POLYPUBLIE

Développement d'une méthode d'éléments finis pour prédire l'hémolyse mécanique dans des écoulements

David Lacasse

Document en libre accès dans PolyPublie
Open Access document in PolyPublie

Date	2004
Type	Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis Thèse de doctorat/Ph.D. thesis
URL de PolyPublie PolyPublie URL	https://publications.polymtl.ca/7451/
Conditions d'utilisation Terms of use	© Tous droits réservés / All rights reserved
Référence Citation	Lacasse, D. (2004). Développement d'une méthode d'éléments finis pour prédire l'hémolyse mécanique dans des écoulements [Thèse de doctorat, École Polytechnique de Montréal]. PolyPublie. https://publications.polymtl.ca/7451/

Détails de la thèse
Thesis details

Directeurs de recherche Advisors	Dominique Pelletier, & André Garon
Programme Program	Non spécifié

Ce fichier a été téléchargé à partir de PolyPublie, le dépôt institutionnel de Polytechnique Montréal
This file has been downloaded from PolyPublie, the institutional repository of Polytechnique Montréal
https://publications.polymtl.ca

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

DÉVELOPPEMENT D'UNE MÉTHODE D'ÉLÉMENTS FINIS POUR PRÉDIRE L'HÉMOLYSE MÉCANIQUE DANS DES ÉCOULEMENTS

DAVID LACASSE

DÉPARTEMENT DE GÉNIE MÉCANIQUE

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

THÈSE PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION

DU DIPLÔME DE PHILOSOPHIÆ DOCTOR (Ph.D.)

(GÉNIE MÉCANIQUE)

NOVEMBRE 2004

© David Lacasse, 2004.

Library and Archives Canada

Published Heritage Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et Archives Canada

Direction du Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence
ISBN: 0-612-98180-0
Our file Notre référence
ISBN: 0-612-98180-0

NOTICE:
The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:
L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Cette thèse intitulée:

DÉVELOPPEMENT D'UNE MÉTHODE D'ÉLÉMENTS FINIS POUR PRÉDIRE L'HÉMOLYSE MÉCANIQUE DANS DES ÉCOULEMENTS

présentée par: LACASSE David

en vue de l'obtention du diplôme de: Philosophiæ Doctor

a été dûment acceptée par le jury d'examen constitué de:

M. REGGIO Marcelo, Ph.D., président

M. PELLETIER Dominique, Ph.D., membre et directeur de recherche

M. GARON André, Ph.D., membre et codirecteur de recherche

M. BOURGAULT Yves, Ph.D., membre

M. GUIBAULT François, Ph.D., membre

à Guy Lafleur, le poète

REMERCIEMENTS

Ce travail n'aurait pu être mené à terme sans l'appui de mes directeurs de recherche, Messieurs André Garon et Dominique Pelletier. Je tiens à les en remercier. Leurs connaissances et leur expérience m'ont en de maintes occasions aidé à venir à bout de problèmes que je croyais insolubles.

Je remercie également les membres de ma famille, en particulier mon épouse Denise et mes parents, Jacques et Rachel, pour leur amour et leur support inconditionnels.

Merci à tous mes collègues et membres du personnel technique qui me sont venus en aide à un moment donné ou à un autre au cours de ce long et épuisant, mais ô combien révélateur voyage. J'ai nommé Monsieur Jean-Marie Béland, Monsieur Donatien N'Dri, Monsieur Saeid Savarmand, Madame Marie-Isabelle Farinas, Monsieur Stéphane Étienne, Madame Manon Leduc, Monsieur Florin Ilinca et Monsieur Frédéric Cotton.

Merci à Monsieur José Urquiza pour ses recommandations savoureuses et son sens de l'humour, trop rare.

Merci aux professeurs Pierre Carreau et Louise Deschênes, du département de génie chimique, et Michel Bernier de génie mécanique, qui m'ont donné accès à de l'équipement indispensable à mes recherches.

Je souhaite aussi remercier les membres du jury d'examen pour avoir pris le temps de lire et d'évaluer mon travail.

En terminant, je veux remercier le CRSNG et le FCAR pour leur appui financier, lequel s'est avéré une source d'encouragement extraordinaire.

RÉSUMÉ

Nous avons développé une méthode d'éléments finis adaptative pour prédire l'hémolyse dans des écoulements. Elle utilise la formulation Galerkin discontinue pour résoudre le modèle d'hémolyse qui consiste en une équation de type advection-réaction à caractère hyperbolique. La résolution précise d'équations de ce type constitue à elle-seule une entreprise de taille. Le défi augmente lorsque le terme réactif (ou terme source) est complexe et discontinu et que l'écoulement présente des zones de recirculation. Pour surmonter ces obstacles, nous avons mis au point un algorithme de résolution incorporant le remaillage adaptatif piloté par des estimations de l'erreur sur les champs de vitesse et d'hémolyse. À notre connaissance, nous présentons un estimateur d'erreur inédit pour le champ d'hémolyse. L'algorithme délivre l'ordre de convergence théorique pour un problème de vérification sur une solution manufacturée. Des ordres de convergence plus faibles ont été observés pour des écoulements réels complexes dans des canules et des contractions soudaines axisymétriques. Des prédictions de l'hémolyse dans des canules nous ont permis de vérifier la convivialité de notre outil et sa capacité à produire des résultats réalistes pour ce cas particulier. Nous avons ensuite procédé à la mesure expérimentale de l'hémolyse dans une contraction soudaine et une contraction graduelle. Le nombre de Reynolds utilisé pour les simulations et les expériences était de 1200, basé sur la vitesse moyenne et le diamètre à l'entrée des contractions, et la viscosité asymptotique à taux de déformation infini (μ_∞) pour un fluide rhéo-fluidifiant. Nous avons mis en place des procédures expérimentales pour mesurer en laboratoire l'hémolyse de façon précise et consistante. En particulier, nous avons accordé beaucoup d'importance à la mesure de μ_∞, tâche compliquée par des effets attribuables à la présence des globules rouges (effets de glissement et de bout) qui se sont avérés négligeables pour des tests effectués avec du sang bovin présentant des hématocrites de 28 et 31%. En comparant les

mesures et les prédictions de l'hémolyse pour les écoulements dans les contractions soudaines, nous avons pu déduire que le seuil de contrainte pour lequel on observe l'hémolyse, fixé à 250 Pa dans le modèle numérique d'après des informations tirées de la littérature, était probablement trop faible pour ce type d'écoulement.

ABSTRACT

We developped a finite element method to predict hemolysis in flows. It uses a discontinuous Galerkin formulation to solve the hemolysis prediction model. The latter is a hyperbolic advection-reaction equation. Solving such equations is not a trivial task. The task becomes even more complicated when the reaction term (source term) is complex and discontinuous, and the flow contains recirculation zones. To overcome these difficulties, we developped a solution algorithm that includes adaptive remeshing driven by error estimates for both the velocity and hemolysis fields. To our knowledge we present the first such error estimator for hemolysis. Code verification using the method of manufactured solutions shows that the finite element method delivers the theoretical convergence rate. Lower convergence rates were observed for more complex, realistic flows in cannulæ and sudden axisymmetric contractions. Hemolysis predictions in cannulæ allowed us to assess the usability of our tool and its capability to produce realistic predictions in this particular case. We then measured *in vitro* the hemolysis in blood circulating through sudden and gradual contractions. The flow Reynold's number for experiments and simulations was set to 1200, based on contraction's inlet diameter and average velocity, and blood's viscosity at infinite shear rate (μ_∞) for a shear-thinning fluid. Detailed experimental procedures were put together to ensure accurate and consistent hemolysis measurements in the laboratory. In particular, a lot of energy was spent on the precise measurement of blood's μ_∞ viscosity. Due to the presence of red cells, detrimental effects such as slip or end effects are often observed when measuring blood viscosity. We finally found out that those effects could be neglected due probably to the low hematocrit levels (28 and 31%) measured in our bovine blood samples. Comparisons between hemolysis predictions and experimental measurements lead us conclude that the threshold value of the mechanical stress to produce hemolysis (set to 250 Pa in the prediction model

and based on the literature) is probably too low for this type of flow.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE iv

REMERCIEMENTS v

RÉSUMÉ vi

ABSTRACT viii

TABLE DES MATIÈRES x

LISTE DES FIGURES xiv

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS xvii

LISTE DES TABLEAUX xx

LISTE DES ANNEXES xxi

INTRODUCTION 1

CHAPITRE 1 CARACTÉRISATION ET PRÉDICTION DE L'HÉMOLYSE - REVUE BIBLIOGRAPHIQUE 8

1.1 Caractérisation de l'hémolyse 8

1.2 Modèles d'hémolyse mécanique dans un écoulement 10

1.2.1 Modèles macroscopiques 11

1.2.2 Modèles microscopiques 15

1.3 La prédiction d'hémolyse dans un contexte de design 17

1.3.1 Méthodes connues 17

1.3.2 Nouvelle méthode 21

1.4 Hypothèses simplificatrices 23

CHAPITRE 2 RÉSOLUTION DE L'ÉQUATION DE PRÉDICTION DE L'HÉMOLYSE 25
2.1 Équation de prédiction d'hémolyse 25
2.2 Choix d'une formulation éléments finis 27
2.2.1 Formulation Petrov-Galerkin stabilisée (SUPG) 29
2.2.2 Formulation Galerkin discontinue (GD) 32
2.2.3 Méthode de caractéristiques 35
2.3 Résolution numérique avec la formulation GD 37
2.3.1 Construction des systèmes élémentaires et assemblage 38
2.3.2 Discrétisation temporelle 39
2.3.3 Traitement du terme source 41
2.3.4 Remaillage adaptatif 41
2.3.5 Algorithme de résolution 49

CHAPITRE 3 VÉRIFICATION DU CODE DE PRÉDICTION DE L'HÉMOLYSE 53
3.1 Méthode des solutions manufacturées 53
3.2 Le test de conservation 60

CHAPITRE 4 PRÉDICTIONS DE L'HÉMOLYSE 65
4.1 Indice d'hémolyse modifié (MIH) 65
4.2 Les canules 67
4.2.1 Domaines de calcul et conditions frontières 68
4.2.2 Prédictions de l'hémolyse pour les canules 71
4.2.3 Comparaison de nos prédictions à celles de De Wachter et Verdonck 79
4.2.4 Prédictions de l'hémolyse pour les canules à bout arrondi . . . 81
4.3 Les contractions soudaines 83
4.3.1 Prédictions de l'hémolyse dans les contractions 85
4.3.2 Convergence des solutions avec le maillage 87

CHAPITRE 5 EXPÉRIENCE ET PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES . 91
5.1 Description de l'expérience 91
5.1.1 Le circuit d'hémolyse 92
5.1.2 Régime opératoire: $\mathsf{Re} = 1200$ 95
5.1.3 Facteurs et variable de contrôle 96
5.1.3.1 Premier facteur: le sang 97
5.1.3.2 Deuxième facteur: la géométrie de la contraction . . 97
5.1.3.3 La variable de contrôle: l'indice MIH 99
5.2 Procédures expérimentales 99
5.2.1 Prélèvements sanguins 99
5.2.2 Mesure de la masse volumique du sang 100
5.2.3 Mesure de la viscosité du sang 101
5.2.3.1 Effet de glissement apparent 105
5.2.3.2 Effet de bout 110
5.2.4 Le remplissage du circuit 112
5.2.5 Échantillonnage 113
5.2.6 Dosage de l'hémoglobine plasmatique Hb 113
5.2.7 Mesure de l'hématocrite Ht et dosage de l'hémoglobine totale Hb_o 115

CHAPITRE 6 MESURES EXPÉRIMENTALES DE L'HÉMOLYSE 116
6.1 Présentation des mesures de MIH 116
6.1.1 Traitement et répétition 116
6.1.2 Résultats 117
6.2 Analyse statistique des mesures de MIH 119
6.3 Notes à propos des mesures expérimentales 122
6.3.1 Variation linéaire de l'hémoglobine plasmatique 122
6.3.2 Biomédicus BP-80 124
6.3.3 Erreur expérimentale 125
6.3.4 Viscosité du sang 125
6.4 Validité du modèle de prédiction de l'hémolyse 126

CONCLUSION 129

RÉFÉRENCES 149

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Globule rouge	2
Figure 1.1	Effet du temps d'application de la contrainte sur l'hémolyse - *Adapté de Leverett et al. [1]*	9
Figure 2.1	Frontières entrantes (∂k_-) et sortantes (∂k_+) de l'élément k	32
Figure 2.2	Élément k avec une arête entrante/sortante	34
Figure 2.3	Élément responsable de l'accumulation de l'erreur dans une zone de recirculation	44
Figure 2.4	Lignes de courant d'un écoulement avec une zone de recirculation	45
Figure 2.5	Maillage #1 et champ d'hémolyse associé	47
Figure 2.6	Erreurs élémentaires sur le maillage #1	48
Figure 2.7	Maillage #2 et champ d'hémolyse associé	50
Figure 2.8	Erreurs élémentaires $\|\|\|\widehat{E_h}\|\|\|_k$ sur le maillage #2	51
Figure 3.1	Maillage et champ d'hémolyse initiaux (cycle adaptatif 00)	56
Figure 3.2	Maillage et champ d'hémolyse finaux (cycle adaptatif 05)	57
Figure 3.3	Diminution de l'erreur en fonction du nombre de noeuds	59
Figure 3.4	Variation de l'erreur avec le nombre de noeuds.	63
Figure 3.5	Maillage et champ d'hémolyse pour le problème de vérification avec une source artificielle de production de l'hémolyse (cycle 07)	64
Figure 4.1	Dimensions des canules et des domaines de calcul.	68
Figure 4.2	Champs de contraintes et d'hémolyse pour la canule *16G* (cycle adaptatif 05)	73
Figure 4.3	Champ d'hémolyse borné pour la canule *16G* (cycle adaptatif 05)	74
Figure 4.4	Oscillations dans le champ d'hémolyse (canule *16G*, cycle adaptatif 05)	74

Figure 4.5	Convergence de l'erreur estimée pour les trois canules	75
Figure 4.6	Erreur estimée et maillage pour la canule *16G*	77
Figure 4.7	Champs de contraintes d'hémolyse pour la canule 16G arrondie (cycle adaptatif 06)	82
Figure 4.8	Champ de contraintes borné pour la canule *16G* (cycle adaptatif 05)	83
Figure 4.9	Domaine de calcul pour les problèmes de contractions	84
Figure 4.10	Zoom du champ de H_L sur le coin de la contraction *C1* (cycle 06)	86
Figure 4.11	Coupes de H_L à $x/D_i = 1$ pour la contraction *C1*.	88
Figure 4.12	E^*_Ω en fonction du nombre de noeuds pour les contractions *C1* et *C2*	88
Figure 4.13	Champs de contraintes projetés et maillages près du coin des contractions *C1* et *C2*	89
Figure 5.1	Le montage	93
Figure 5.2	Le réservoir	94
Figure 5.3	Quatre géométries de contractions	98
Figure 5.4	Viscosité du sang de bovin en fonction du taux de déformation	101
Figure 5.5	Rouleaux; Photo téléchargée de *http://pathy.med.nagoya-u.ac.jp/atlas/doc/node2.html*	102
Figure 5.6	Viscosimètre Couette	103
Figure 5.7	Effet de glissement apparent.	105
Figure 5.8	Dimensions des couples cylindre-coupe	107
Figure 5.9	Finis de surface des pièces usinées	107
Figure 5.10	Mesures de viscosité pour différents finis de surface	108
Figure 5.11	Correction de l'effet de bout	110
Figure 5.12	Hauteur du fluide pour la mesure de l'effet de bout	111
Figure 5.13	Effet de bout avec le fini de surface de 100 microns	112
Figure 6.1	Variation de l'hémoglobine plasmatique en fonction du temps	118

Figure 6.2 Valeurs de MIH pour tous les traitements 118
Figure 6.3 Cartes de contrôle des moyennes et des étendues 120
Figure 6.4 Cartes de contrôle des moyennes et des étendues, avec sept traitements 121
Figure 6.5 Variation de l'hémoglobine plasmatique en fonction du temps (cas particuliers) 123
Figure 6.6 Viscosité μ_∞ en fonction de l'hématocrite. 126
Figure IV.1 Profils de u et v conditions frontières aux problèmes de contractions. 140

