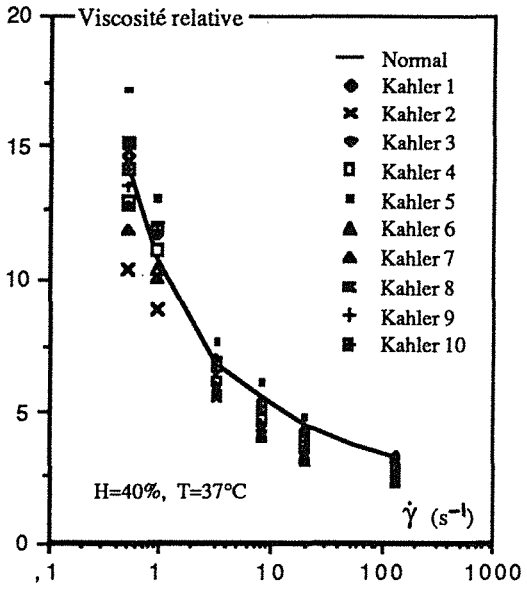


Figure VI-2 Comparaison des viscosités relatives des sangs atteints de maladie de Kahler avec celle du sang normal.

Les propriétés rhéologiques peuvent donc être caractérisés:

-par de faibles hématocrites et de grandes concentrations en IgG,

-par une forte tendance à l''agrégation et une grande cohésion des agrégats des globules rouges,

-par une viscosité plasmatique élevée, ainsi que une viscosité apparente altérée et une prédominance du terme non-linéaire dans la loi de comportement.

VI.3 Maladie de Waldenström

Il s'agit d'un syndrome lymphoproliférатif chronique caractérisé par l'existence dans le sang circulant d'une immunoglobuline monoclonale de type IgM dont le poids moléculaire est très grand, près de 1000.000[1]. Cette affection associe généralement une anémie, un syndrome hémorragique diffus, une hépatosplénomégalie, une polyadénopathie et une infiltration lymphoplasmocytaire pouvant intéresser le foie, la rate, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse.

L'élevation de l'hyperviscosité de cette maladie a été observée par Fahey en 1963[10], et ultérieurement par de nombreux auteurs[11],[12],[13],[14],[15].

Nous représentons dans le tableau VI-2 les résultats obtenus avec des sangs provenant de 4 patients atteints de maladie de Waldenström.

Nous constatons qu'il y a une bonne ressemblance entre ces résultats et ceux obtenus pour la maladie de Kahler. Les sangs atteints de maladie de Waldenström sont aussi caractérisés par de faibles hématocrites, avec une valeur moyenne de 29,5% qui est largement inférieure à la valeur normale. Mais la viscosité du plasma est encore plus élevée que dans le cas de maladie de Kahler. Elle peut atteindre la valeur de 7,81 cst.

L'indice de Myrenne reste toujours très petit, comme pour la maladie de Kahler.

Les paramètres d'agrégation obtenus à l'aide de l'Erythroagrégamètre montrent la forte tendance à l'agrégation des globules rouges. Les valeurs moyennes des temps d'agrégation Ta et Tf sont beaucoup plus petites que celle du sang normale. Les seuils de dissociation sont tous deux très grands. Cela prouve la grande solidité des agrégats érythrocytaires.

Tableau VI-2 *Comparaison des valeurs moyennes des paramètres étudiés pour le sang sain et les sangs atteints de maladie de Waldenström(n=4).* *(T=37°C, H=40%)*

	Sang témoin				Maladie de Waldenström			
	moyen	écart-type	max.	min.	moyen	écart-type	max.	min.
H0 (%)	43,6	4,1	52	35	29,5	1,9	32	28
η_p (cst)	1,22	0,05	1,33	1,12	4,49	2,6	7,81	1,7
Im	15,6	3,2	21,8	11,6	4,28	3,4	9,4	2,2
Ta (s)	2,41	0,47	3,71	1,65	1,31	0,09	1,41	1,19
Tf (s)	29,7	5,7	41,8	19,6	18,0	5,8	22	9,6
Sdp (s^{-1})	54,8	9,4	78,7	40,7	91,0	2,4	92,4	88,2
Sdt (s^{-1})	133,8	35	240,3	90,5	379,5	21	398,1	355,9
α ($s^{-1/2}$)	8,18	1,1	10,72	5,87	6,89	0,68	12,17	9,7
η	2,62	0,21	3,02	2,2	1,52	0,46	1,9	0,92
α/η ($s^{-1/2}$)	3,16	0,56	4,41	2,02	4,88	1,6	6,91	3,44

Les viscosité apparentes sont très élevées pour toute la gamme de taux de cisaillement étudiés (valeurs comprises entre 0,5-128 s^{-1})(Figure VI-3). Mais les viscosité relatives sont plus petites que celles du sang normal. Cela prouve l'influence importante de l'hyperviscosité plasmatique sur la viscosité apparente du sang. Les courbes η_r–$\dot{\gamma}$ sont toutes situées en-dessous de celle du sang normal(Figure VI-4).

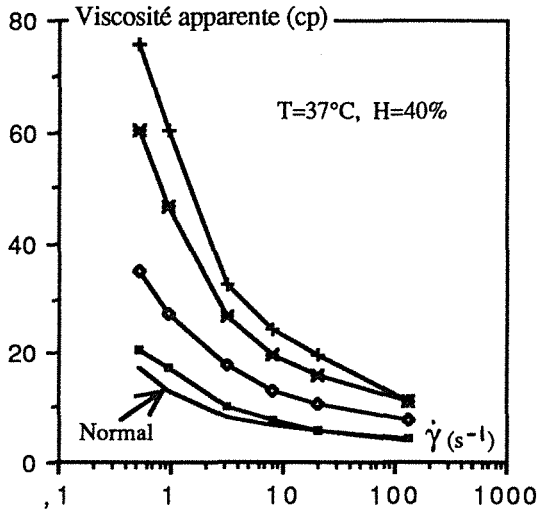


Figure VI-3 Viscosités apparentes en fonction du taux de cisaillement pour le sang témoin et les sangs atteints de maladie de Waldenström.