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

Caractères usuels

A	Constante dans le modèle de prédiction de l'hémolyse
$A_{380,415,450}$	Absorbance à une longueur d'onde donnée (380, 415 ou 450 nm)
D	Diamètre
E	Erreur
h	Taille d'un élément du maillage
H	Hémolyse, exprimée en %
H_L	Indice d'hémolyse linéaire, exprimé entre 0 et 1
Hb	Hémoglobine plasmatique
Hb_o	Hémoglobine totale
Ht	Hématocrite
k	Élément du maillage
∂k	Arête d'un élément du maillage
$\hat{k}$	Élément de référence
MIH	Indice d'hémolyse modifié
NIH	Indice d'hémolyse normalisé (g/100 l)
P	Pression
Q	Débit volumique
R	Rayon
Re	Nombre de Reynolds
S	Terme source du modèle $= \delta A \tau^{\theta}$
t	Temps
T	Temps total d'une expérience ou d'un calcul
U	Champ de vitesse
$\boldsymbol{u}$	Vecteur vitesse
$\bar{u}$	Vitesse moyenne

u, v, w	Composantes du vecteur vitesse
V	Vitesse de référence
w	Fonction test des formulations éléments finis
x, r, θ	Axes en coordonnées cylindriques

Lettres calligraphiques

$\mathcal{T}$	Couple
$\mathcal{T}_h$	Triangulation (ensemble des éléments du maillage)

Lettres grecques

α	Exposant du terme de contrainte dans le modèle de Giersiepen
β	Exposant du terme temporel dans le modèle de Giersiepen
$\dot{\gamma}$	Taux de déformation
δ	Variable binaire [0,1] dans le modèle de prédiction de l'hémolyse
$\epsilon, \lambda, \zeta, m$	Constantes utilisées dans un problème de vérification
η, ξ	Coordonnées de l'élément de référence
θ	α/β
Γ	Frontière du domaine de calcul
κ	Ratio des rayons interne et externe dans une conduite annulaire
μ	Viscosité
μ_∞	Viscosité à un taux de déformation « infini »
ϕ_i	Fonction test
ϕ_j	Fonction d'interpolation
ρ	Masse volumique
ς	Changement de variable $= \ln(1 - H_L)$
τ	Contrainte de cisaillement

τ_s	Contrainte seuil pour la production de l'hémolyse
ω	Vitesse angulaire
Ω	Domaine de calcul

Indices

ex	Valeur exacte
h	Valeur discrète
i, o	Entrée, sortie
k	Sur un élément
Ω	Sur le domaine
r	Degré des fonctions d'interpolation
$+$	Frontière entrante
$-$	Frontière sortante

Exposant

$*$	Valeur estimée de l'erreur

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1	Constantes de l'équation de prédiction d'hémolyse	23
Tableau 3.1	Évolution de la solution et du maillage en fonction des cycles adaptatifs	62
Tableau 4.1	Cotes de la figure 4.1 (mm).	68
Tableau 4.2	Conditions frontières pour les problèmes de canules	70
Tableau 4.3	Dimensions de référence pour les problèmes de canules	71
Tableau 4.4	Prédictions de l'hémolyse pour les canules.	71
Tableau 4.5	Comparaison des prédictions de l'hémolyse dans des canules. .	79
Tableau 4.6	Prédictions de l'hémolyse pour les canules à bout arrondi. . .	81
Tableau 4.7	Valeurs de R pour les trois contractions.	84
Tableau 4.8	Conditions frontières pour les problèmes de contractions . . .	85
Tableau 4.9	Prédictions de l'hémolyse dans les contractions.	85
Tableau 6.1	Comparaison des mesures de NIH.	124
Tableau V.1	D.O. après agitation (ICM).	144

LISTE DES ANNEXES

Annexe I Critère de von Mises 133

Annexe II Fonction de taille du nouveau maillage 135

Annexe III Calcul de l'ordre de convergence 137

Annexe IV Conditions frontières pour les problèmes de contractions . . 139

Annexe V Mesure de l'hémoglobine plasmatique 142

V.1 Introduction 142

V.2 Objectifs 142

V.3 Observations à l'ICM 143

V.4 Méthodes de dosage alternatives 145

V.4.1 Les « meilleures » 146

V.4.1.1 La méthode de Harboe 146

V.4.1.2 Les méthodes A' et Cripps 147

V.4.2 La méthode TMB 147

V.5 Conclusion 148

INTRODUCTION

La biocompatibilité et le système cardio-vasculaire

Pour remplacer, en tout ou en partie, un organe ou un membre du corps humain et lui restituer sa fonction ou son aspect original, différentes spécialités de la médecine ont recours à des prothèses. Conçus par l'homme, ces appareils éliminent le problème de rareté d'organes humains transplantables. Un problème cependant demeure: celui de la biocompatibilité. Les prothèses artificielles sont en effet perçues comme des intrus par le corps humain qui met en place des mécanismes de défense. On observe alors le phénomène de rejet ou encore des réactions toxiques, lésions, ou tout autre effet nocif à l'organisme hôte. La science des biomatériaux a beaucoup contribué à limiter ces inconvénients en mettant au point des matériaux dont les caractéristiques physico-chimiques de surface permettent une meilleure compatibilité entre la prothèse et les tissus avoisinnants.

Le système cardio-vasculaire est responsable de la circulation sanguine dans l'organisme. Les globules rouges constituent environ quarante-cinq pourcent du volume du sang d'un humain adulte. Le volume restant est occupé par un mélange complexe, le plasma, qui contient environ quatre-vingt-dix pourcent d'eau. Les globules rouges ont la forme de disques biconcaves d'un diamètre d'environ 8 microns [2], comme montré sur la figure 1. Ils ont pour principale fonction le transport de l'oxygène et du bioxyde de carbone entre les poumons et les différents tissus du corps humain. Ce rôle est rendu possible grâce à une protéine, l'hémoglobine, à laquelle se fixent les molécules d'oxygène et de bioxyde de carbone. L'hémoglobine représente environ 95 % du poids sec des globules rouges.

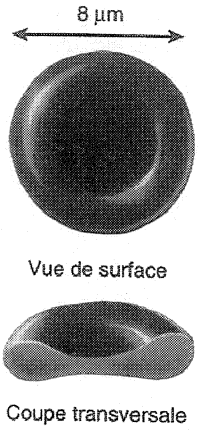


Figure 1: Globule rouge

La définition de tissu[1] s'applique à l'ensemble des globules rouges et, par extension, au sang. Mais ce tissu possède une caractéristique unique: il s'écoule sans arrêt. Le problème de biocompatibilité prend donc une dimension particulière lorsqu'il est question du système cardio-vasculaire. Tout dispositif destiné à venir en contact avec le sang en mouvement, qu'il s'agisse d'une prothèse valvulaire, d'une pompe d'assistance ventriculaire ou d'un simple connecteur dans un réseau de perfusion extra-corporel, doit être conçu en tenant compte du mouvement du sang. Un fluide en mouvement subit toutes sortes de contraintes mécaniques. Dans le cas du sang, ces contraintes peuvent entraîner une déformation importante de la paroi des globules rouges avec possibilité de rupture. L'hémoglobine et autres composés contenus dans les globules rouges sont alors libérés dans le plasma sanguin. Ce dommage à la paroi des globules rouges est appelé **hémolyse**. Les sections suivantes décrivent le phénomène d'hémolyse et ses effets sur l'organisme humain.

[1]Ensemble de cellules qui ont la même structure et la même fonction. [3]

Hémolyse du sang

Les globules rouges sont capables de remarquables déformations lorsque soumis à une force uniaxiale. Cette caractéristique leur permet de circuler dans les capillaires les plus fins du corps humain, dont le diamètre n'excède pas trois microns. Ils reprennent leur forme originale lorsque la force est relâchée. La paroi des globules rouges, constituée de couches superposées de lipides et de protéines, est toutefois très peu extensible lorsque soumise à une tension biaxiale: elle peut seulement toléler une augmentation de surface d'environ 7.5% avant que n'apparaissent les premiers signes d'hémolyse [4]. Des pores se forment alors dans la paroi, laissant ainsi s'échapper l'hémoglobine et autres composés. Une tension appliquée brutalement ou pour une longue durée pourra déchirer la paroi en entraînant la destruction du globule. En modélisant la paroi du globule rouge comme un solide viscoélastique, Rand [5] a développé une expression de la tension critique (σ_c) d'un globule rouge, c'est-à-dire la tension imposée dans la paroi pour laquelle on observera l'hémolyse. Selon le modèle de Rand, la tension critique est fonction de son temps d'application. Ainsi, plus le temps d'application est court, plus la tension critique est élevée, et vice-versa. Il existe toutefois une tension minimale absolue, qui, même appliquée pour un temps infiniment long, ne causera pas l'hémolyse.

En présence d'un écoulement sanguin, il est difficile, voire impossible, de mesurer la tension dans la paroi des globules rouges. Par contre, on peut mesurer les contraintes dans le fluide, en différents points de l'écoulement. Avec des suspensions de globules rouges dans une solution de Dextran et un viscosimètre de type cône et plaque, Williams [6] a mesuré l'hémolyse en fonction de la grandeur et de la durée des contraintes appliquées sur le fluide. Ses résultats lui ont permis de développer un modèle viscoélastique de la paroi des globules rouges dont les paramètres se rapprochent de ceux du modèle de Rand. Ce dernier, bien qu'élaboré à partir d'éléments théoriques

simples, nous renseigne donc de façon qualitative sur le phénomène d'hémolyse des globules rouges soumis à des contraintes.

Conséquences de l'hémolyse sur l'organisme humain

La durée de vie normale d'un globule rouge dans le corps humain est d'environ 120 jours. Notre organisme, par le biais de la moelle osseuse, produit quotidiennement environ 2×10^{11} globules rouges pour remplacer les globules détruits de façon naturelle. Ce nombre représente approximativement 1% du nombre total de globules rouges dans le corps d'un adulte de 70 kg.[2] Si le taux de destruction des globules est tel que leur durée de vie moyenne est réduite à environ 20 jours, le corps ne peut compenser et l'anémie se développe [7], caractérisée par la pâleur, la faiblesse, les troubles digestifs, les vertiges ou l'accélération du rythme cardiaque. Une autre conséquence d'un taux d'hémolyse anormalement élevé est l'empoisonnement du sang par l'hémoglobine libérée dans le plasma. Finalement, on a démontré (voir Reimers *et al.* [8] et les références qui y sont citées) que l'adénosine diphosphate (ADP) libérée dans le plasma lors de l'hémolyse stimule l'agrégation des plaquettes à l'origine de la formation de thromboses.

Motivation et objectifs de recherche

Un projet de conception d'une pompe d'assistance ventriculaire gauche (ci-après identifiée par l'acronyme PAVG) est en cours au département de génie mécanique de l'École Polytechnique de Montréal depuis 1998. Comme son nom l'indique, la PAVG

[2] Le volume de sang chez un adulte est d'environ 60 ml/kg et la concentration de globules rouges varie de 4.5 à 5.5 $\times 10^6$ globules/μl.

assiste le ventricule gauche du coeur qui assure la circulation du sang oxygéné dans le corps.

La performance hydrodynamique prend beaucoup d'importance parmi les critères de design d'une PAVG. Cependant, il faut aussi considérer les dommages qu'elle peut causer au sang, et en particulier l'hémolyse. La minimisation de l'hémolyse doit donc inévitablement faire partie des critères de design de l'appareil. Il n'existe que deux méthodes pour quantifier l'hémolyse causée par une PAVG: l'expérimentation et la simulation numérique. La première méthode consiste à mesurer l'hémolyse en laboratoire. Elle requiert évidemment d'avoir un prototype sous la main. C'est une approche qui donne des résultats tangibles puisque mesurables mais qui s'avère longue et coûteuse (fabrication du prototype et du montage expérimental, temps d'expérimentation, *etc.*). La simulation numérique permet, quant à elle, de quantifier l'hémolyse causée par la PAVG dans les phases préliminaires du design, avant même la fabrication d'un prototype. Le temps et les coûts de conception de l'appareil s'en trouvent donc considérablement réduits. Malheureusement, il manque un outil numérique capable de prédire l'hémolyse et d'identifier clairement les zones où les dommages sont causés n'existe pas encore. Ce besoin motive la présente recherche. Burgreen *et al.* [9] du réputé McGowan Center for Artificial Organ Development affirment d'ailleurs dans un article paru récemment: « *To date, universally applicable blood damage models have proven to be elusive* » . La revue bibliographique présentée à la section 1.3 leur donne raison. À défaut de mieux, une approche simple couramment utilisée consiste à modifier le design de l'appareil pour minimiser les zones de contraintes élevées. Cette façon de faire est hasardeuse puisqu'elle ne tient pas compte de la durée d'application des contraintes, et de l'historique des dommages. Il apparaît donc souhaitable de développer et valider un outil numérique pour prédire l'hémolyse et identifier les parties de l'appareil qui en sont responsables.

Les objectifs général et spécifiques de cette recherche s'énoncent donc comme suit:

Objectif général

- Développer un outil de prédiction de l'hémolyse pour utilisation en design.

Objectifs spécifiques

- Développer un modèle mathématique de l'hémolyse;
- Proposer une méthode appropriée pour résoudre le modèle dans des géométries axisymétriques;
    1. Analyser le modèle;
    2. Étudier différentes méthodes de résolution possibles;
    3. Écrire les codes de calcul;
    4. Tester les méthodes et retenir la meilleure;
- Formuler une méthodologie pour contrôler la qualité des solutions;
    1. Étudier le comportement numérique du modèle;
    2. Développer une façon d'estimer l'erreur des solutions;
    3. Vérifier la convergence des solutions à l'aide d'un algorithme de remaillage adaptatif;
- Faire une étude comparative entre des prédictions d'hémolyse et des mesures expérimentales;
    1. Mettre en place des procédures expérimentales pour obtenir des mesures fiables et précises des caractéristiques du sang de bovin et de l'hémoglobine plasmatique;
    2. Mesurer l'hémolyse en laboratoire pour des écoulements laminaires de sang de bovin dans des géométries axisymétriques simples;

3. Obtenir des prédictions de l'hémolyse pour les mêmes géométries;
4. Comparer les résultats expérimentaux et numériques;
5. Proposer des améliorations à apporter au modèle;

CHAPITRE 1

CARACTÉRISATION ET PRÉDICTION DE L'HÉMOLYSE - REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1 Caractérisation de l'hémolyse

Dès le début des années soixante, des recherches faisaient état de cas d'hémolyse causés par des prothèses valvulaires [10, 11]. Nevaril *et al.* [12] furent parmi les premiers à étudier les mécanismes par lesquels des dommages peuvent être causés aux globules rouges. Cette étude macroscopique portant sur un échantillon de sang plutôt que sur des globules isolés s'intéresse à l'effet des variations de pression, des contraintes de cisaillement et de l'impact direct des globules rouges sur une paroi solide. Pour des conditions expérimentales proches des conditions *in vivo*, ils concluent que les contraintes de cisaillement représentent le facteur le plus dommageable. Des modifications importantes de la physionomie des globules sont observées si la contrainte de cisaillement imposée dépasse le seuil de 150 Pa; par modifications importantes on entend la déformation permanente des globules. L'hémolyse n'est toutefois pas observée ici. Un globule rouge dont la paroi est déformée de façon permanente ne possède plus la souplesse et la déformabilité nécessaires pour circuler dans les capilaires du corps. Il sera éventuellement éliminé par la rate qui trie et élimine les globules incapables de se déformer pour passer au travers des minuscules ouvertures qu'elle contient. Toujours selon la référence 12, l'hémolyse, c'est-à-dire un dommage qui entraîne la libération de l'hémoglobine, devient significative lorsque la contrainte imposée est de l'ordre de 300 Pa. Du même groupe de recherche, Leverett *et al.* [1] catégorisent les contraintes de cisaillement. Dans la catégorie dite de cisaillement