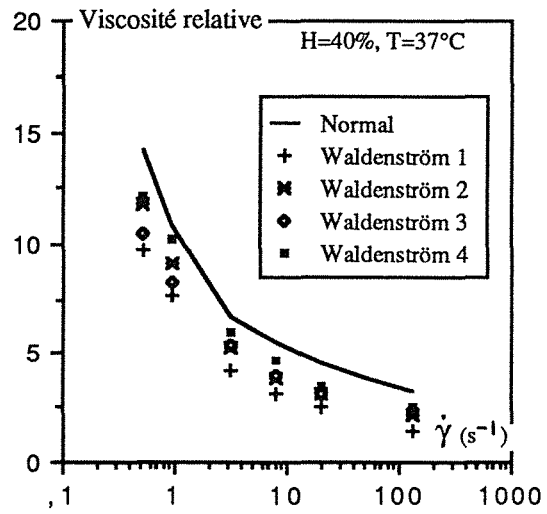


Figure VI-4 Viscosités relatives en fonction du taux de cisaillement pour le sang témoin et les sangs atteints de maladie de Waldenström.

On remarque que les valeurs moyennes des paramètres α et η sont plus petites que les valeurs normales correspondantes, mais leur rapport α/η est supérieur à celui du sang témoin. Cela représente l'importance du terme non-linéaire dans la loi de comportement.

En somme, le sang atteint de maladie de Waldenström et celui atteint de maladie de Kahler présentent certaines caractéristiques semblables. Leurs hématocrites sont faibles. Les globules rouges dans ces sangs ont une forte tendance à l'agrégation et leurs agrégats sont beaucoup moins dissociables que ceux du sang normal. Les viscosités apparentes sont très élevées, dues principalement à l'hyperviscosité plasmatique. Ils présentent des propriétés pseudoplastiques plus importantes que les témoins.

VI.4 Diabète

Le diabète est un terme générique englobant un certain nombre d'affections dont le dénominateur commun est l'association d'une polyurie et d'une polydipsie. Ce terme, sans épithète, désigne, le plus souvent , le diabète sucré.

SKOVBORG et col. ont observé en 1966, pour la première fois, que la viscosité des patients atteints de diabète sucré était plus élevée que celle d'un sang normal[16]. Depuis, différents auteurs ont reporté sur l'altération de la viscosité sanguine de diabètiques[17],[18],. Cette élévation serait due à une plus forte tendance à l'agrégation et à une plus grande solidité des agrégats des hématies. Cette forte agrégabilité érythrocytaire a été déjà observée en 1955 par DITZEL[19].

Nous avons analysé les résultats provenant de 15 diabètiques et nous présentons les valeurs moyennes des paramètres étudiés dans le tableau VI-3.

On constate une légère hausse du taux de fibrinogène chez ces malades, avec une valeur moyenne de 3,42 g/l. Alors que le taux d'IgG est normal.

La viscosité du plasma ne montre pas d'altération significative.

Une petite différence , par rapport au sang témoin, a été observée pour l'indice de Myrenne des sangs de diabètiques. La dispersion des résultats obtenus, ne permet cependant pas de donner des conclusions quant à cet indice.

Pourtant les paramètres obtenus à l'aide de l'Erythroagrégamètre nous montrent que les globules rouges dans ces sangs ont une plus grande tendance à s'agréger que ceux dans le sang normal. La valeur moyenne du temps primaire d'agrégation Ta est plus petite. Mais l'augmentation des valeurs des seuils de dissociation n'est pas tout-à-fait convaiquante si on tient compte de la dispersion des résultats.

Ceci signifie peut-être simplement que si les globules rouges s'agrègent plus vite dans ces sangs pathologiques, leurs agrégats ne sont pas forcément moins dissociables que les agrégats du sang normal.

Tableau VI-3 Comparaison des valeurs moyennes des paramètres étudiés pour le sang sain et les sangs atteints de diabète(n=15). (T=37°C, H=40%)

	Sang témoin				Diabète			
	moyen	écart-type	max.	min.	moyen	écart-type	max.	min.
Fib (g/l)	2,81	0,61	4,5	1,8	3,42	0,87	5,35	2,3
IgG (g/l)	10,9	2,5	16,5	6,8	11,0	2,6	16,7	6,53
η_p (cst)	1,22	0,05	1,33	1,12	1,24	0,06	1,36	1,13
Im	15,6	3,2	21,8	11,6	13,4	4,3	23,0	8,4
Ta (s)	2,41	0,47	3,71	1,65	2,05	0,48	3,31	1,34
Tf (s)	29,7	5,7	41,8	19,6	27,6	7,7	42,0	10,7
Sdp (s^{-1})	54,8	9,4	78,7	40,7	58,5	13	86,1	41,4
Sdt (s^{-1})	133,8	35	240,3	90,5	137,1	37	231,7	91,1
α ($s^{-1/2}$)	8,18	1,1	10,72	5,87	8,88	0,93	9,97	6,23
η	2,62	0,21	3,02	2,2	2,27	0,24	2,88	1,94
α/η ($s^{-1/2}$)	3,16	0,56	4,41	2,02	3,96	0,64	4,76	2,16

On constate également une corrélation entre le temps primaire d'agrégation Ta et la viscosité du plasma, chose que nous n'avons pas observée avec des sangs témoins(FigureVI-5). Le temps primaire d'agrégation a une tendance à diminuer lorsque la viscosité plasmatique augmente. On pourrait penser que la viscosité du plasma favorise l'agrégation des globules rouges.