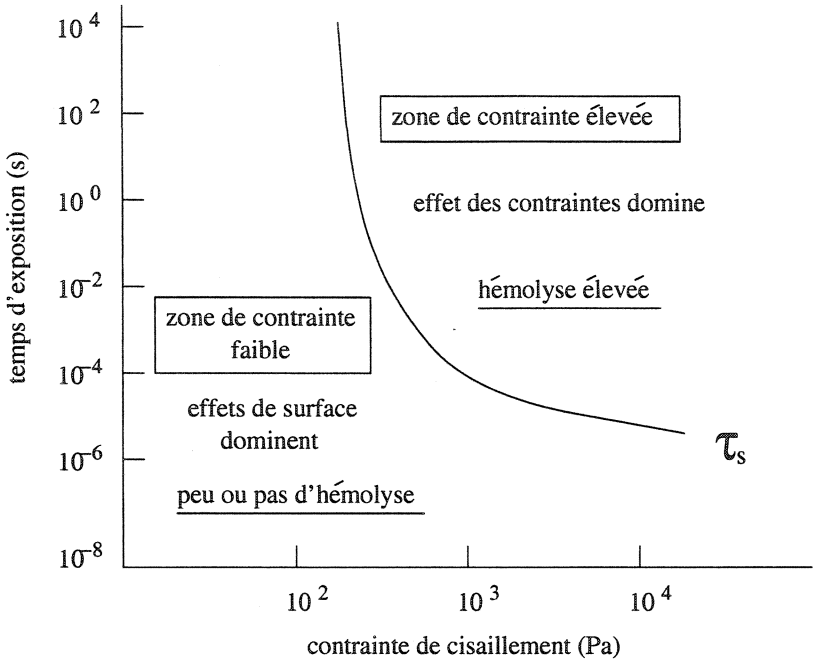


Figure 1.1: Effet du temps d'application de la contrainte sur l'hémolyse - *Adapté de Leverett et al. [1]*

faible, les niveaux d'hémolyse sont faibles ou inexistants et l'intéraction entre la surface solide et les globules rouges est la cause dominante des dommages observés. Les caractéristiques de la surface du solide telles sa rugosité ou sa charge électronique prennent dans ce cas beaucoup d'importance. Dans la catégorie de cisaillement élevé, les contraintes de cisaillement agissant sur les globules rouges dominent et les niveaux d'hémolyse observés sont importants. Les effets de surface et d'inertie, de même que les interactions globule-globule sont négligeables. La frontière entre une contrainte de cisaillement faible et une contrainte de cisaillement élevée dépend de son temps d'application, comme le montre la figure 1.1. Pour un temps d'application donné, la valeur de la contrainte indiquée par la courbe représente en fait un seuil en-deça duquel il n'y a pas d'hémolyse mécanique, ce que nous appellerons la contrainte seuil τ_s. La figure 1.1 est issue des résultats de plusieurs chercheurs (voir références dans Leverett *et al.* [1] et Coakley *et al.* [13]) qui ont étudié l'hémolyse mécanique du sang soumis à des contraintes de différentes grandeurs et de différentes durées, à l'aide de

différents appareils.

Cette recherche s'intéresse à l'hémolyse mécanique du sang. Les effets de surface en sont omis. Il nous faut toutefois déterminer le seuil τ_s pour les conditions qui nous intéressent. Ceci consiste en une tâche plutôt ardue car le temps d'application des contraintes dans, par exemple, une PAVG est assez difficile à évaluer. Nous estimons cependant le temps de résidence d'un globule dans la PAVG développée à l'É.P.M. à environ 10^{-1} seconde. Selon la figure 1.1, le seuil d'hémolyse mécanique est alors d'approximativement 250 Pa. C'est cette valeur de τ_s que nous utiliserons pour notre modèle d'hémolyse mécanique. Sachant que le temps d'application des contraintes, en particulier les pics de contraintes très localisés, est probablement plus court, il est possible que les prédictions d'hémolyse surestiment l'hémolyse réelle.

1.2 Modèles d'hémolyse mécanique dans un écoulement

La prédiction d'hémolyse requiert un modèle qui permet de quantifier les dommages résultant de l'application d'une contrainte sur un échantillon de sang, en fonction des paramètres les plus importants, soit la grandeur de la contrainte et son temps d'application [1]. On peut diviser les modèles d'hémolyse en deux groupes:

1. Modèles macroscopiques (empiriques);

2. Modèles microscopiques (théoriques).

Les modèles macroscopiques s'appuient sur des observations faites sur un volume donné de sang soumis à une contrainte. On s'intéresse alors au résultat global

(moyen) plutôt qu'au résultat local (individuel). Cette approche simple est intuitive en ingénierie. Elle comporte toutefois un désavantage de taille: les paramètres du modèle peuvent être fonction des conditions expérimentales. Ainsi, un modèle obtenu pour un écoulement cisaillé entre deux disques en rotation pourra, par exemple, différer d'un modèle obtenu pour un écoulement au travers d'un orifice. Il s'agit alors de cas par cas, ce qui rend difficile la généralisation d'un modèle empirique.

Les modèles microscopiques s'appuient quant à eux sur des principes théoriques. En général, ils permettent d'obtenir le dommage subi par un globule soumis à des contraintes données et le résultat est ensuite généralisé à un groupe de globules exposé aux mêmes contraintes. Une telle approche théorique devrait normalement s'avérer plus générale et donc applicable à différents écoulements, sans discernement. Le principal désavantage de cette approche est sa mise en pratique. Tout d'abord, il faut connaître la ou les relations entre les contraintes et le dommage aux globule; la meilleure façon d'y parvenir étant encore la voie expérimentale. Ensuite, un écoulement sanguin contient des milliards et des milliards de globules; il faut donc trouver une manière statistiquement valable pour pouvoir généraliser les résultats individuels à l'ensemble de l'écoulement, et ce, en maintenant les coûts de calculs à des niveaux raisonnables.

Les sous-sections suivantes présentent les modèles macroscopiques et microscopiques connus les plus utilisés.

1.2.1 Modèles macroscopiques

À notre connaissance, il n'existe que deux modèles macroscopiques de prédiction d'hémolyse. Le premier modèle est le résultat des travaux de Bluestein et Mockros [14] qui ont étudié quatre types d'écoulements différents en circuit fermé, soit:

écoulement dans un tuyau circulaire, dans un Venturi, au travers d'un orifice et des écoulements uniformément cisaillés. Le modèle proposé:

$$h_t = K\ E^{1.2} \tag{1.1}$$

relie le taux d'hémolyse h_t au taux de dissipation de l'énergie mécanique E, selon le raisonnement suivant:

> « The rate of deformation of an elemental blood volume determines the rate at which mechanical energy is dissipated locally. Deformation of the blood implies deformation of the red cells and (...) the rate of energy dissipation is chosen as the flow paramater governing mechanical hemolysis. »

Pour les trois premiers écoulements (tuyau, Venturi et orifice), le taux de dissipation de l'énergie E est calculé à l'aide de la perte de pression entre l'entrée et la sortie de la section test (ΔP_t), du débit (Q) et du volume de sang contenu dans la section d'essais (V_t) selon $E = \Delta P_t\ Q/V_t$. Les écoulements uniformément cisaillés sont générés par le mouvement d'une surface par rapport à une autre. Par exemple, le sang contenu entre deux cylindres concentriques, l'un en rotation et l'autre fixe, subit une contrainte qui est la même partout. La fonction de dissipation E est alors calculée à l'aide des mesures du couple appliqué sur le cylindre immobile (T), du nombre de rotations par unité de temps de l'autre cylindre (N), et du volume de sang contenu entre les cylindres (V_t): $E = 2\pi NT/V_t$. La constante K du modèle est propre à chacun de ces écoulements et, aux dires des auteurs, augmente avec la non-uniformité de la dissipation de l'énergie. Autrement dit, plus la dissipation de l'énergie est concentrée en certains endroits de l'écoulement (par exemple aux sites où il y a des pics de contraintes), plus la valeur de K est élevée et plus il y a d'hémolyse. Le modèle de Bluestein et Mockros ne nous fournit cependant aucune

information permettant de relier l'hémolyse à une valeur de contrainte précise et ne peut donc être utilisé dans un contexte de design.

Le second modèle macroscopique est celui de Giersiepen *et al.* [15]:

$$H(\%) = 3.62 \times 10^{-5}\, \tau^{2.416}\, t^{0.785} \tag{1.2}$$

La contrainte est exprimée en Pascal[1] et son temps d'application en secondes. Ce modèle, ci-après nommé modèle de Giersiepen, est développé à partir de données expérimentales de Wurzinger *et al.* [16] obtenues avec un viscosimètre rotatif générant une contrainte uniforme dans un échantillon de sang humain. Les données couvrent des temps d'exposition variant de 0.014 à 0.7 s et des contraintes variant de 120 à 535 Pa.

L'équation (1.2) corrobore les observations déjà faites par d'autres chercheurs dans des conditions différentes. Leverett *et al.* [1] de même que Sutera et Mehrjardi [17] ont en effet montré que le pourcentage d'hémolyse varie de façon plus ou moins quadratique avec la contrainte lorsque celle-ci varie de 150 à 4500 Pa. Les temps d'exposition, constants dans les deux cas, étaient respectivement de 2 et 4 minutes. D'autre part, Hellums et Brown [18] ont obtenu une croissance approximativement linéaire du pourcentage d'hémolyse avec le temps d'exposition pour $3 < t < 120$ secondes et une contrainte constante à 192 Pa.

On pourrait donc exprimer le pourcentage d'hémolyse par une relation générale de la forme:

$$H(\%) = A'\, \tau^{\alpha}\, t^{\beta} \tag{1.3}$$

où A', $\alpha \approx 2$ et $\beta \approx 1$ sont des constantes.

[1] 1 Pascal = 1 N/m^2 = 10 dynes/cm^2

Le modèle de Giersiepen convient à une utilisation en design car il présente l'hémolyse H comme une fonction directe de la contrainte et de son temps d'application. De plus, l'étendue des contraintes et des temps d'application étudiées couvrent assez bien les valeurs généralement observées pour des écoulements dans des dispositifs biomédicaux. C'est à partir du modèle de Giersiepen que nous avons choisi de développer notre outil de prédiction de l'hémolyse. Précisons cependant que le modèle de Giersiepen a été obtenu à partir d'un écoulement qui ne fait pas intervenir toutes les composantes du tenseur des contraintes. En fait, le τ de l'équation (1.2) se limite à la seule contrainte de cisaillement $\tau_{r\theta}$:

$$\tau = \tau_{r\theta} = -\mu r \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}r}\left(\frac{w}{r}\right) \tag{1.4}$$

La question suivante se pose: le modèle est-il toujours valide dans un écoulement qui fait intervenir toutes les composantes du tenseur des contraintes? Ne pouvant pour l'instant répondre à cette question, nous faisons l'hypothèse que le modèle de Giersiepen s'appliquera pour une valeur scalaire de τ représentative de toutes les composantes du tenseur. Cette valeur est obtenue à l'aide du critère de von Mises dont on discute à l'annexe I.

La question qui doit être posée maintenant est la suivante: Comment faire pour utiliser un modèle macroscopique (*e.g.* Giersiepen) afin de prédire l'hémolyse à l'intérieur d'un écoulement où chaque globule rouge a sa trajectoire propre, étant ainsi soumis à des contraintes dont la grandeur et la durée lui sont propres? La réponse à cette question se trouve à la section 1.3.2.

1.2.2 Modèles microscopiques

Les modèles microscopiques prédisent les dommages subis par les globules rouges, un à la fois. Parmi les premiers publiés, celui de Yeleswarapu *et al.* [19] propose d'intégrer l'effet des contraintes le long de la trajectoire du globule, afin de tenir compte de l'historique des contraintes:

$$D(T) - D_o = \int_0^T \left(\frac{\tau(t)}{\tau_0}\right)^r \frac{\mathrm{d}t}{(1 - D(t))^k} \tag{1.5}$$

La fonction $D(t)$ représente un indice normalisé du dommage subi par le globule. Ainsi, $D = 0$ signifie que le globule est intact et $D = 1$ implique la destruction du globule. D_o est le niveau de dommage à $t = 0$ et T est le temps d'exposition du globule à la contrainte $\tau(t)$. τ_0, r et k sont des constantes du modèle dont la valeur n'est pas spécifiée. L'équation 1.5 a été développée théoriquement pour un globule unique et les constantes doivent être ajustées de façon à tenir compte de son état physiologique, par exemple son âge. Il s'agit donc d'un modèle dont l'application en ingénierie devient coûteuse numériquement puisqu'il faut suivre les globules individuellement. Il serait cependant peut-être possible d'étendre l'application du modèle à un petit élément de fluide, donc à un groupe de globules. La signification de D deviendrait alors similaire à un indice d'hémolyse, *i.e.* $D = 0 \Rightarrow 0\%$ d'hémolyse et $D = 1 \Rightarrow 100\%$ d'hémolyse. Mais encore faut-il déterminer cette fonction $D(t)$, ce qui n'est pas chose facile lorsque $\tau(t)$ devient le moindrement complexe. Si on considère le cas particulier pour lequel la contrainte est constante sur l'intervalle [0,T] et $D_o = 0$, on peut intégrer l'équation 1.5 pour obtenir:

$$t = \frac{1 - (1 - D)^{k+1}}{(k + 1)} \left(\frac{\tau_0}{\tau}\right)^r \tag{1.6}$$

Si on choisit $k = 0$ et $r = 2$, on obtient après réarrangement des termes:

$$D = \frac{1}{\tau_0^2}\,\tau^2\,t \tag{1.7}$$

On remarque une forte similarité entre l'équation (1.7) et le modèle empirique de Giersiepen. Du point de vue phénoménologique, le modèle théorique de Yeleswarapu *et al.* ne nous apprend rien et le problème suivant demeure: comment utiliser facilement ce modèle dans un contexte de design ?

Le modèle de Bludszuweit [20] suit également l'approche microscopique. La contrainte $\tau(t)$ que subit le globule alors qu'il circule dans le domaine est décortiquée en un ensemble de fonctions cycliques uniformes ayant chacune leur amplitude. Pour chacune de ces fonctions cycliques il faut connaître le nombre de cycles requis pour que la lyse du globule survienne. Par exemple, supposons qu'il faille qu'un globule subisse $N = 5$ cycles d'une fonction f d'amplitude donnée pour qu'il y ait lyse. S'il subit seulement $n = 2$ de ces cycles, l'indice de dommage D_f sera de 0.4 puisque:

$$D_f = \frac{n_f}{N_f} \tag{1.8}$$

Il reste à déterminer un nombre k de ces fonctions pour couvrir le spectre des contraintes subies par le globule, tel que:

$$D_{globule} = \sum_{f=1}^{k} D_f \tag{1.9}$$

Le dommage causé par la prothèse sur l'ensemble des globules est ensuite calculé avec:

$$D_{prothese} = \frac{1}{p}\sum_{i=1}^{p}(D_{globule})_i \tag{1.10}$$

La méthode de Bludszuweit, comme celle de Yeleswarapu *et al.*, permet de quantifier l'hémolyse causée par une prothèse en tenant compte de l'historique des contraintes subies par les globules rouges. Elle présente donc un certain intérêt et des défis certains. Il faut d'abord connaître la relation qui existe entre le dommage et les fonctions cycliques de contrainte, ce qui n'est pas le cas à ce jour. Il faut aussi avoir sous la main un logiciel qui permette de suivre la trajectoire des particules, donc capable de faire des intégrations lagrangiennes. Finalement, il faut utiliser un nombre p très élevé de globules pour avoir une valeur $D_{prothese}$ statistiquement viable. Pour des géométries complexes, il est pratiquement impossible d'utiliser suffisamment de globules pour couvrir tout le domaine d'écoulement.

1.3 La prédiction d'hémolyse dans un contexte de design

Avoir en sa possession un bon modèle de prédiction d'hémolyse ne suffit pas. Il faut aussi disposer d'un outil (une méthode) de calcul permettant de l'utiliser. Dans cette section, nous passons d'abord en revue les méthodes connues puis nous présentons la nouvelle méthode utilisée dans cette recherche.