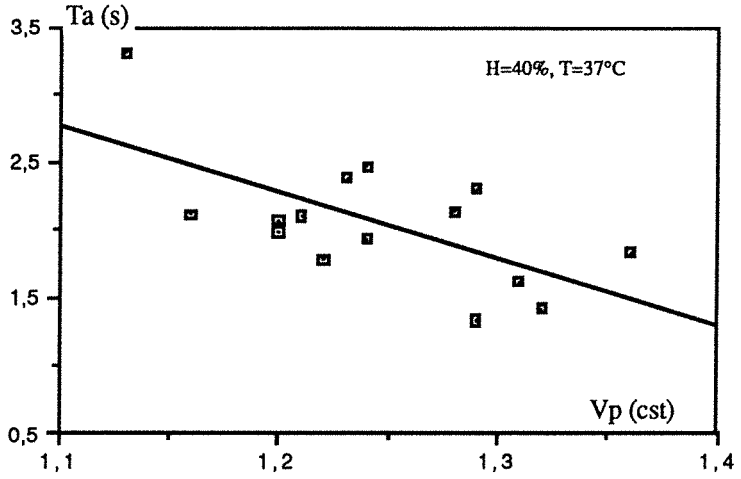


Figure VI-5 *Relation entre le temps primaire d'agrégation et la viscosité du plasma pour les sangs de diabètiques.*

En ce qui concerne les paramètres rhéologiques, on constate que la plupart de ces sangs de diabète présentent une hausse de viscosité à faibles taux de cisaillement. Mais il existe aussi des cas où on en observe plutôt une diminution. On représente sur la figure VI-6 la variation de viscosité relative moyenne, obtenue pour les 15 échantillons étudiés, en fonction du taux de cisaillement. Il n'y pratiquement pas de différence significative par rapport à la viscosité relative du sang normal sauf à faibles taux de cisaillement. Par conséquent le paramètre de structure α augmente légèrement ainsi que le rapport α/η. La relation entre ce rapport et l'inverse du temps primaire d'agrégation que nous avons obtenue pour les sangs normaux n'est plus valable dans ces cas(Figure VI-7).

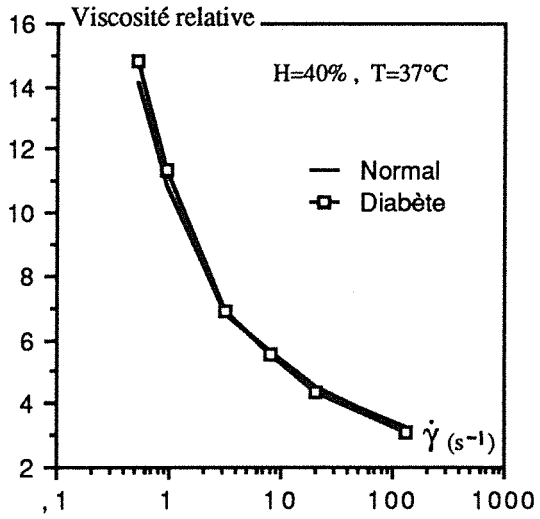


Figure VI-6 Comparaison de la viscosité relative moyenne, en fonction du taux de cisaillement , pour le sang témoin et des sangs de diabètiques.

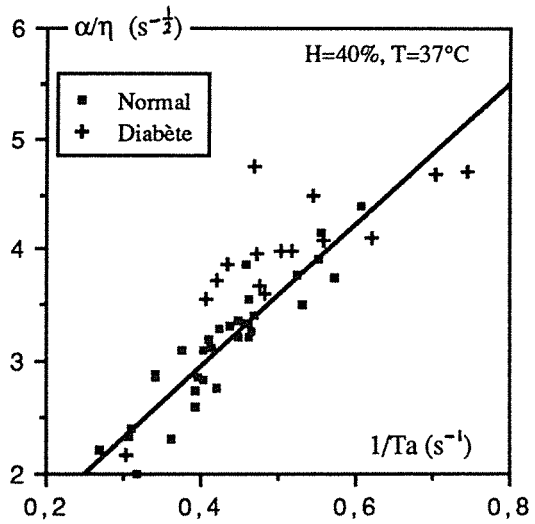


Figure VI-7 Comparaison des relations entre le rapport et l'inverse du temps primaire d'agrégation.

Les résultats publiés dans la littérature sur les propriétés mécaniques du sang de diabètiques sont nombreux, dispersés, et même parfois contradictoires. Ce phénomène est dû au fait que le diabète n'est pas l'entité d'une simple maladie, mais un groupe de désordres génétiques et de manifestations cliniques[20]. Il serait probable d'avoir une hétérogénéité des propriétés rhéologiques sanguines pour ce genre de maladies que l'on a nommé diabète. De plus, ces caractéristiques peuvent dépendre aussi de la sévérité de maladie. Il est donc difficile de modéliser le comportement de ce sang. Nous nous

proposons d'entreprendre ultérieurement, une étude approfondie sous un classement plus précis de pathologies.

VI.5 Polyglobulie

La polyglobulie est caractérisée par l'élevation de l'hématocrite. La grande concentration en globules rouges dans ces sangs entraîne directement une hyperviscosité sanguine[21]. Une telle situation peut être très dangereuse pour les malades, car la viscosité du sang augmente très rapidement avec l'hématocrite.

Nous présentons dans le tableau VI-4 les résultats obtenus avec le sang de 5 patients atteints de l'insuffisance respiratoire chronique polyglobulique.

Nous constatons d'abord que l'hématocrite est très élevé chez ces malades. La valeur moyenne est de 56,6%, largement supérieur à la valeur normale. La viscosité du plasma est pourtant tout-à-fait normale chez ces malades.

Les paramètres d'agrégation obtenus à l'aide de l'Erythroagrégamètre montrent une forte agrégabilité des hématies. Les temps d'agrégation ont diminué et les seuils de dissociation ont augmenté. Celà signifie que les globules rouges s'agrègent plus vite et les agrégats sont moins dissociables que ceux du sang normal.

Cependant, cette pathologie ne modifie pas l'indice de Myrenne dont la valeur moyenne est pratiquement la même que la valeur normale.