1.3.1 Méthodes connues

Le premier effort de prédiction de l'hémolyse dans un écoulement remonte à 1989. Tansley *et al.* [21], voulaient déterminer le potentiel hémolytique et thromboembolique d'une prothèse valvulaire. L'idée consiste à simuler l'écoulement du sang dans la prothèse puis à identifier les zones dites « hémolysantes » , c'est-à-dire les zones à la surface de la prothèse où la contrainte de cisaillement calculée excède la contrainte critique fixée à 150 Pa. Les surfaces hémolysantes sont exprimées en

pourcentage de la surface totale de la prothèse. On produit ainsi des courbes du pourcentage de surface hémolysante en fonction du débit. La principale lacune à cette approche est qu'elle ne considère que l'hémolyse causée sur les surfaces et néglige l'hémolyse causée ailleurs dans le fluide. On néglige aussi l'historique des dommages subis par les globules alors qu'ils circulent dans la prothèse. De plus, d'un point de vue strictement numérique, les auteurs calculent des contraintes de cisaillement sur les parois en utilisant un maillage non adapté à leur problème. Dans une récente publication [22], nous avons démontré l'importance des effets de maillage lors de la prédiction des contraintes de cisaillement sur les surfaces.

Pinotti et Rosa [23] furent, en 1995, les premiers à proposer une approche qui tienne compte à la fois de la grandeur de la contrainte et du temps d'exposition. Ils ont utilisé le modèle de Giersiepen (équation 1.2) pour prédire l'hémolyse dans une pompe centrifuge constituée de deux disques parallèles en co-rotation. Le sang entre par le centre d'un des disques suivant l'axe de rotation de la pompe. La force centrifuge fait ensuite s'écouler le sang dans la direction radiale, entre les deux disques. Cette géométrie axisymétrique très simple permet d'utiliser un maillage structuré constitué de mailles rectangulaires. Par conséquent, il devient très facile de calculer un temps de résidence dans chaque maille en divisant la longueur de la maille par la vitesse radiale. La contrainte est également calculée maille par maille à l'aide du critère de Tresca. Connaissant la contrainte et le temps de résidence, le pourcentage d'hémolyse dans chaque maille est calculé à l'aide de l'équation (1.2). Bien que l'idée soit louable, la méthode est inexacte car le modèle de Giersiepen est non-linéaire en temps et le dommage ne peut alors être sommé maille par maille. Considérons par exemple un écoulement 1-D à vitesse constante (v) et pour lequel le cisaillement τ est uniforme. Le domaine est divisé en n mailles de calcul de longueur h. Le temps de résidence dans chaque maille est donc h/v et l'hémolyse totale accumulée sur le domaine est

obtenue par sommation de l'hémolyse élémentaire calculée avec l'équation(1.3):

$$H(\%) \quad = \quad \sum_{n} A' \, \tau^{\alpha} \left(\frac{h}{v}\right)^{\beta} \quad = \quad nA' \, \tau^{\alpha} \left(\frac{h}{v}\right)^{\beta}$$

Sur le même domaine de calcul, avec les mêmes valeurs de v et τ, on divise la taille des mailles par deux. Le temps de résidence dans chaque maille est donc réduit à $h/2v$. Puisqu'il y a maintenant $2n$ éléments, l'hémolyse totale sur le domaine est égale à:

$$H(\%) \quad = \quad \sum_{2n} A' \, \tau^{\alpha} \left(\frac{h}{2v}\right)^{\beta} \quad = \quad 2nA' \, \tau^{\alpha} \left(\frac{h}{2v}\right)^{\beta}$$

Le résultat obtenu doit être unique, peu importe le maillage. Cet exemple démontre que c'est possible si et seulement si $\beta = 1$. Nous en concluons que toute méthode de prédiction d'hémolyse utilisant le modèle de Giersiepen tel quel, avec $\beta = 0.785$, est fausse.

De Wachter et Verdonck [24] et Yano *et al.* [25] ont également utilisé l'équation de Giersiepen tandis que Song *et al.* [26] ont employé une équation très similaire à celle-ci. Tous ces auteurs appliquent un modèle selon une approche lagrangienne, c'est-à-dire que le dommage est calculé en suivant la trajectoire de quelques particules se déplaçant avec le courant. Le temps d'application de la contrainte est calculé en divisant la distance entre deux points d'intégration consécutifs par la norme euclidienne du vecteur vitesse entre ces points. La différence entre ces études réside essentiellement dans le nombre de trajectoires suivies pour calculer l'hémolyse (7 pour de Wachter et Verdonck [24], 937 pour Yano *et al.* [25] et 388 pour Song *et al.* [26]) et la méthode pour extrapoler les résultats obtenus sur les trajectoires des particules à l'ensemble du domaine. Une fois de plus la valeur de $\beta \neq 1$ fausse la démarche.

L'approche lagrangienne est également de mise pour mettre en application le modèle

de Bludszuweit [20]. Quelques chercheurs l'ont utilisé, à commencer par Bludszuweit elle-même [27], et, plus récemment, Apel *et al.* [28]. La méthode consiste à appliquer le modèle le long de la trajectoire de plusieurs particules à partir de l'entrée du domaine. Il est impossible de porter un jugement sur la valeur des résultats obtenus puisqu'il s'agit d'un modèle purement théorique qui n'a, à notre connaissance, jamais été validé. Rappelons que l'approche lagrangienne, qu'elle soit appliquée au modèle de Bludszuweit ou à celui de Giersiepen, possède de sérieuses lacunes dont nous avons déjà fait mention à la section 1.2.2.

Dans un article publié récemment, Tamagawa et Minakawa [29] ne s'encombrent pas d'un modèle pour prédire l'hémolyse dans des écoulements turbulents au travers d'orifices. Leur approche consiste à estimer un indice P par une intégrale de la contrainte turbulente τ_t sur le domaine de calcul divisé en micro-élements d'aire égale à ΔS:

$$P = \iint \delta |\tau_t| \, \boldsymbol{u} \, \Delta S \tag{1.11}$$

$$\text{avec } \delta = \begin{cases} 0 & : 0 \leq |\tau_t| < \tau_s \\ 1 & : |\tau_t| \geq \tau_s \end{cases}$$

La valeur τ_s est la contrainte turbulente seuil pour laquelle il y a hémolyse. Sa valeur est ajustée pour que les valeurs prédites numériquement correspondent aux résultats expérimentaux. Il va sans dire qu'une telle approche ne tient pas la route parce qu'elle ne repose sur rien. Ils ont également tenté, sans succès, d'enrichir leur équation de prédiction en exprimant τ_s comme une fonction de l'échelle temporelle de Kolmogorov.

Il n'existe, à notre connaissance, aucune autre méthode connue de prédiction d'hémolyse que celles présentées ici. Comme nous avons pu le constater, à l'instar de Bur-

green *et al.* [9], aucune d'entre elles n'apparaît assez robuste et génerale pour être appliquée dans un contexte de design. La section suivante décrit une méthode différente que nous croyons convenable à une utilisation en design. Elle fait évidemment l'objet de la présente recherche.

1.3.2 Nouvelle méthode

Contrairement aux approches lagrangiennes de plus en plus employées pour la prédiction d'hémolyse, la méthode de Garon *et al.* [30] est eulérienne et continue. La prédiction d'hemolyse obtenue couvre l'ensemble du domaine d'écoulement et non uniquement la trajectoire de quelques particules. Elle permet, elle aussi, de considérer l'historique des dommages subis par les globules le long de leur déplacement.

Tel que discuté à la section précédente, il est essentiel que le modèle de prédiction d'hémolyse soit linéaire en temps. Considérons donc le modèle général (1.3) rendu linéaire en temps en élevant tous les termes à la puissance $\frac{1}{\beta}$:

$$H_L = A\,\tau^{\frac{\alpha}{\beta}}\,t \tag{1.12}$$

$$\text{avec} \qquad H_L = \left(\frac{H}{100}\right)^{\frac{1}{\beta}}$$
$$A = \left(\frac{A'}{100}\right)^{\frac{1}{\beta}}$$

L'indice H_L est une valeur de la fraction d'hémolyse, normalisée entre 0 et 1, qui varie linéairement en temps. Dans un repère lagrangien qui se déplace avec la particule, la variation temporelle de l'indice d'hémolyse est, selon l'équation (1.12):

$$\frac{DH_L}{Dt} = A\,\tau^{\frac{\alpha}{\beta}} \tag{1.13}$$

La dérivée totale de l'équation (1.13) peut être transposée à un repère eulérien fixe:

$$\frac{\partial H_L}{\partial t} + (\boldsymbol{u} \cdot \nabla) H_L = \delta \; A \; \tau^{\frac{\alpha}{\beta}} \tag{1.14}$$

L'équation (1.14) est une simple équation de transport de H_L avec un terme source à droite de l'égalité. Le coefficient supplémentaire δ est ajouté pour tenir compte de la contrainte seuil τ_s:

$$\delta = \begin{cases} 0 & \text{si } \tau < \tau_s \\ 1 & \text{si } \tau \geq \tau_s \end{cases} \tag{1.15}$$

Physiquement, la valeur de l'indice H_L ne peut évidemment dépasser 1. L'équation (1.14) ne le garantit pas car le terme source n'est pas borné. Nous proposons d'ajouter l'expression $(1 - H_L)$ à droite de l'égalité de sorte que le terme source s'annule lorsque l'indice H_L est égal à 1:

$$\frac{\partial H_L}{\partial t} + (\boldsymbol{u} \cdot \nabla) H_L = \delta \; A \; \tau^{\frac{\alpha}{\beta}} \; (1 - H_L) \tag{1.16}$$

Les valeurs de H_L étant normalement très petites, cette modification n'aura que très peu d'effet sur la solution. Elle est par contre essentielle pour que l'équation de prédiction génère uniquement des résultats physiquement réalistes.

La contrainte τ que subissent les globules rouges est calculée à partir du champ de vitesses, connu *a priori*. Les constantes du modèle, soit A, α, β et τ_s prennent les valeurs indiquées au tableau 1.1. Elles sont conformes au modèle de Giersiepen et à la figure 1.1.

Tableau 1.1: Constantes de l'équation de prédiction d'hémolyse

A	α	β	$\tau_s(Pa)$
6.23×10^{-9}	2.416	0.785	250

1.4 Hypothèses simplificatrices

Dans le chapitre suivant, nous décrirons comment résoudre l'équation (1.16) pour obtenir des prédictions d'hémolyse sur la base des hypothèses simplificatrices suivantes:

1. Bien que le sang soit en réalité une suspension de particules, nous le considérons comme un fluide homogène newtonien;
2. L'inertie des globules rouges est négligée;
3. Les caractéristiques de surface (rugosité, charge électronique, *etc.*) des parois solides sont négligées;
4. La valeur de l'indice d'hémolyse calculée localement constitue une moyenne statistique pour tous les états physiologiques possibles des globules rouges (âge, résistance aux dommages, *etc.*) et toutes les orientations possibles des globules;
5. La formation de rouleaux et son effet possible sur la résistance des globules aux dommages sont négligés;
6. La contrainte seuil (τ_s) qui génère l'hémolyse mécanique n'est pas une fonction du temps d'application local de la contrainte;
7. On suppose que le modèle de Giersiepen s'applique pour toutes les grandeurs et tous les temps d'application des contraintes observées dans les écoulements étudiés.

Ces hypothèses constituent de sérieuses limitations à notre outil de prédiction. Elles doivent néanmoins être posées car autrement il serait impossible à cette étape-ci d'obtenir des résultats.

CHAPITRE 2

RÉSOLUTION DE L'ÉQUATION DE PRÉDICTION DE L'HÉMOLYSE

L'équation de prédiction d'hémolyse sera résolue à l'aide d'une méthode d'éléments finis. Reste à choisir une formulation appropriée. Dans ce chapitre, nous discutons en premier lieu de l'équation de prédiction d'hémolyse et de ses particularités qui pourront causer des problèmes lors de la résolution numérique. Par la suite nous présentons trois formulations éléments finis: Streamline Upwind Petrov-Galerkin (SUPG), Galerkin discontinue (GD), et une formulation permettant l'intégration le long des caractéristiques de l'écoulement, ci-après appelée « méthode de caractéristiques » . Toutes trois ont été testées et nous discuterons des mérites de chacune. Une seule toutefois a donné des résultats vraiment satisfaisants: la formulation Galerkin discontinue. La dernière section de ce chapitre est consacrée à sa mise en pratique au coeur d'un algorithme de remaillage adaptatif.

2.1 Équation de prédiction d'hémolyse

La prédiction de l'hémolyse sur un domaine quelconque se résume à trouver la solution H_L à l'équation de transport-réaction (1.16):

$$\frac{\partial H_L}{\partial t} + (\boldsymbol{u} \cdot \nabla) H_L = \delta \, A \, \tau^{\theta} \, (1 - H_L) \qquad t \in [0, T], \boldsymbol{x} \in \Omega \tag{2.1a}$$

$$\text{avec } \delta = \begin{cases} 0 & \text{si } \tau < \tau_s, \\ 1 & \text{si } \tau \geq \tau_s. \end{cases} \tag{2.1b}$$

$$\text{et } \theta = \frac{\alpha}{\beta} \tag{2.1c}$$

et les conditions frontière et initiale:

$$H_L(\boldsymbol{x}, t) = g(\boldsymbol{x}, t), \qquad t \in [0, T], \boldsymbol{x} \in \Gamma_-, \tag{2.1d}$$

$$H_L(\boldsymbol{x}, t = 0) = H_L^o(\boldsymbol{x}), \qquad \boldsymbol{x} \in \Omega. \tag{2.1e}$$

On qualifie l'équation (2.1a) d'hyperbolique car la valeur de l'inconnue H_L est transportée le long des lignes caractéristiques de l'écoulement[1] et ne dépend que de deux choses:

1. Le niveau d'hémolyse à l'entrée du domaine;
2. La quantité d'hémolyse générée le long des lignes caractéristiques de l'écoulement.

Une équation hyperbolique doit être résolue à l'aide d'une formulation éléments finis qui permette à l'information de se propager en suivant les caractéristiques. C'est avec ce critère en tête que nous avons limité à trois le choix de formulations possibles.

Une autre particularité importante de l'équation de prédiction d'hémolyse est la présence du terme source (membre de droite) discontinu en raison du critère de seuil (2.1b) imposé sur le coefficient δ. Le terme de production d'hémolyse ne sera donc activé qu'en quelques endroits du domaine de calcul, où $\tau \geq \tau_s$. De plus, lorsque le

[1] On néglige l'inertie des globules rouges (voir section 1.4) et par conséquent les lignes caractéristiques des globules sont les mêmes que celles de l'écoulement.

domaine d'écoulement comportera des coins vifs où le terme source est actif, celui-ci admet une singularité, que l'on peut toutefois éliminer par un arrondi du coin. Cependant, lorsqu'il y a singularité ou que le rayon de l'arrondi du coin tend vers zéro, le terme source tend vers l'infini. Pour ces raisons, la variable H_L sera sujette à des variations brusques et de forte amplitude, ce qui peut entraîner des instabilités dans la solution. Notre recherche bibliographique ne nous a pas permis de trouver de schéma numérique capable de traiter correctement une telle équation. Les quelques groupes de recherche qui se consacrent au développement de méthodes pour résoudre des équations hyperboliques semblent privilégier les problèmes théoriques avec, dans la plupart des cas, un terme source constant.

N'ayant à notre disposition aucun outil adéquat, nous avons testé plusieurs approches et retenu la plus prometteuse. C'est ce dont il est question à la section suivante.

2.2 Choix d'une formulation éléments finis

L'objectif visé est le suivant: trouver une façon de résoudre l'équation (2.1a) par la méthode des éléments finis. Plusieurs approches sont possibles. Chacune d'entre elles prend la forme d'une formulation, c'est-à-dire une façon d'écrire (2.1a) qui permette de la résoudre. Les choix, sur la base de notre expérience en résolution d'équations différentielles avec la méthode des éléments finis, sont les suivants: la formulation SUPG, la formulation Galerkin discontinue et la méthode des caractéristiques. Nous les avons programmées, testées, puis évaluées selon quatre critères, énumérés ci-après par ordre d'importance:

1. **conservation**: La formulation doit être conservative, de sorte que toute quantité H_L produite à l'intérieur du domaine (à l'exception de l'hémolyse produite

à l'intérieur des zones de recirculation) se retrouve à sa sortie. Pour évaluer ce critère, nous avons utilisé le test de conservation décrit à la section 3.2.

2. **convergence asymptotique**: Tout problème bien posé possède une solution unique. Il faut être en mesure de tendre asymptotiquement vers cette solution sinon on ne peut tirer aucune conclusion quant à la validité du résultat. La convergence asymptotique s'obtient par le raffinement de la discrétisation du domaine de calcul. Puisque l'espace mémoire des machines de calcul est limité, il faut se doter d'un outil qui permette d'utiliser les ressources à bon escient. Cet outil c'est le remaillage adaptatif et il en sera largement question à la section 2.3.4. Le succès d'un bon remaillage repose sur la capacité à déceler les endroits du domaine qui requièrent une plus grande concentration de noeuds de calcul. L'estimateur d'erreur permet d'identifier ces endroits, ou non, dépendamment de son efficacité. Dans notre évaluation des différentes formulations éléments finis, le critère de convergence asymptotique consiste en fait à évaluer non pas la formulation elle même, mais plutôt l'estimateur d'erreur qu'on lui associe.

3. **convivialité**: Nous recherchons une formulation qui permette d'obtenir des solutions facilement, et dans un temps raisonnable. On ne souhaite pas que la prédiction d'hémolyse devienne le goulot de la phase de design d'un appareil. Le critère de convivialité s'évalue principalement en termes de temps de calcul.

4. **stabilité**: La solution doit présenter un minimum d'oscillations près des zones où le terme source est non-nul. En particulier, on désire maintenir la positivité de H_L.

2.2.1 Formulation Petrov-Galerkin stabilisée (SUPG)

La formulation SUPG a été proposée par Brooks et Hughes [31]. L'idée consiste à modifier les fonctions poids de la formulation Galerkin afin de réduire les oscillations numériques observées lors de la résolution d'équations elliptiques dominées par les termes de transport advectif. Posons $S = \delta A \tau^{\theta}$ dans l'équation (2.1a) et réarrangeons les termes de façon à regrouper ceux contenant l'inconnue H_L à gauche de l'égalité. Nous obtenons:

$$\frac{\partial H_L}{\partial t} + (\boldsymbol{u} \cdot \nabla) H_L + S\, H_L = S \qquad t \in [0, T], \boldsymbol{x} \in \Omega \tag{2.2}$$

La forme faible élémentaire SUPG de l'équation 2.2 s'écrit comme suit:

$$\begin{aligned} &\int_k \left(\frac{\partial H_L}{\partial t} + \boldsymbol{u} \cdot \nabla H_L + S\, H_L \right) w \, \mathrm{d}\boldsymbol{x} \\ &+ \int_k \left(\frac{\partial H_L}{\partial t} + \boldsymbol{u} \cdot \nabla H_L + S\, H_L - S \right) (\alpha\, \boldsymbol{u} \cdot \nabla w) \, \mathrm{d}\boldsymbol{x} \\ &= \int_k S\, w \, \mathrm{d}\boldsymbol{x}, \quad \forall w \in P_r(k) \end{aligned} \tag{2.3}$$

Si on considère une fonction poids w associée à un quelconque degré de liberté situé sur un noeud géométrique n d'un élément k, la valeur du terme $\boldsymbol{u} \cdot \nabla w$ est positive en tous points situés en amont de n puisque w y est croissante[2]. Le terme $\alpha\, \boldsymbol{u} \cdot \nabla w$ s'ajoute donc à w en amont de n et en est soustrait en aval. Le résultat net est une fonction poids $(w + \alpha\, \boldsymbol{u} \cdot \nabla w)$ discontinue qui vient « biaiser » les intégrales de (2.3) par une pondération accrue des quantités en amont de l'écoulement.

La constante élémentaire α fait intervenir la norme du vecteur vitesse $\boldsymbol{u}$, la taille de l'élément h_k et le pas de temps Δt pour la discrétisation temporelle, dont il sera

[2] À noter que ceci est toujours vrai seulement si w est linéaire

question à la section 2.3.2:

$$\alpha = \frac{1}{\frac{2\,||\boldsymbol{u}||_2}{h_k} + \frac{1}{\Delta t}} \tag{2.4}$$

Pour le calcul de h_k, nous utilisons le déterminant de la matrice B^k suivante

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial \xi}{\partial x} & \frac{\partial \eta}{\partial x} \\ \frac{\partial \xi}{\partial r} & \frac{\partial \eta}{\partial r} \end{bmatrix} \tag{2.5}$$

qui permet de passer des coordonnées (x, r) aux coordonnées (ξ, η) de l'élément de référence $\hat{k}$ et ainsi utiliser les fonctions d'interpolation définies sur $\hat{k}$. Nous définissons h_k de la façon suivante:

$$h_k = \frac{2}{det(B^k)^{\frac{1}{2}}} \tag{2.6}$$

Nos tests ont démontré que cette façon de faire permettait d'obtenir une valeur de h_k qui soit indépendante de l'application qui associe les sommets de k à ceux de $\hat{k}$ [32].

La formulation SUPG, il faut le mentionner, n'a pas été conçue pour résoudre des équations hyperboliques, mais plutôt pour résoudre des équations elliptiques où le caractère advectif domine, comme par exemple les équations de Navier-Stokes à haut nombre de Reynolds. On ne doit donc pas se surprendre des résultats obtenus. Sur des maillages quelconques, elle nous est apparue conservative lorsqu'utilisée avec des fonctions d'interpolation linéaires mais non-conservative avec des interpolants quadratiques. Cette observation n'est pas sans soulever quelques inquiétudes puisque nous résolvons les équations de Navier-Stokes pour obtenir le champ de vitesses en utilisant la combinaison SUPG + interpolants quadratiques. Nous pouvons quand même nous rassurer puisque Turgeon *et al.* [33], utilisant des fonctions d'interpolation quadratiques, ont démontré qu'un bon remaillage adaptatif permettait d'obtenir une

solution asymptotique unique, peu importe la formulation éléments finis (Galerkin, SUPG, *etc.*), mais à la condition que le maillage soit suffisamment raffiné aux endroits où la solution l'exige. C'est justement le problème qui s'est posé lors de la résolution de l'équation de prédiction d'hémolyse: nous ne disposions pas d'un estimateur d'erreur adéquat nous permettant de piloter le remaillage adaptatif efficacement pour obtenir une solution asymptotique du champ de H_L qui soit la même pour les interpolants linéaires et quadratiques. L'estimateur d'erreur utilisé dans la référence 33 et pour nos essais avec la méthode SUPG, celui de Zienkiewicz et Zhu [34,35], convient bien aux équations elliptiques, pour lesquelles il a été développé. Il en va autrement pour notre équation hyperbolique puisque dans ce cas, comme on l'a déjà souvent mentionné, l'information suit les caractéristiques de l'écoulement; *idem* pour l'erreur. La direction de l'écoulement n'intervient pas dans l'estimateur de Zienkiewicz et Zhu, ce qui le rend inadéquat pour notre application. Au lieu de chercher à utiliser la formulation SUPG combinée à un estimateur d'erreur qui tienne compte du caractère hyperbolique de notre équation, nous sommes d'avis qu'il est préférable d'utiliser une formulation conçue pour les équations hyperboliques, avec un estimateur compatible.

Une autre faiblesse observée dans les résultats de la formulation SUPG: la présence d'oscillations dans le champ de H_L. Tant et aussi longtemps que la méthode est conservative, les oscillations ne nous dérangent pas vraiment puisque nous nous intéressons principalement à la quantité d'hémolyse qui sort du domaine. L'effet est surtout psychologique: l'outil de prédiction perd un peu de sa crédibilité lorsque les oscillations entraînent des valeurs de H_L négatives.

Nous avons également essayé d'autres méthodes de stabilisation plus ou moins dérivées de SUPG, soit une méthode de capture de choc [36] et une méthode GGLS [37] mais sans plus de succès. En fait ces formulations font apparaître les gradients du champ de H_L dans les termes de stabilisation. Il en résulte des non-linéarités qui rendent difficile la convergence de la solution qui, une fois convergée, présente tout autant

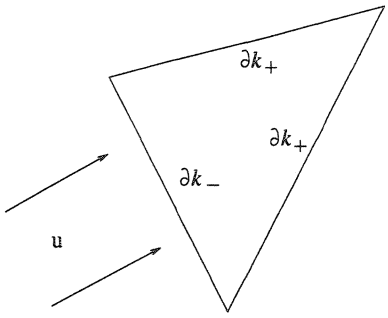


Figure 2.1: Frontières entrantes (∂k_-) et sortantes (∂k_+) de l'élément k

d'oscillations que la solution SUPG.

2.2.2 Formulation Galerkin discontinue (GD)

La méthode d'éléments finis Galerkin discontinue (GD) fut proposée au début des années '70 [38] pour résoudre une équation de transport de neutrons. Lesaint et Raviart [39] furent les premiers à en faire l'analyse et ainsi démontrer la convergence de la méthode[3]. Supposons un domaine de calcul Ω divisé en éléments triangulaires, ci-après appelé la triangulation $\mathcal{T}_h$. Le problème discret consiste à trouver $H_L \in V_h = \{v \in L^2(\Omega) : v|_k \in P_r(k), \forall k \in \mathcal{T}_h\}$, où $P_r(k)$ est une famille de polynômes de degré r sur k, telle que pour chaque élément k de $\mathcal{T}_h$, on ait la forme faible Galerkin discontinue de (2.2) suivante:

$$\left(\frac{\partial H_L}{\partial t} + \boldsymbol{u} \cdot \nabla H_L + S\, H_L, w\right)_k + \langle [H_L], w_+ \rangle_{\partial k_-} = (S, w)_k, \quad \forall w \in P_r(k) \qquad (2.7)$$

avec $\partial k_- = \{\boldsymbol{x} \in \partial k, \boldsymbol{u} \cdot \mathbf{n} < 0\}$ la frontière entrante de l'élément, tel que montré sur la figure 2.1. On emploie la notation suivante pour $v, w \in V_h$ et $\boldsymbol{x} \in k$:

[3]La méthode d'éléments finis Galerkin discontinue est d'ailleurs aussi connue sous le nom de Lesaint-Raviart.

$$
\begin{aligned}
&\boldsymbol{u} = \boldsymbol{u}(\boldsymbol{x}, t) \\
&S = \delta A \, \tau^{\theta} \\
&v_- = \lim_{s \to 0^-} v(\boldsymbol{x} + s\boldsymbol{u}), \qquad v_+ = \lim_{s \to 0^+} v(\boldsymbol{x} + s\boldsymbol{u}) \\
&[v] = v_+ - v_- \\
&\langle v, w \rangle_{\partial k_-} = \int_{\partial k_-} vw \, |\boldsymbol{u} \cdot \mathbf{n}| \, \mathrm{d}s \\
&(v, w)_k = \int_k vw \, \mathrm{d}\boldsymbol{x}
\end{aligned}
\tag{2.8}
$$

Le terme $[v]$ représente le saut de la solution à l'interface des éléments. Ainsi, pour une frontière entre deux éléments, v_- est la valeur de la solution lorsque la frontière est approchée par son côté situé en amont de l'écoulement et v_+ est la valeur de la solution lorsque la frontière est approchée par le côté aval.

Comme son nom l'indique, la méthode Galerkin discontinue permet d'obtenir une approximation de H_L qui soit discontinue à l'interface des éléments puisque les degrés de libertés sont propres à chaque élément. Ceci accroît considérablement le nombre de degrés de libertés total du système mais il est par contre possible de résoudre le champ de H_L élément par élément, sans avoir recours à un assemblage de tous les éléments de $\mathcal{T}_h$. La méthode GD est en effet formulée de telle sorte que la solution sur un élément donné k ne dépende que de la solution sur le (ou les) élement(s) situé(s) en amont de l'écoulement, par l'entremise du terme de saut $\langle [H_L], w_+ \rangle_{\partial k_-}$. On organise donc la résolution élément par élément de façon à ce que la séquence de résolution suive l'écoulement. Cette façon de faire convient à merveille pour des écoulements rectilignes, pour lesquels on peut facilement obtenir une triangulation ne comportant que des arêtes entièrement entrantes ou entièrement sortantes. Dans ce cas, il existe un ordonnancement des éléments tel qu'il soit possible de résoudre l'équation de transport, de l'entrée du domaine de calcul jusqu'à la sortie, en suivant l'écoulement. Ceci n'est malheureusement pas possible si l'écoulement présente des

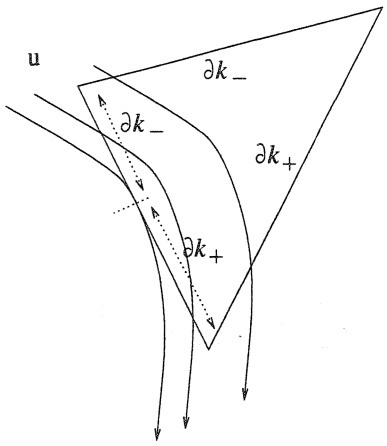


Figure 2.2: Élément k avec une arête entrante/sortante

caractéristiques le moindrement curvilignes ou, pire, des zones de recirculation. La figure 2.2 montre un élément pour lequel une des arêtes est à la fois entrante et sortante. Il se crée alors un couplage bi-directionnel: la solution sur cet élément et la solution sur l'élément avec lequel il partage cette arête entrante/sortante dépendent l'une de l'autre. Comme il n'existe alors pas de séquence de résolution directe, il faut résoudre soit par balayages successifs de tous les élements du domaine jusqu'à ce que le champ de H_L converge vers une solution, soit en assemblant tous les éléments du domaine et en résolvant un système global. Cette deuxième option coûte plus cher en espace mémoire mais nous la privilégions car elle nous assure d'une solution. Il en sera question à la section 2.3.1.

La formulation GD a passé avec succès le test de conservation et nous avons observé la convergence asymptotique des solutions, grâce au remaillage adaptatif et à un estimateur d'erreur approprié, décrits à la section 2.3.4. La formulation GD est intrinsèquement « UPWIND » car l'information est transmise d'un élément à l'autre en suivant le courant. Ceci lui confère une stabilité toute désignée pour les équations hyperboliques. Nous avons aussi remarqué une diminution appréciable des oscillations par rapport aux solutions SUPG. La formulation Galerkin discontinue constitue donc, selon nos observations, un choix approprié pour résoudre l'équation

de prédiction d'hémolyse. Il en va de même pour la méthode de caractéristiques décrite ci-après.

2.2.3 Méthode de caractéristiques

L'article de Pironneau [40] est souvent cité en guise de référence pour la méthode de caractéristiques appliquée dans un contexte d'éléments finis. On obtient sa formulation à partir de l'équation de transport (2.2), dans laquelle on remplace les deux premiers termes par une dérivée totale de H_L le long de la caractéristique:

$$\frac{DH_L}{Dt} + S\, H_L = S \qquad t \in [0,T], \boldsymbol{x} \in \Omega \tag{2.9}$$

On discrétise ensuite:

$$\frac{H_L^n(\boldsymbol{x}) - H_L^{n-1}(X^{n-1}(\boldsymbol{x}))}{\Delta t} + S^n\, H_L^n = S^n \qquad t \in [0,T], \boldsymbol{x} \in \Omega \tag{2.10}$$

où $X^{n-1}(\boldsymbol{x})$ est la solution à $t^{n-1} = t^n - \Delta t$ de:

$$\frac{\mathrm{d}X}{\mathrm{d}t} = \boldsymbol{u}(X,t)\ ; \qquad X^n(\boldsymbol{x}) = \boldsymbol{x} \tag{2.11}$$

En intégrant (2.11) à reculons dans le temps, on trouve la position $X^{n-1}(\boldsymbol{x})$, appelée pied de la courbe caractéristique, qui nous permet d'interpoler $H_L^{n-1}(X^{n-1}(\boldsymbol{x}))$ dans le champ $H_L^{n-1}(\boldsymbol{x})$, connu. La forme faible de (2.10) s'obtient en multipliant cette dernière par une fonction poids w puis en intégrant sur le domaine:

$$\int_\Omega \left(\frac{1}{\Delta t} + S^n\right) H_L^n(\boldsymbol{x})\, w\, \mathrm{d}\Omega = \int_\Omega \left(\frac{H_L^{n-1}(X^{n-1}(\boldsymbol{x}))}{\Delta t} + S^n\right) w\, \mathrm{d}\Omega \tag{2.12}$$

La principale dificulté de cette méthode consiste à trouver le pied de la courbe caractéristique pour chacun des noeuds du maillage, c'est-à-dire résoudre (2.11). Il s'agit

d'une équation différentielle ordinaire que l'on peut intégrer selon le schéma d'Euler d'ordre un:

$$X^{n-1} = X^n - \boldsymbol{u}\Delta t \tag{2.13}$$

La précision de X^{n-1} est donc liée à la grandeur du pas de temps choisi: plus grande la valeur de Δt, plus grands sont les risques de voir X^{n-1}, et par conséquent H_L^{n-1}, entachées d'erreur. Le pied de la caractéristique peut même se retrouver à l'extérieur du domaine de calcul, où il n'y a pas de solution H_L^{n-1}. Nous devons donc nous limiter à de petits pas de temps. Ceci constitue sans doute la plus grande faiblesse de la méthode puisqu'il faut s'armer de patience pour obtenir une solution stationnaire.