Tableau VI-4 Comparaison des valeurs moyennes des paramètres étudiés pour le sang sain et les sangs atteints de lpolyglobulie(n=5). (T=37°C, H=40%)

	Sang témoin				Polyglobulie			
	moyen	écart-type	max.	min.	moyen	écart-type	max.	min.
H0 (%)	43,6	4,1	52	35	56,6	3,6	60	52
η_{pp} (cst)	1,22	0,05	1,33	1,12	1,20	0,06	1,27	1,12
Im	15,6	3,2	21,8	11,6	15,8	2,5	19,3	13,0
Ta (s)	2,41	0,47	3,71	1,65	1,85	0,77	3,00	1,25
Tf (s)	29,7	5,7	41,8	19,6	18,6	10	31,5	10,3
Sdp (s^{-1})	54,8	9,4	78,7	40,7	79,0	20	99,9	55,3
Sdt (s^{-1})	133,8	35	240,3	90,5	162,2	36	201,3	109,9
α ($s^{-1/2}$)	8,18	1,1	10,72	5,87	9,71	1,7	11,73	7,22
η	2,62	0,21	3,02	2,2	2,32	0,42	2,76	1,82
α/η ($s^{-1/2}$)	3,16	0,56	4,41	2,02	4,37	1,4	5,98	2,61

Nous avons encore observé, chez ces malades, la corrélation entre le temps primaire d'agrégation Ta et la viscosité du plasma(Figure VI-8). Ce temps diminue lorsque la viscosité du plasma augmente, ce qui constitue le même phénomène que l'on a constaté chez des sangs de diabètiques.

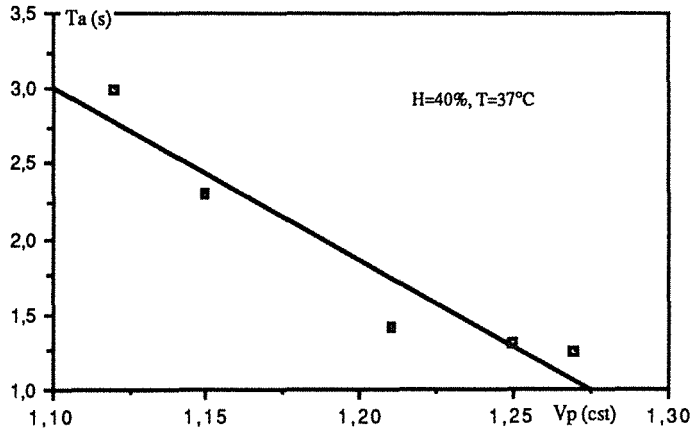


Figure VI-8 Corrélation entre le temps primaire d'agrégation et la viscosité plasmatique.

La plupart des échantillons de sangs pour cette maladie présentent des viscosités relatives plus élevées que le sang normal à faibles taux de cisaillement(Figure VI-9). Par conséquent, on obtient une valeur moyenne plus élevée pour le paramètre α ainsi que pour le rapport α/η.

De plus, la relation empirique entre le temps primaire d'agrégation et le rapport α/η établie pour des sangs témoins semble toujours valable pour ces sangs pathologiques, bien que ces derniers montrent une plus forte tendance à l'agrégation(Figure VI-10).

Ainsi, on pourrait caractériser le sang de polyglobulie par l'importance de l'hématocrite, la plus grande agrégabilité des globules rouges et aussi par les propriétés pseudoplastiques plus importantes que dans le sang normal.

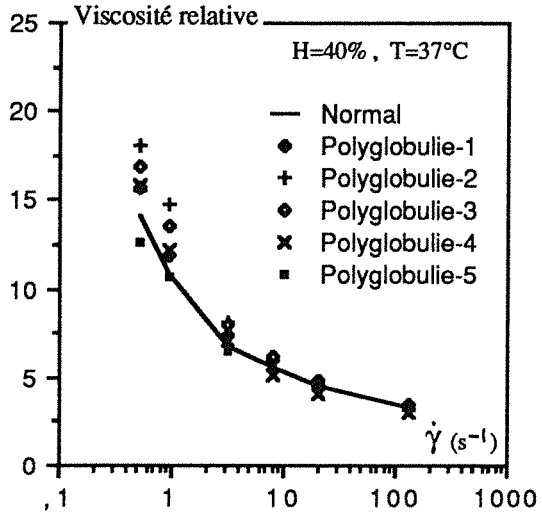


Figure VI-9 Comparaison de la variation de la viscosité relative en fonction du taux de cisaillement pour le sang témoin et les sangs de patients atteints de polyglobulie.

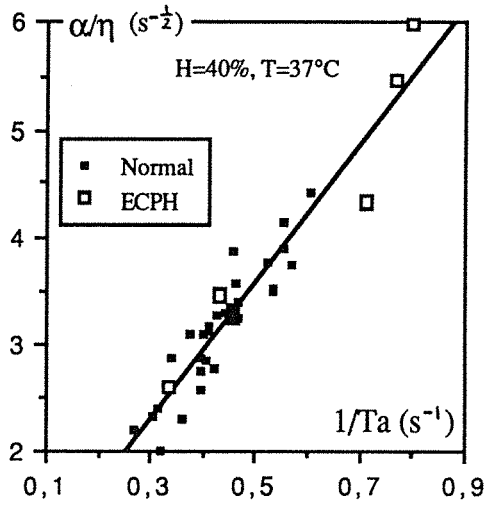


Figure VI-10 Validité de la relation entre le rapport et l'inverse du temps d'agrégation, obtenue avec des sangs témoins, pour les sangs de patients atteints de polyglobulie.

VI.6 Insuffisance rénale

Nous avons analysé les résultats obtenus avec 9 prélèvements sur des donneurs atteints d'insuffisance rénale et nous avons représenté les valeurs moyennes des paramètres étudiés dans le tableau VI-5.