Il faut cependant souligner la très grande stabilité de cette méthode. Les solutions obtenues ne présentaient que très peu d'oscillations et un changement approprié de la variable de calcul, combiné à un traitement approprié du terme source S, permet de maintenir la positivité de H_L. Reprenons l'équation originale (2.9) où nous regroupons les termes avec S à la droite de l'égalité puis divisons par $-(1-H_L)$. On fait ensuite le changement de variable $\varsigma = \ln(1 - H_L)$[4] et on a:

$$\frac{D\varsigma}{Dt} = -S \tag{2.14}$$

Après discrétisation de la dérivée particulaire, on obtient la forme faible suivante de façon usuelle:

$$\int_\Omega \frac{(\varsigma^n(\boldsymbol{x}) - \varsigma^{n-1}(X^{n-1}(\boldsymbol{x})))}{\Delta t}\, w \, \mathrm{d}\Omega = -\int_\Omega S\, w \, \mathrm{d}\Omega \tag{2.15}$$

[4]Le changement de variable $\varsigma = \ln(1 - H_L)$ a également été essayé avec la formulation Galerkin discontinue mais il s'est avéré inutile puisqu'il ne permet pas de maintenir la positivité de H_L pas plus qu'il ne permet de réduire significativement l'amplitude des oscillations dans les solutions puisque la sensibilité de ς aux variations de H_L lorsque les valeurs de H_L sont très petites (c'est généralement le cas), est égale à -1: $\lim_{H_L \to 0}(\mathrm{d}\varsigma/\mathrm{d}H_L) = -1$. Avec la formulation GD, le champ de ς correspond approximativement au négatif du champ de H_L.

On remplace ς par une approximation polynomiale: $\varsigma = \sum_{j=1}^{3r} \varsigma_j \phi_j$ et on fait de même pour S: $S = \sum_{j=1}^{3r} S_j \phi_j$. Pour que cette dernière opération soit possible, on projette S sur une base polynomiale de degré égal à celui de ς, ce dont il est question à la section 2.3.3. On utilise les fonctions d'interpolation ϕ_i comme fonctions poids et on a la forme faible discrète suivante:

$$\sum_{j=1}^{3r} \frac{\varsigma_j^n}{\Delta t} \int_\Omega \phi_j \phi_i \, \mathrm{d}\Omega = \sum_{j=1}^{3r} \left(\frac{\varsigma_j^{n-1}}{\Delta t} - S_j \right) \int_\Omega \phi_j \phi_i \, \mathrm{d}\Omega \tag{2.16}$$

À partir d'une solution initiale $\varsigma^o = 0$, équivalente à $H_L^o = 0$, et sachant que S est toujours positif (voir annexe I), les composantes du vecteur $\varsigma_j^{n-1}/\Delta t - S_j$ seront inévitablement nulles ou négatives. Puisque la matrice masse $\int_\Omega \phi_j \phi_i \, \mathrm{d}\Omega$ apparaît des deux côtés de l'équation, les composantes ς_j^n du vecteur solution seront forcément nulles ou négatives, ce qui implique que $H_{Lj}^n \geq 0$.

Malgré des résultats fort prometteurs, nous avons dû renoncer à utiliser la méthode des caractéristiques en raison de la très sévère limitation imposée au pas de temps. Le critère de convivialité lui fait donc cruellement défaut et c'est pourquoi nous avons finalement opté pour la formulation Galerkin discontinue.

2.3 Résolution numérique avec la formulation GD

Cette section est consacrée aux détails d'implémentation de la méthode d'éléments finis Galerkin discontinue.

2.3.1 Construction des systèmes élémentaires et assemblage

La solution élémentaire est approximée à l'aide de fonctions d'interpolation ϕ:

$$H_L(\boldsymbol{x})|_k \approx H_L^k(\boldsymbol{x}) = \sum_{j=1}^{3r} {H_L}_j^k \phi_j^k(\boldsymbol{x}) \tag{2.17}$$

Lorsque nous utilisons des polynômes de Lagrange de degré $r = 1$, il y a trois degrés de liberté élémentaires $({H_L}_1^k, {H_L}_2^k, {H_L}_3^k)$ auxquels sont associés les polynômes de Lagrange. Nous effectuons cependant un changement des coordonnées réelles (x, y) aux coordonnées (ξ, η) de l'élément de référence $\hat{k}$. Les fonctions d'interpolation sont alors les mêmes pour tous les éléments k:

$$\begin{aligned} \hat{\phi}_1^k(\xi, \eta) &= 1 - \xi - \eta \\ \hat{\phi}_2^k(\xi, \eta) &= \xi \\ \hat{\phi}_3^k(\xi, \eta) &= \eta \end{aligned} \tag{2.18}$$

On utilisera les fonctions $\hat{\phi}_i^k$ comme fonctions poids w de la forme faible (2.7) pour obtenir une équation par noeud de calcul, ce qui permet de construire des systèmes matriciels élémentaires de dimensions 3×3. On intègre numériquement sur l'élément de référence par une sommation aux points de Gauss.

La procédure décrite ci-haut est classique en éléments finis. Dans le cas de la formulation GD, il faut cependant apporter une attention particulière au terme de saut $\langle [H_L], w_+ \rangle_{\partial k_-}$. Celui-ci n'étant défini que sur les arêtes entrantes ou partiellement entrantes de l'élément, donc des domaines 1-D, il fait intervenir des fonctions $\hat{\phi}_i^{\partial k}$

d'un élément de référence unidimensionnel $\hat{\partial k}$:

$$\begin{aligned} \phi_1^{\hat{\partial k}}(\xi_{1D}) &= \frac{1-\xi_{1D}}{2} \\ \phi_2^{\hat{\partial k}}(\xi_{1D}) &= \frac{1+\xi_{1D}}{2} \end{aligned} \tag{2.19}$$

Le terme de saut inclut les degrés de liberté des éléments en amont. C'est le couplage dont il a été fait mention à la sous-section 2.2.2. Au même endroit, nous mentionnions que nous avons opté pour une résolution globale du système d'inconnues au détriment d'une résolution élémentaire séquentielle. Inévitablement, ce choix a des conséquences au niveau de l'espace mémoire requis pour résoudre le problème. Afin de minimiser cet espace, il faut prendre les moyens pour minimiser l'écart entre les numéros des degrés de liberté de deux éléments couplés. On y arrive avec une renumérotation des éléments selon la progression de l'écoulement. Pour ce faire, nous avons mis au point une technique de renumérotation par avance de front, à partir de l'entrée du domaine. Le numéro des éléments croît en suivant l'écoulement; deux éléments couplés ont alors des numéros consécutifs, ou presque, et l'écart entre les numéros des degrés de liberté est réduit au minimum. La largeur de bande de la matrice globale s'en trouve réduite d'autant.

2.3.2 Discrétisation temporelle

La présence de la variable temporelle n'implique pas nécessairement que nous recherchions une solution transitoire. Elle nous le permet, bien sûr, mais nous nous intéressons dans cette thèse aux problèmes avec un écoulement en régime permanent. Il en résulte évidemment une solution stationnaire pour H_L. Écrire et résoudre l'équation de prédiction d'hémolyse dans une forme transitoire fait en sorte que le problème soit bien posé losqu'il y a présence de zones de recirculation dans le domaine de calcul. Les zones de recirculation sont constituées de lignes de courant refermées sur

elles-mêmes et il est impossible d'imposer une condition frontière. Dans de tels cas, lorsque le terme source est nul sur une ligne de courant, l'équation d'hémolyse est une simple équation de transport sur cette ligne et l'existence et, le cas échéant, l'unicité de la solution ne sont pas garanties. La solution est alors définie à une constante près sur cette ligne de courant. Pour résoudre le problème correctement, on impose une condition initiale ($H_L = 0$) et cette valeur demeure puisque le terme source est nul. Lorsque le terme source est non-nul sur une ligne de courant dans la zone de recirculation, la solution de H_L tend vers un lorsque t tend vers l'infini.

Nous discrétisons la variable temporelle à l'aide d'une méthode de différences finies de type Euler implicite. Soit Δt, le pas de temps et $t^n = n\Delta t, n = 0, 1, ..., N = [T/\Delta t]$, où T est le durée totale de la simulation, on réécrit la forme faible (2.7) pour une valeur t^n quelconque:

$$(\Delta_t H_L^n + \boldsymbol{u}^n \cdot \nabla H_L^n + S^n\ H_L^n, w)_k + \langle [H_L^n], w_+ \rangle_{\partial k_-^n} = (S^n, w)_k, \quad \forall w \in P_r(k) \quad (2.20)$$

où

$$\Delta_t H_L^n = \frac{H_L^n - H_L^{n-1}}{\Delta t}$$

Puisque nous ne nous intéressons guère aux variations temporelles de la solution, la discrétisation implicite permet d'utiliser un Δt très grand et atteindre la solution stationnaire le plus rapidement possible. C'est là un très gros avantage par rapport à la méthode des caractéristiques qui imposait des Δt très petits dont résultaient d'interminables calculs.

2.3.3 Traitement du terme source

L'hémolyse est causée par une exposition des globules rouges aux forces de cisaillement de l'écoulement. Le terme de droite de l'équation (2.1a) simule ce phénomène avec τ calculé à partir du champ de vitesses. On extrait une valeur scalaire τ du tenseur des contraintes grâce au critère de von Mises décrit à l'annexe I. La forme très irrégulière du terme source $S = \delta A \tau^{\theta}$, imputable à la présence du critère 2.1b sur δ, de l'exposant θ et du champ de dérivées provenant de la résolution des équations de Navier-Stokes, peut être la cause d'instabilités (oscillations) dans la solution de H_L. Pour régulariser S, nous l'avons projeté sur la même base linéaire que la variable H_L en utilisant la technique de Clément [41]. La façon d'y arriver est assez simple: pour chaque sommet du maillage, on calcule la valeur projetée $\bar{S}$ comme suit:

$$\bar{S} = \frac{\sum_{k=1}^{m} \int_k \delta A \tau^{\theta} \, \mathrm{d}\boldsymbol{x}}{\sum_{k=1}^{m} \int_k \mathrm{d}\boldsymbol{x}} \tag{2.21}$$

où m est le nombre d'éléments qui partagent le sommet autour duquel on fait la projection. Cette projection conserve la quantité S et améliore grandement la régularité du champ de H_L.

2.3.4 Remaillage adaptatif

Le remaillage adaptatif constitue un outil puissant pour le contrôle de la qualité des solutions numériques. Un maillage bien adapté et suffisament raffiné dans les endroits où la solution présente des changements brusques résulte en une solution dite indépendante du maillage. Pour plus de détails sur la méthode et sa mise en application, le lecteur est référé à l'article synthèse de Pelletier [42].

Le succès du remaillage adaptatif repose entièrement sur l'efficacité de l'estimateur d'erreur. À défaut de connaître l'erreur exacte d'une solution numérique (la différence entre la solution numérique et la solution exacte du problème), on a recours à une estimation de l'erreur qui nous permet d'indiquer au mailleur en quels endroits du domaine il est préférable de concentrer les noeuds de calcul. Nous utilisons l'approche simple de Pelletier *et al.* [43] pour calculer un champ de l'erreur estimée sur le domaine.

Soit $H_{Lex} = H_{Lh} + E_{ex}$, la solution exacte du champ d'hémolyse où H_{Lh} et E_{ex} sont respectivement la solution numérique et l'erreur exacte. On remplace d'abord l'expression de H_{Lex} dans (2.20) puis le terme source S par sa valeur projetée $\bar{S}$, telle qu'elle est vraiment calculée. Après réarrangement des termes, on obtient:

$$\begin{aligned}\left(\Delta_t E_{ex}^n + \boldsymbol{u}^n \cdot \nabla E_{ex}^n + \bar{S}^n\, E_{ex}^n, w\right)_k + \langle [E_{ex}^n], w_+ \rangle_{\partial k_-^n} \\ = -\left(\Delta_t H_{Lh}^n + \boldsymbol{u}^n \cdot \nabla H_{Lh}^n + \bar{S}^n\, H_{Lh}^n, w\right)_k - \langle [H_{Lh}^n], w_+ \rangle_{\partial k_-^n} \\ + (\bar{S}^n, w)_k, \quad \forall w \in P_r(k) \quad (2.22)\end{aligned}$$

L'équation (2.22) est la formulation variationnelle satisfaite par l'erreur exacte. Pour aproximer E_{ex}, on utilise la façon la plus simple qui consiste à résoudre (2.22) en utilisant une approximation polynomiale E_h de degré $r+1$, telle que:

$$\begin{aligned}\left(\Delta_t E_h^n + \boldsymbol{u} \cdot \nabla E_h^n + \bar{S}\, E_h^n, w\right)_k + \langle [E_h^n], w_+ \rangle_{\partial k_-} \\ = -\left(\boldsymbol{u} \cdot \nabla H_{Lh} + \bar{S}\, H_{Lh}, w\right)_k - \langle [H_{Lh}], w_+ \rangle_{\partial k_-} \\ + (\bar{S}, w)_k, \quad \forall w \in P_{r+1}(k) \quad (2.23)\end{aligned}$$

où H_{Lh} et $\boldsymbol{u}$ sont respectivement les solutions du champ d'hémolyse et du champ de vitesse en régime permanent, connues *a priori*. Le terme transitoire $\Delta_t H_L^n$ du premier terme à droite de l'égalité a donc disparu. Le terme $\Delta_t E_h^n$ permet d'obtenir

la solution E_h en régime permanent, comme nous l'avons expliqué à la section 2.3.2.

Nous résolvons (2.23) en posant la condition de Dirichlet $E_h = 0$ à l'entrée du domaine pour obtenir le champ de E_h. Ce calcul de E_h à l'aide de fonctions d'interpolation quadratiques coûte plus cher numériquement que la résolution du champ d'hémolyse H_{Lh}, pour lequel nous utilisons des fonctions linéaires. À première vue, ceci peut paraître absurde mais lorsqu'on réalise que l'estimateur d'erreur est la clé du succès du remaillage adaptatif, donc de la précision de H_{Lh}, le calcul de E_h s'avère un bon investissement.

Du champ de E_h, nous calculons les valeurs élémentaires E_k^* de l'erreur estimée pour obtenir la fonction de taille du nouveau maillage, comme décrit à l'annexe II. Pour ce faire, nous avons besoin d'une norme, comme celle de Johnson et Pitkäranta [44] développée pour la formulation GD:

$$|||E_h|||_\Omega^2 = ||E_h||_{0,\Omega}^2 + \sum_k h_k \, ||\boldsymbol{u} \cdot \nabla E_h||_{0,k}^2 + \int_{\Gamma_h} |\boldsymbol{u} \cdot \mathbf{n}| (E_h^+ - E_h^-)^2 \, \mathrm{d}s + \int_\Gamma |\boldsymbol{u} \cdot \mathbf{n}| E_h^2 \, \mathrm{d}s \quad (2.24)$$

$$\text{où} \quad ||\bullet||_{0,\Pi}^2 = \int_\Pi \bullet^2 \, \mathrm{d}\Pi$$

Les intégrales $\int_{\Gamma_h}$ et $\int_\Gamma$ sont définies respectivement sur les arêtes internes et externes du domaine.