Tous ces sangs présentent de faibles hématocrites dont la valeur moyenne est de 26,3%, largement inférieure que la valeur du sang témoin. Pourtant la viscosité plasmatique est normale.

Tableau VI-5 Comparaison des valeurs moyennes des paramètres étudiés pour le sang témoin et les sangs de patients atteints d'insuffisance rénale(n=9). (T=37°C, H=40%)

	Sang témoin				Insuffisance rénale			
	moyen	écart-type	max.	min.	moyen	écart-type	max.	min.
H0 (%)	43,6	4,1	52	35	26,3	4,7	32	16
Vp (cst)	1,22	0,05	1,33	1,12	1,23	0,07	1,33	1,12
Im	15,6	3,2	21,8	11,6	16,5	3,0	20,5	11,4
Ta (s)	2,41	0,47	3,71	1,65	1,85	0,41	2,76	1,45
Tf (s)	29,7	5,7	41,8	19,6	24,5	5,3	32,6	17,9
Sdp (s^{-1})	54,8	9,4	78,7	40,7	67,7	13	86,7	48,1
Sdt (s^{-1})	133,8	35	240,3	90,5	160,5	29	209,5	116,5
α ($s^{-1/2}$)	8,18	1,1	10,72	5,87	9,00	0,77	10,14	7,89
η	2,62	0,21	3,02	2,2	2,37	0,27	2,7	2,08
α/η ($s^{-1/2}$)	3,16	0,56	4,41	2,02	3,81	0,64	4,85	3,01

On observe une légère hausse de l'indice de Myrenne, mais cette variation n'est pas tout-à-fait significative si on tient compte de son écart-type qui est relativement grand.

Cependant les paramètres d'agrégation obtenus à l'aide de l'Erythroagrégamètre montrent la grande agrégabilité des hématies. Les temps d'agrégation ont diminué, et les seuils de dissociation ont augmenté.

La corrélation entre le temps primaire d'agrégation et la viscosité plasmatique que l'on a remarquée chez les diabètiques et chez les patients atteints de polyglobulie, a encore été observée chez ces patients atteints d'insuffisance rénale. La figure VI-11 prouve l'influence de la viscosité du plasma sur le temps primaire d'agrégation érythrocytaire.

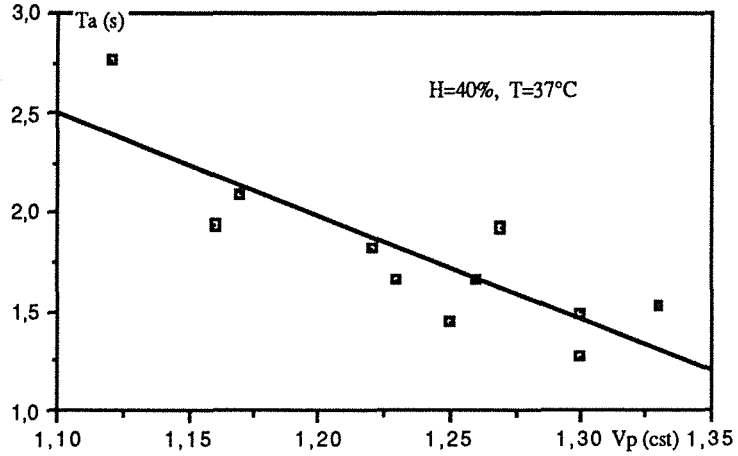


Figure VI-11 Influence de la viscosité plasmatique sur le temps primaire d'agrégation: sangs des patients atteints d'insuffisance rénale.

Nous représentons sur la figure VI-12 la variation de la viscosité relative en fonction du taux de cisaillement. Nous constatons une augmentation de la viscosité relative à faibles taux de cisaillement. Alors que celle à forts taux de cisaillemnt reste du même ordre que celle du sang témoin. On obtient donc des valeurs moyennes plus grandes pour le paramètre de structure α et le rapport α/η. En plus, la relation entre le rapport α/η et l'inverse du temps primaire d'agégation, obtenue pour les sangs témoins, serait encore valable pour ces sangs pathologiques, malgré une plus grande dispersion des valeurs expérimentales(Figure VI-13).

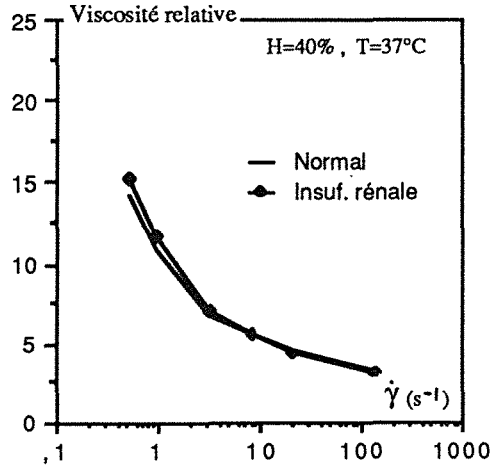


Figure VI-12 Comparaison de la viscosité relative moyenne en fonction du taux de cisaillement pour le sang témoin et les sangs de patients atteints d'insuffisance rénale.

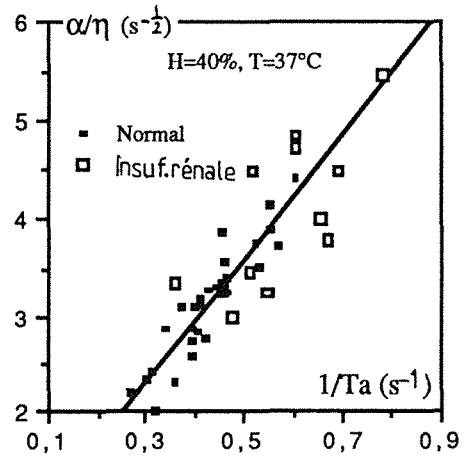


Figure VI-13 Regression linéaire du rapport α/η et l'inverse du temps primaire d'agrégation pour le sang témoins et les sangs des patients atteints d'insuffisance rénale.