Cette norme ne nous convient pas tout à fait parce que, tout d'abord, il s'agit d'une norme globale définie sur tout le domaine. On corrige ce problème assez facilement

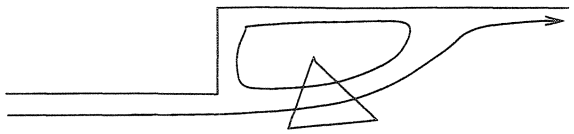


Figure 2.3: Élément responsable de l'accumulation de l'erreur dans une zone de recirculation

avec la norme élémentaire équivalente suivante:

$$|||E_h|||_k^2 = ||E_h||_{0,k}^2 + h_k \, ||\boldsymbol{u} \cdot \nabla E_h||_{0,k}^2 + \frac{1}{2} \int_{\partial k} |\boldsymbol{u} \cdot \mathbf{n}| (E_h^+ - E_h^-)^2 \, \mathrm{d}s + \int_\Gamma |\boldsymbol{u} \cdot \mathbf{n}| E_h^2 \, \mathrm{d}s \quad (2.25)$$

L'erreur imputable au saut de E_h à l'interface de deux éléments est répartie également entre les deux éléments, d'où la présence du terme $\frac{1}{2}$ devant le troisième terme. L'intégrale sur Γ s'applique uniquement aux éléments qui ont une arête sur la frontière du domaine. Dans notre cas, cela se limite aux éléments situés à la sortie du domaine. En effet, $|\boldsymbol{u} \cdot \mathbf{n}|$ est nul sur toutes les frontières à l'exception de l'entrée et de la sortie du domaine et, à l'entrée, $E_h = 0$ à cause de la condition de Dirichlet qui y est imposée.

Nous avons effectué des tests de remaillage adaptatif avec la norme (2.25) mais les résultats furent décevants. L'équation (2.23) est, comme l'équation de prédiction d'hémolyse, une équation de transport avec un terme source. L'erreur suit donc les caractéristiques de l'écoulement. Aux abords des zones de recirculation, il arrive que des éléments du maillage chevauchent des caractéristiques en recirculation et d'autres qui ne le sont pas, comme le montre la figure 2.3. Par diffusion numérique, l'erreur s'introduit dans la zone de recirculation et s'y accumule, avec comme ultime résultat un raffinement du maillage à cet endroit alors qu'il n'y a pas de « vraie » erreur, ce qu'on démontre à l'aide de l'exemple suivant.

Soit un écoulement analytique comportant une zone de recirculation, avec les com-

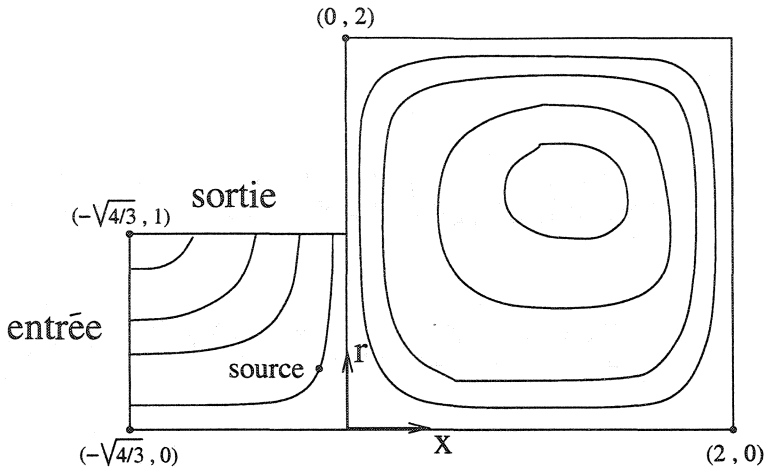


Figure 2.4: Lignes de courant d'un écoulement avec une zone de recirculation

posantes de vitesse suivantes:

$$u = (4 - 3r)\left(\frac{x^3}{4} - x\right) \tag{2.26a}$$

$$v = (2r - r^2)\left(1 - \frac{3x^2}{4}\right) \tag{2.26b}$$

La figure 2.4 montre les lignes de courant de cet écoulement sur un domaine de calcul approprié. L'entrée et la sortie du domaine sont identifiées, et on distingue la zone de recirculation à la droite de l'axe $(0\ ,\ r)$, lequel constitue lui-même une ligne de courant. Une source artificielle de contraintes S provoquant l'hémolyse est localisée à (-0.05, 0.2). Elle a la forme suivante:

$$S = \begin{cases} 900\exp(-200d) & : d \leq 0.011 \\ 0 & : d > 0.011 \end{cases} \tag{2.27}$$

où

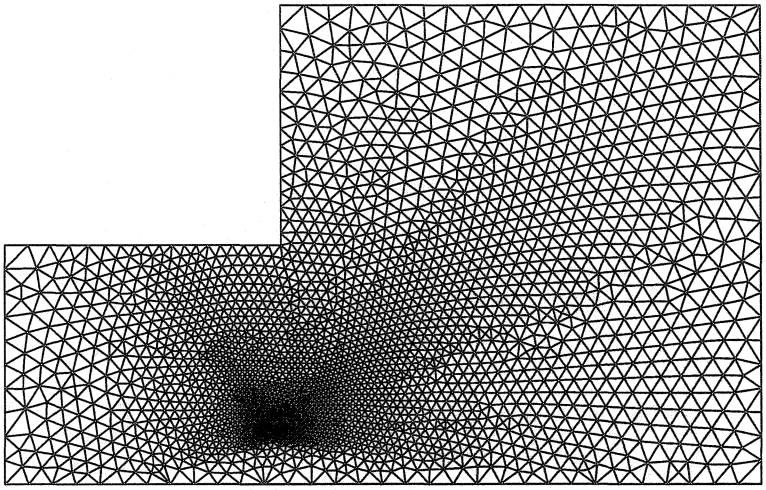
$$d = \sqrt{(x + 0.05)^2 + (r - 0.2)^2}$$

La source n'est pas active dans la zone de recirculation en raison de son rayon d'action d. On ne devrait donc pas y observer d'hémolyse. On constate en réalité que la discrétisation du domaine de calcul peut entraîner la diffusion numérique de la solution. Pour le démontrer, nous avons d'abord résolu le champ d'hémolyse sur le maillage #1 de la figure 2.5(a). La figure 2.5(b) montre le champ d'hémolyse en régime permanent obtenu sur ce maillage. On y voit très bien la source où est produite l'hémolyse et sa trajectoire vers la sortie du domaine. L'hémolyse pénètre toutefois dans la zone de recirculation puisque des éléments du maillage chevauchent la ligne de courant qui sépare l'écoulement de la zone de recirculation, c'est-à-dire l'axe $(0\ ,\ r)$. La quantité d'hémolyse accumulée dans la zone de recirculation ne pose pas vraiment de problème puisqu'elle n'affecte en rien la quantité d'hémolyse qui sort du domaine (nous avons procédé aux vérifications à l'aide du critère de conservation de la section 3.2). Le vrai problème concerne l'estimation d'erreur. La figure 2.6(a) montre les erreurs élémentaires estimées[5] telles que calculées avec la norme complète (2.25) à partir du champ d'erreur en régime permanent. Il y a une accumulation telle de l'erreur dans la zone de recirculation que l'erreur localisée près de la source et le long de la trajectoire de l'hémolyse, celle qui importe vraiment, passe inaperçue. Il en résulte un raffinement excessif et inutile du maillage dans la zone de recirculation. En amputant la norme (2.25) de façon à ne conserver que les gradients et les sauts inter-élémentaires de E_h:

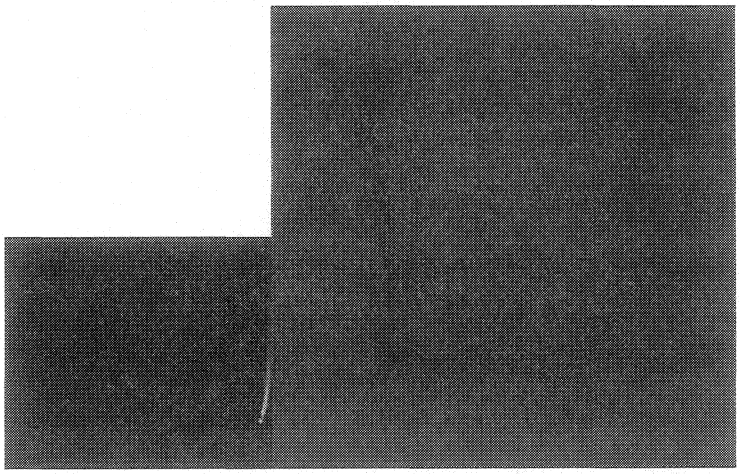
$$|||\widehat{E_h}|||_k^2 = h_k \, ||\boldsymbol{u} \cdot \nabla E_h||_{0,k}^2 + \frac{1}{2} \int_{\partial k} |\boldsymbol{u} \cdot \mathbf{n}| (E_h^+ - E_h^-)^2 \, \mathrm{d}s \qquad (2.28)$$

nous avons obtenu le champ d'erreurs élémentaires montré à la figure 2.6(b). Il y a toujours de l'erreur accumulée dans la zone de recirculation mais les valeurs sont maintenant très petites de sorte que l'erreur « importante » , près de la source et le long de la trajectoire de l'hémolyse, ressort clairement.

[5] Les régions non-colorées indiquent les endroits où l'erreur est inférieure à 10^{-40}.

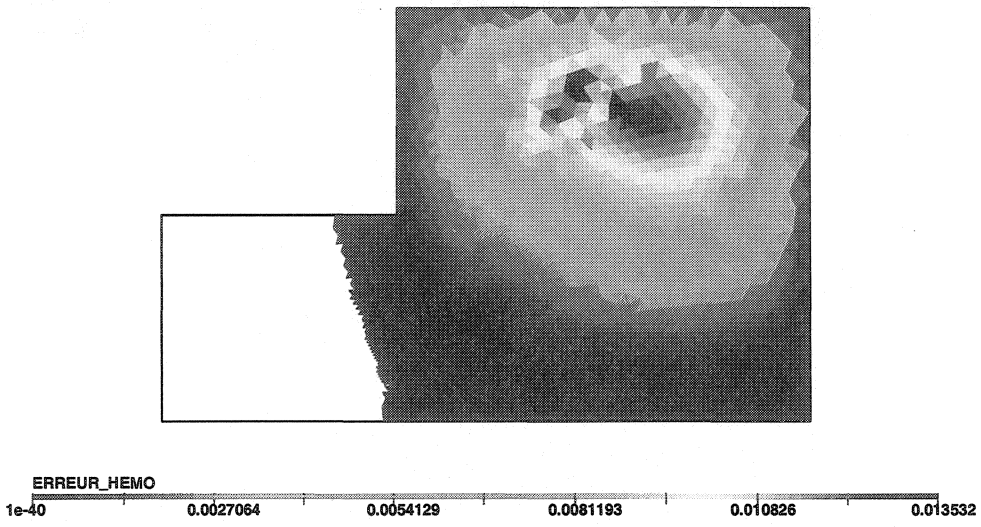


(a) **Maillage # 1.**

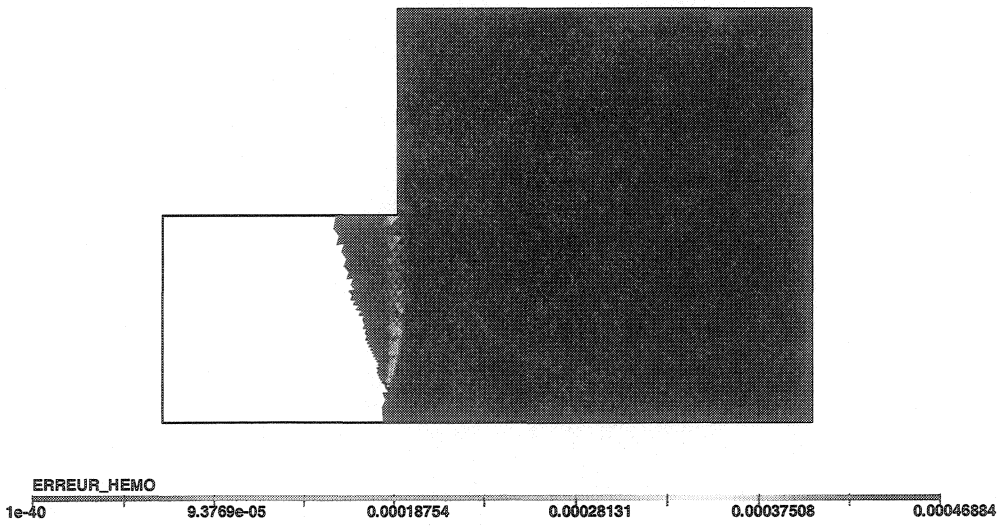


(b) **Champ d'hémolyse.**

Figure 2.5: Maillage #1 et champ d'hémolyse associé



(a) **Erreurs élémentaires avec la norme complète** $|||E_h|||_k$.



(b) **Erreurs élémentaires avec la norme incomplète** $|||\widehat{E_h}|||_k$.

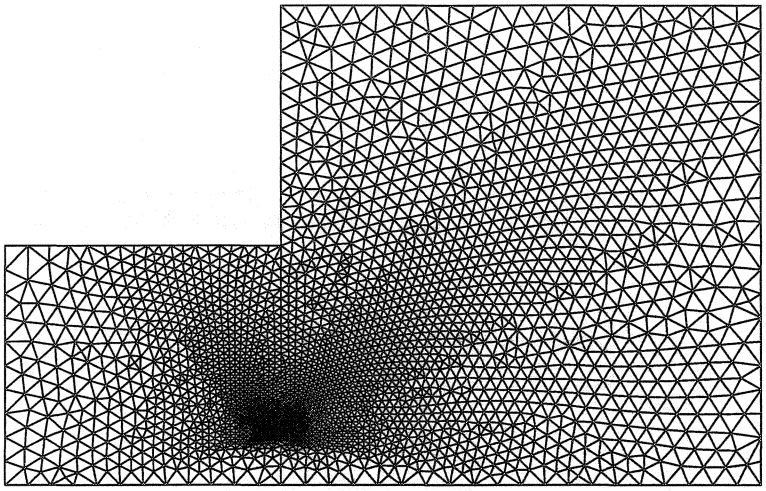
Figure 2.6: Erreurs élémentaires sur le maillage #1

Pour bien montrer que l'accumulation de l'hemolyse et de l'erreur dans la zone de recirculation est entièrement imputable à la discrétisation du domaine de calcul, nous avons refait le même problème mais en modifiant le maillage de façon à ce qu'il n'y ait aucun élément qui chevauche la ligne de courant située sur l'axe (0 , r). Le nouveau maillage (#2) et le champ d'hémolyse résultants sont montrés à la figure 2.7 La valeur de l'hémolyse est nulle dans la zone de recirculation (voir figure 2.7(b)) et le critère de conservation a été vérifié. Quant à l'erreur (peu importe la norme utilisée), elle est inexistante dans la zone de recirculation, comme on peut le constater sur la figure 2.8.

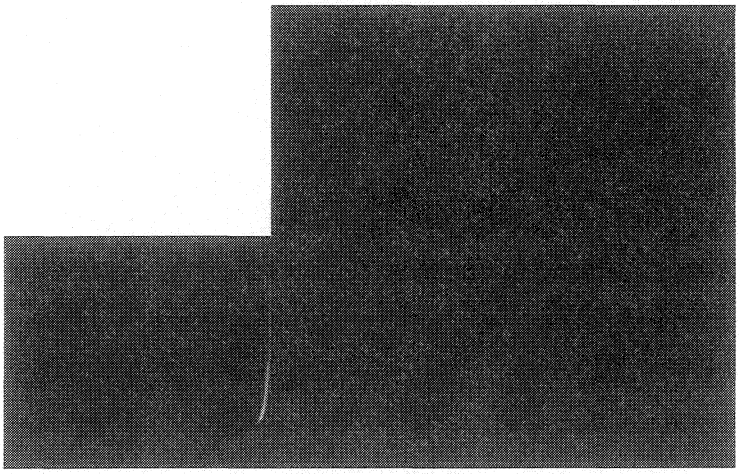
L'alignement des arêtes des éléments avec la ligne de courant délimitant la zone de recirculation constitue, comme on vient de le voir, la solution idéale pour régler le problème des zones de recirculation. Cette approche est toutefois difficile à mettre en application pour des problèmes réels. Le choix d'une norme appropriée telle que la norme (2.28) se veut une alternative simple et efficace.