VI.7 Conclusion

La maladie de Kahler et la maladie de Waldenström, caractérisées par de grandes concentrations en immunoglobulines, présentent de fortes altérations de l'agrégation érythrocyatire et des propriétés rhéologiques. Les globules rouges, dans ces sangs, ont une tendance beaucoup plus forte à s'agréger et leurs agrégats sont plus solides que ceux dans le sang normal. L'augmentation de la viscosité du sang à forts taux de cisaillement est due à l'hyperviscosité plasmatique, mais celle à faibles taux de cisaillement, serait due à la forte agrégabilité et à la grande solidité des agrégats de globules rouges. Le terme non linéaire dans la loi de comportement de ces sangs joue un rôle plus important.

Le sang des patients atteints de polyglobulie présente un hématocrite très élevé. Cette élévation est la cause principale de l'hyperviscosité sanguine. En plus, les globules rouges dans ces sangs s'agrègent plus rapidement que ceux dans le sang normal.

Quant au sang des patients atteints d'insuffisance rénale, une diminution de l'hématocrite a été observée. L'altéraion de viscosité du sang à faibles taux de cisaillement est due à la grande agrégabilité des hématies.

Les résultats obtenus avec le sang de diabètiques sont plus ou moins dispersés. On a constaté que la plupart de ces prélèvements présentaient une plus forte tendance à l'agrégation des globules rouges, mais il existait également des cas où on a observé plutôt le phénomène inverse. Il faudrait cependant un classsement plus précis de ces pathologies qui portent toutes le nom de diabète.

Une corrélation entre la viscosité plasmatique et le temps primaire d'agrégation obtenu à l'aide de l'Erythroagrégamètre a été observée chez les patients atteints de diabète, de polyglobulie et de l'insuffisance rénale. Le temps primaire d'agrégation diminue lorsque la viscosité plasmatique augmente. Ceci traduirait le fait que la viscosité du plasma favorise l'agrégation des globules rouges. Etant limité par des mesures incomplètes, nous n'avons malheusement pas pu entreprendre une étude plus poussée de ce phénomène. Ceci fera l'objet d'un travail ultérieur.

Références

[1] **Kopp W.L.; Beirne G.J.; Burne R.Q.**
Hyperviscosity in syndrome in multiple myeloma. in: Am. J. Med., 43, p141, 1967.

[2] **Dintenfass L.**
Blood viscosty. Hyperviscosity and Hyperviscosaemia. MTP Press Limited, p283, (Lancaster), 1985.

[3] **MacKenzie M.R.; Fudenberg H.H.; O'Reilly R.A.**
The hyperviscosity syndrome, I. In IgG myeloma. The role of protein concentration and molecular shape. in: J. Clin. Invest., 49, p15, 1970.

[4] **Bloch K.J.; Maki D.G.**
Hyperviscosity syndromes associated with immunoglobulin abnormalities. in: Semin. Hematol., 10, p113, 1973.

[5] **Wells J.V.; Ries C.; Fudenberg H.H.**
Hyperviscosity syndrome in multiple myeloma. in: Abstracts of the XV Congress of the International Society of Haematology, Jerusalem. Part II, p348, 1974.

[6] **Wright D.J.; Jenkins D.E.**
Simplified method for estimation of serum and plasma viscosity in multiple myeloma and related disorders. in: Blood, 36, 516-522, 1970.

[7] **Michaels M.M.; Zawadzki Z.A.**
IgG-L myelomatosis and serum hyperviscosity. in: Abstracts of the XV Congress of the International Society of Haematology, Jerusalem. Part II, p119, 1974.

[8] **Schooneman F.; Donner M.; Streiff F.; Stoltz J.F.**
Erythrocyte aggregation during dysglobulinemia(Preliminary results). in: Clinical Hemorheology. 9, 877-882, 1989.

[9] **Schmid-Schönbein H.; Gallasch G.; Volger E.; Klose H.J.**
Microrheology and protein chemistry of pathological red cell aggregation (blood sludge) studied in vitro. in : Biorheology. 10, 213-227, 1973.

[10] **Fahey J.L.**
Serum protein disorders causing clinical symptoms in malignant neoplastic disease. in: J. Chron. Dis., 16, p703, 1963.

[11] **Dintenfass L.; Rozenberg M.**
Some observations on the viscosity of blood in various diseases: Effect of intraveneous heparin. in: Angiologica, 4, 116-127, 1967.

[12] **Schooneman F.; Gaillard S.; Paulus F.; Stoltz J.F.; Streiff F.**
Variations hémorhéologiques au cours de 50 dysglobulinémies monoclonales traitées par échanges plasmatiques. in: Rev. Med. Int., 6, 487-494, 1985.

[13] **Buskard N.A.; Galton D.A.G.; Goldman J.M. et col.**
Plasma exchange in the long term management of Waldenström's macroglobulinemia. in: Can. Med. Assoc. J., 117, 135-137, 1977.

[14] **O'Reilly R.A.; MacKenzie M.R.**
Primary macroglobulinaemia. in: Arch. Intern. Med., 120, p234, 1967.

[15] **Steel A.E.**
The laboratory diagnosis of macroglobulinaemia by viscometry. in: Clin. Chim. Acta, 8, p86, 1963.

[16] **Skovborg F.; Nielsen A.V.; Schlichtkrull J.; Ditzel J.**
Blood-viscosity in diabetic patients. in: Lancet, 1, p129, 1966.

[17] **Davis E.; Chazan B.I.; Landau J.; Ivry M.**
Clinically significant intravascular aggregation. in: Angiology, 14, 430-434, 1963.

[18] **Dintenfass L.**
Haemorheology of diabetes mellitus. in: Adv. Microcirc., 8, 14-36, 1979.

[19] **Ditzel J.**
The nature of the intravascular erythrocyte aggregation in diseases with particular reference to Diabetes Mellitus. in: Acta Med. Scand., 152, p372, 1955.

[20] **Ganda O.P.; Soeldner S.S.**
Genetic, acquired, and related factors in the etiology of diabetes mellitus. in: Arch. Intern. Med., 137, 461-469, 1977.

[21] **Caporal P.**
Effets de l'érythraphérèse sur l'hématose et l'hémodynamique pulmonaire au cours de l'insuffisance respiratoire chronique avec polyglobulie. Etude de huit cas.
Thèse de Docteur en Médecine. Université de Nancy I, Nancy, Oct. 1989.

CONCLUSION GENERALE

Dans ce travail, nous avons voulu apporter notre contribution à l'établissement des relations quantitatives entre les paramètres d'agrégation érythrocytaire et les paramètres rhéologiques du sang total.

Ainsi, l'étude s'est située dans le cadre de l'hémorhéologie théorique et expérimentale. Conjointement au travail théorique, nous avons mené une importante campagne de manipulations sur divers sangs avec pour objectif la recherche de corrélations entre les paramètres rhèologiques et les paramètres d'agrégation. Nous avons élargi le champ de notre étude à certaines pathologies. L'utilisation systématique de l'analyse en composantes principale nous a permis d'obtenir de nouveaux résultats. Des développements plus théoriques nous ont également amené à proposer un nouveau modèle de loi de comportement théorique simple à paramètres stables. Ce travail ouvre de plus la porte à d'intéressantes applications cliniques.

Dans les deux premiers chapitres, nous avons rappelé certains aspects physiologiques et les principales propriétés du sang et des globules rouges, et nous avons exposé les grandes techniques présentées en hémorhéologie, principalement celles utilisées dans ce travail. Ces techniques nous ont permis d'approcher, d'une part, les propriétés d'agrégation érythrocytaire et, d'autre part, les propriétés rhéologiques, et d'obtenir un ensemble de résultats expérimentaux de natures différentes.

Le chapitre 3 présente une étude comparative des lois de comportement les plus utilisées en hémorhéologie. Nous avons étudié en particulier la validité de certaines approximations du taux de cisaillement dans un viscosimètre du type Couette. Nous avons montré aussi que la loi de comportement proposée par D. QUEMADA ne peut pas toujours être considérée comme ayant pour limite le modèle de Casson. De plus, nous avons prouvé l'instabilité des paramètres de certaines relations (d'où leur inefficacité): viscosité à taux de cisaillement nul, constante de temps dans la relation de Quémada. C'est ainsi que nous avons proposé, dans le chapitre 4, une nouvelle relation théorique à deux paramètres pour décrire la loi de comportement du sang. Nous avons constaté une bonne concordance entre les viscosités expérimentales du sang et les valeurs calculées à l'aide de la relation proposée. Nous avons prouvé la grande stabilité des paramètres du modèle et nous avons déterminé leur dépendance en fonction de l'hématocrite et des paramètres d'agrégation. En plus, les profils de vitesses dans les écoulements stationnaires de Couette et de Poiseuille ont été obtenus pour un fluide répondant à la relation proposée. Nous avons montré, par étude numérique, que le profil de vitesse est très proche de celui d'un fluide newtonien dans le premier, alors que dans le second, le profil de vitesse varie considérablement avec le fluide considéré.

Dans le chapitre 5, nous avons présenté la base de données construite à partir de nombreuses mesures éffectuées sur des viscosimètres et des agrégamètres pour divers sangs. Nous avons utilisé ensuite l'analyse en composantes principales pour rechercher

les corrélations entre les paramètres considérés. Cela nous a permis de déterminer des relations quantitatives nouvelles entre certaines grandeurs corrélées, par exemple, celles entre le temps primaire d'agrégation obtenu avec l'Erythroagrégamètre et la viscosité du sang à faibles taux de cisaillement. Enfin, nous avons réussit à isoler certaines pathologies relatives à l'hyperviscosité dans le plan des deux premiers vecteurs propres, conduisant ainsi à une caractérisation graphique de ces maladies.

Dans le dernier chapitre, nous nous sommes intéressés à l'application de l'hémorhéologie pour l'approche de quelques syndromes d'hyperviscosité. Nous avons constaté que les globules rouges dans certains sangs pathologiques s'agrègeaient plus vite et leurs agrégats étaient moins dissociables que ceux dans le sang normal. Nous avons également discuté la caractérisation de ces maladies à l'aide de paramètres d'agrégation érythrocytaire et de paramètres rhéologiques du sang total.

RESUME

Ce travail se situe dans le cadre de l'hémorhéologie théorique et expérimentale. Conjointement au travail théorique, nous avons mené une importante campagne de manipulations (viscosimètre Couette, viscosimètre capillaire, agrégamètres) sur divers sangs avec pour objectif la recherche de corrélations entre les paramètres rhèologiques et les paramètres d'agrégation. Nous avons élargi le champ de notre étude à certaines pathologies. L'utilisation systématique de l'analyse en composantes principale nous a permis d'obtenir des résultats nouveaux. Des développements plus théoriques nous ont également amené à proposer un nouveau modèle de loi de comportement théorique simple à paramètres stables. Ce travail ouvre de plus la porte à d'intéressantes applications cliniques.

Dans le premier chapitre, nous avons rappelé certains aspects physiologiques et les principales propriétés du sang et des globules rouges. Ce chapitre donne aussi un bref aperçu de l'hémorhéologie.

Dans le deuxième chapitre, nous avons exposé les grandes techniques présentées en hémorhéologie surtout celles utilisées dans ce travail. Il s'agit, d'une part, des agrégamètres qui permettent d'approcher les propriétés de l'agrégation érythrocytaire et, d'autre part, des viscosimètres qui ont été utilisés pour la détermination de certaines propriétés rhéologiques du sang.

Le chapitre 3 présente une étude comparative des lois de comportement les plus utilisées en hémorhéologie. Nous avons comparé les résultats théoriques obtenus à l'aide de ces modèles avec les résultats expérimentaux, et nous avons montré une instabilité de certains paramètres. Nous avons aussi étudié la validité de certaines approximations du taux de cisaillement dans un viscosimètre du type Couette stationnaire. Nous avons montré que la loi de comportement proposée par D. Quémada ne peut pas toujours être considérée comme ayant pour limite le modèle de Casson.

Dans le chapitre 4, nous avons proposé une nouvelle relation théorique à deux paramètres pour décrire le comportement rhéologique du sang. Nous avons constaté une bonne concordance entre les viscosités expérimentales du sang et les valeurs calculées à l'aide de la relation proposée. Nous avons prouvé la grande stabilité des paramètres du modèle et nous avons déterminé leur dépendance en fonction de l'hématocrite et des paramètres d'agrégation. Nous avons encore étudié les profils de vitesses, pour un fluide répondant à la relatio proposée, dans les écoulements stationnaires de Couette et de Poiseuille. Nous avons montré, par une méthode numérique, que le profil de vitesse est très proche de celui d'un fluide newtonien dans le premier, alors que dans le second, le profil de vitesse varie considérablement avec le fluide considéré.

Dans le chapitre 5, nous avons présenté une base de données construite à partir de nombreuses mesures éffectuées sur des viscosimètres et des agrégamètres. Nous avons utilisé ensuite l'analyse en composantes principales pour rechercher les corrélations entre les paramètres considérés. Cela nous a permis de déterminer des relations quantitatives nouvelles entre certaines grandeurs corrélées, par exemple, celles entre le temps primaire d'agrégation obtenu avec l'Erythroagrégamètre et la viscosité du sang à faibles taux de cisaillement. Enfin, nous avons réussit à isoler certaines pathologies relatives à l'hyperviscosité dans le plan des deux premiers vecteurs propres, conduisant ainsi à une caractérisation graphique de ces maladies.

Dans le dernier chapitre, nous nous sommes intéressés à l'application de l'hémorhéologie pour l'approche de quelques syndromes d'hyperviscosité. Nous avons constaté que les globules rouges dans certains sangs pathologiques s'agrègeaient plus vite et leurs agrégats étaient moins dissociables que ceux dans le sang normal. Nous avons également discuté la caractérisation de ces maladies à l'aide de paramètres d'agrégation érythrocytaire et de paramètres rhéologiques du sang total.

SUMMARY

In this work we studied the properties of red blood cell aggregation and the blood rheological behaviors. So it situated in the theoretical and experimental carder.

Conjointly with the theoretical work, we have carried out a great number of experiments (with Couette viscometer, capillary viscometer and aggregometers) over the humain blood. Then we have employed systematically the principal components analysis to study the correlations among the considered parameters, and we have found many interesting results. We have enlarged our investigation field to pathological blood. Moreover, the theoretical developpements have led us to propose a new model with two stable parameters in order to describe the blood rheological behaviors. This work opens the door to interesting clinical applications.

In the fist chapter, we have recalled some physiological aspects and the principal rheological properties of the blood and the red blood cells. This chapter also gives a rapid view over hemorheology .

In the second chapter, we described the main techniques in hemorheology, especially those utilized in this work. These instruments are, on one hand, aggregometers which allow us to approach the RBC aggregation, and on the other hand, viscometers to approach some blood rheological behaviours.

In the chapter 3, a comparative study over the commonly used models of the blood constitutive equation is undertaken. We have studied particularly the validity of somme shear rate approximations in a Couette viscometer. We showed also that the relation proposed by D.QUEMADA could not be always considered having as limit the CASSON's model. Furthermore, this study proves the instability of some model parameters: the zero shear rate viscosity and the time constant in QUEMADA's relation.

Therefore in the fourth chapter we proposed a new theoretical relation with two parameters to describe the blood constitutive equation. We have obtained a good concordance between the experimental results and the theoretical values given by the proposed model. The model's parameters are very stable for normal blood and depend upon the hematocrit and upon the aggregation parameters. We have also studied the flow rate profiles in the Couette flow and in the Poiseuille flow using this model. We showed that the flow rate profile is very proach to that of a newtonian fluid in the first case, but varies considerably in the second. Consequently, the rate of flow is very sensible to the model's parameters, especially in small tube and at small pression.

In the chpater 5, we have presented a base of data constructed by undertaking a great number of experiments with different viscometers and aggregometers. Then we have used the principal components analysis and determined some new quantitative relations, for exemple, the relation between the primary aggregation time given by the erythroaggregometer and the blood viscosity under small shear rates. Moreover, we have succeeded in isolating some hyperviscosity syndroms samples at the plan of the two new eigenvectors. This leads hence to a graphic caracterization of these diseases.

In the last chapter, we have been interested in hemorheological applications in medcine. We have analysized a few of results obtained with the bloods of the patients suffering from some hyperviscosity syndroms, and we have discussed their RBC aggregation and their blood rheological behaviors.

INPL

INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

AUTORISATION DE SOUTENANCE DE THESE

DU DOCTORAT DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

VU LES RAPPORTS ETABLIS PAR :

Monsieur STOLTZ, Professeur, INSERM Vandoeuvre,

Monsieur BELLET, Professeur, INPT Toulouse.

Le Président de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, autorise :

Monsieur WANG Xiong

à soutenir devant l'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE, une thèse

intitulée : "Influence de l'agrégation erythrocytaire sur les propriétés mécaniques du sang. Application à certaines pathologies"

en vue de l'obtention du titre de :

DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

Spécialité : "Mécanique & Energétique"

Fait à Vandoeuvre, le 5 Janvier 1990

Le Président de l'I.N.P.L.,

M. GANTOIS

2, avenue de la Forêt de Haye - B.P. 3 - 54501 VANDŒUVRE CEDEX

Téléphone : 83. 59. 59. 59 - Télex : 961 715 F - Télécopie : 83. 59. 59. 55