2.3.5 Algorithme de résolution

Le programme est conçu de façon à lire le fichier des données de sortie d'un logiciel de résolution d'écoulement. Ces données comprennent entre autres la liste des noeuds du maillage et leurs coordonnées, la connectivité des éléments et la valeur des composantes du champ de vitesse $\boldsymbol{u}$ en chaque noeud de calcul. Les éléments du maillage sont numérotés dans l'ordre de résolution, c'est-à-dire de l'entrée à la sortie du domaine, en suivant les lignes caractéristiques de l'écoulement. On construit ensuite, puis assemble, les systèmes d'équations élémentaires. Le système global est résolu en correction pour chaque pas de temps par une méthode de décomposition LU. Une fois obtenu le champ d'hémolyse, on calcule les valeurs élémentaires de l'erreur estimée. Celles-ci sont écrites dans le fichier de sortie pour qu'elles puis-



(a) **Maillage # 2.**



(b) **Champ d'hémolyse.**

Figure 2.7: Maillage #2 et champ d'hémolyse associé

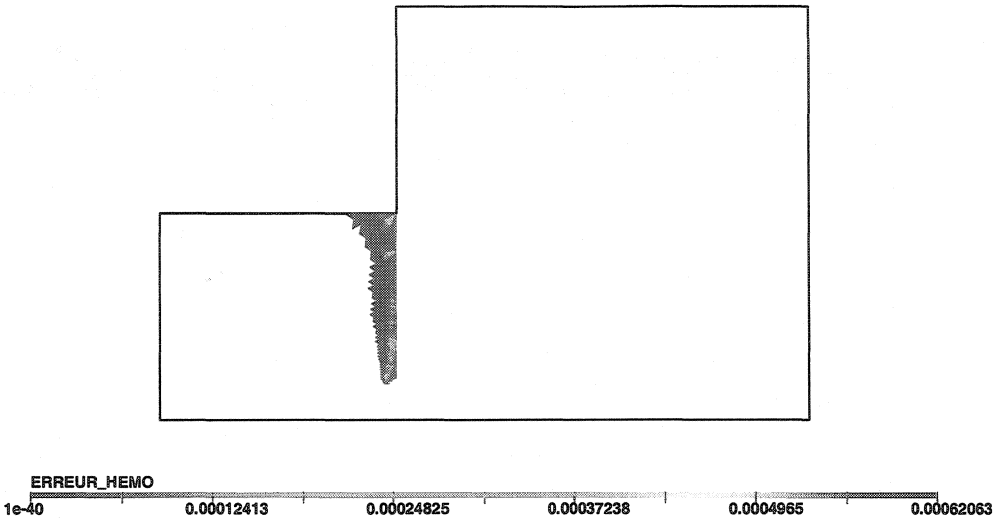


Figure 2.8: Erreurs élémentaires $|||\widehat{E_h}|||_k$ sur le maillage #2

sent être lues par le module adaptatif. Le rôle de ce dernier consiste à calculer la carte de taille d'un nouveau maillage adapté à partir des estimations d'erreur sur le champ d'hémolyse et sur le champ de vitesse. De façon schématique, l'algorithme se présente comme suit:

1.0 Discrétisation du domaine de calcul

2.0 Résolution de l'écoulement

3.0 Lecture du fichier de données résultant de l'étape 2.0:

- i) maillage (coordonnées des noeuds et connectivité)
- ii) vitesses nodales

4.0 Calcul du champ d'hémolyse par une méthode d'éléments finis GD

- 4.1 Numérotation des éléments suivant les lignes caractéristiques de l'écoulement
- 4.2 Résolution

4.2.1 construction et assemblage des systèmes élémentaires

4.2.2 factorisation de la matrice des coefficients

4.2.3 initialisation de la solution

4.2.4 calcul du résidu

4.2.5 résolution du système global

4.2.6 mise à jour de la solution

4.2.7 vérifier si le résidu et la correction satisfont les critères de convergence; retour à 4.2.4 sinon

4.2.8 mise à jour de la solution pour t

4.2.9 incrément de t

4.2.10 retour à 4.2.4 si $t <$ durée de l'expérience

4.3 Calcul des erreurs élémentaires estimées

4.4 Écriture du fichier de sortie

5.0 Calcul de la carte de taille du nouveau maillage à l'aide du module adaptatif

6.0 Retour à l'étape 1.0 si désiré

CHAPITRE 3

VÉRIFICATION DU CODE DE PRÉDICTION DE L'HÉMOLYSE

La vérification d'un code de calcul a pour objectifs d'en éliminer les erreurs de programmation et de s'assurer que l'algorithme de remaillage adaptatif, piloté par un estimateur d'erreur approprié, permette la convergence asymptotique de la solution. Nous pourrons ainsi vérifier l'ordre de convergence de la méthode numérique employée. Cette étape franchie, le code sera utilisé en toute confiance. Une de nos récentes publications [22] décrit très clairement, à l'aide d'un problème simple d'écoulement sur une plaque plane, ce en quoi consiste la vérification d'un code de calcul.

Nous vérifierons le code de deux façons: tout d'abord avec la méthode des solutions manufacturées, puis à l'aide d'un test de conservation qui nous assure que toute quantité d'hémolyse produite dans le domaine, à l'extérieur des zones de recirculation, se retrouve à sa sortie.

3.1 Méthode des solutions manufacturées

L'idée des solutions manufacturées consiste à utiliser une solution analytique pour vérifier que l'algorithme de remaillage adaptatif, piloté par l'estimateur d'erreur choisi, permette la convergence de la solution numérique vers la solution analytique. La solution analytique choisie pour le champ d'hémolyse a la forme suivante:

$$H_L = \frac{1 + \tanh(m\zeta)}{2} \tag{3.1a}$$

$$\text{avec} \begin{cases} m & = 100 \\ \zeta & = r - \left(\frac{0.25}{0.95}\right) x - 0.75 \end{cases} \tag{3.1b}$$

En substituant (3.1a) dans l'équation de prédiction d'hémolyse (2.1a), on obtient un terme source qu'on ajoutera à cette dernière pour faire en sorte que le code de calcul satisfasse la solution analytique manufacturée. Mais entre la solution analytique et la solution analytique manufacturée il y a une différence imputable à la discrétisation du domaine de calcul et à l'utilisation de fonctions d'interpolation de degré insuffisant pour reproduire exactement la solution analytique (3.1a). C'est l'erreur exacte que l'on souhaite contrôler grâce au remaillage adaptatif. Puisque les vrais problèmes ne possèdent pas de solution analytique, on a recours à une estimation de l'erreur exacte pour piloter le remaillage adaptatif, c'est-à-dire indiquer au mailleur en quels endroits la taille des mailles doit être réduite afin de réduire l'erreur exacte. Nous utiliserons l'estimateur d'erreur $E_k^* = |||\widehat{E_h}|||_k$ dont il a été question à la section 2.3.4 (équation 2.28). Le champ de vitesse sur lequel nous résoudrons (3.1a) est le suivant:

$$\begin{aligned} u &= (\epsilon + 1) r^{\epsilon - 1} x \left(\frac{x^\lambda}{\lambda + 1} - 1 \right) \\ v &= (1 - x^\lambda) r^\epsilon \end{aligned} \tag{3.2a}$$

$$\text{avec} \begin{cases} \lambda & = 4 \\ \epsilon & = 20 \end{cases} \tag{3.2b}$$

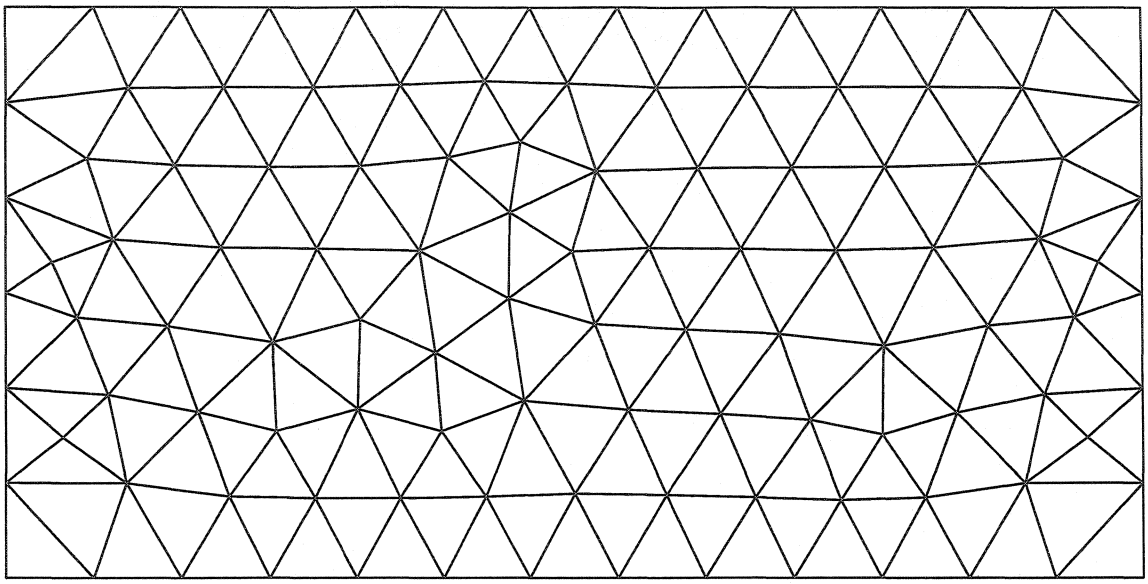
Le champ de vitesse se doit d'être connu exactement pour cette analyse afin que l'estimation de l'erreur sur le champ d'hémolyse ne soit pas voilée par de l'erreur sur $\boldsymbol{u}$. Si tel était le cas, nous ne pourrions évaluer le contrôle que le remaillage adaptatif nous permet d'exercer sur la variable H_L. De plus, le champ de vitesse analytique (3.2a) nous permet de manufacturer une solution pour $\boldsymbol{u}$ et de vérifier

que le remaillage adaptatif fonctionne également pour l'écoulement. La façon de faire pour produire une solution manufacturée pour le champ de vitesse est décrite ailleurs [45]. Nous ne nous y attarderons pas ici. Il importe seulement de savoir que pour cet exemple de vérification, et pour les problèmes que nous ferons par la suite (à une exception près), les maillages seront adaptés en tenant compte à la fois des erreurs estimées sur l'écoulement ($\boldsymbol{u}$ et P) et des erreurs estimées sur le champ d'hémolyse (voir annexe II).

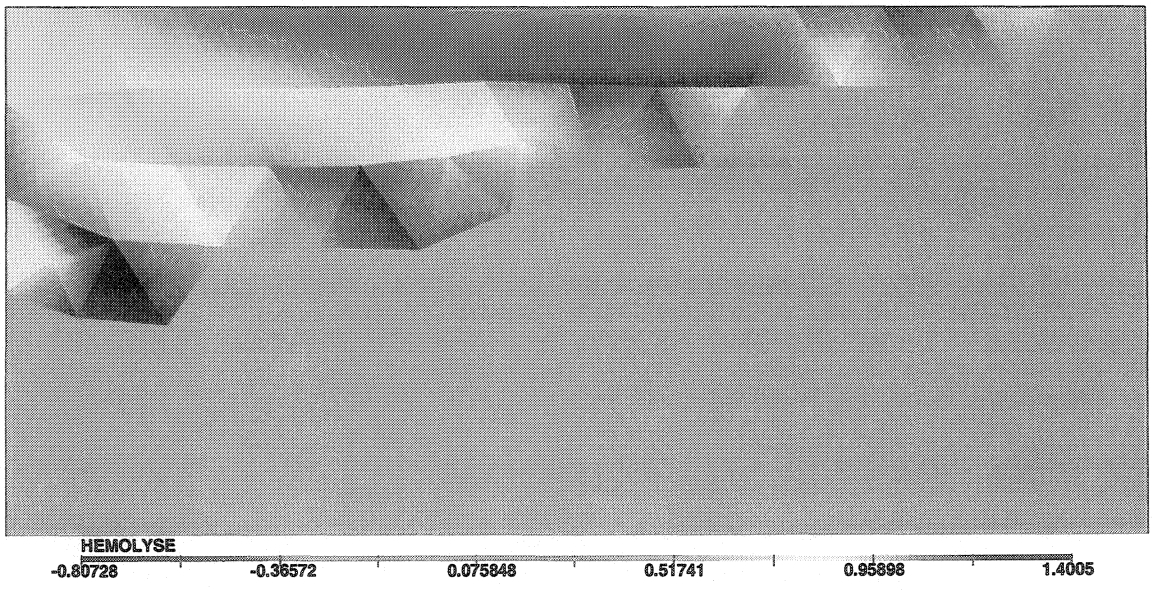
Le domaine de calcul est constitué de la surface rectangulaire $[0 \leq x \leq 1, 0.5 \leq r \leq 1]$ avec l'axe de symétrie $r = 0$. À partir d'un maillage initial très grossier (voir figure 3.1(a)), nous calculons le champ de vitesse manufacturé à partir de (3.2a). Cette solution ne servira qu'à vérifier l'efficacité de l'estimateur d'erreur pour le champ de vitesse. Nous résolvons ensuite l'équation de prédiction de l'hémolyse en utilisant le champ de vitesse **analytique**. Nous obtenons ainsi la solution manufacturée du champ d'hémolyse, puis nous estimons les erreurs élémentaires des champs de vitesse[1] et d'hémolyse pour obtenir la carte de taille du nouveau maillage, comme décrit à l'annexe II. Nous avons alors complété un premier cycle adaptatif. Les figures 3.1 et 3.2 montrent les maillages initial et final, et les champs d'hémolyse correspondants.

Entre le maillage initial (fig. 3.1(a)) et le maillage final (fig. 3.2(a)), le remaillage adaptatif a fait son travail qui consiste à mettre des noeuds là où la solution en a besoin. Dans ce cas-ci, il s'agit d'une bande diagonale qui relie le coin supérieur droit du domaine au milieu de son côté gauche, comme on le voit bien sur le maillage final. C'est dans cette bande que la valeur de l'hémolyse passe de 0 (sous la bande) à 1 (au-dessus de la bande). Nous observons également une concentration de noeuds plus élévée près de la frontière supérieure du domaine. Elle est attribuable au champ de vitesse représentant une sorte de jet libre qui entre horizontalement dans le domaine de calcul par son coin supérieur droit. Il y a donc de forts gradients de vitesse dans

[1] Voir la référence 45 pour obtenir plus de détails à ce sujet.

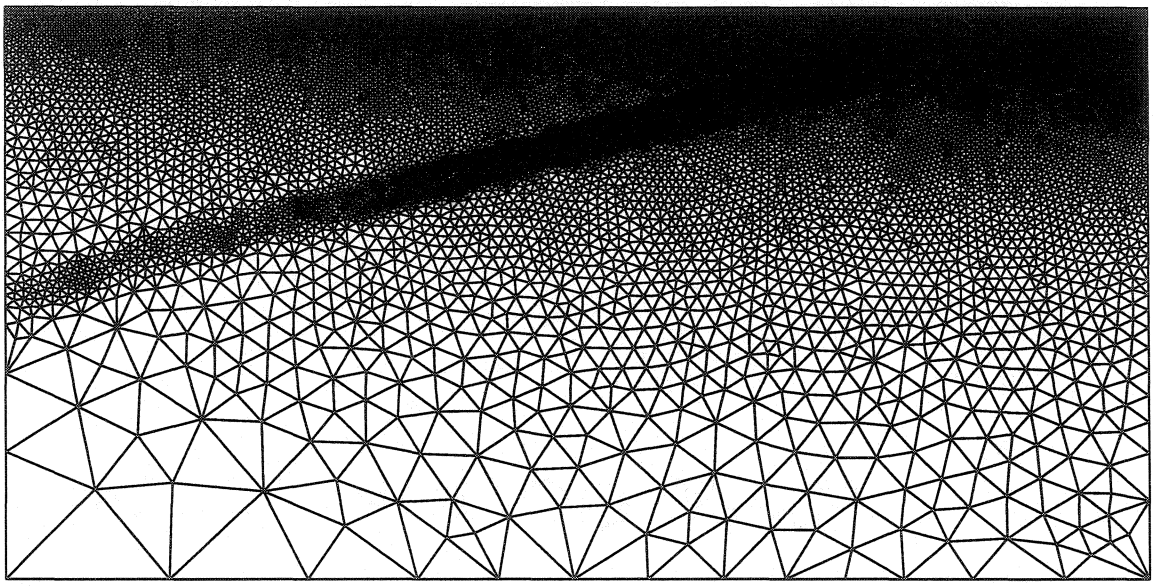


(a) **Maillage.**

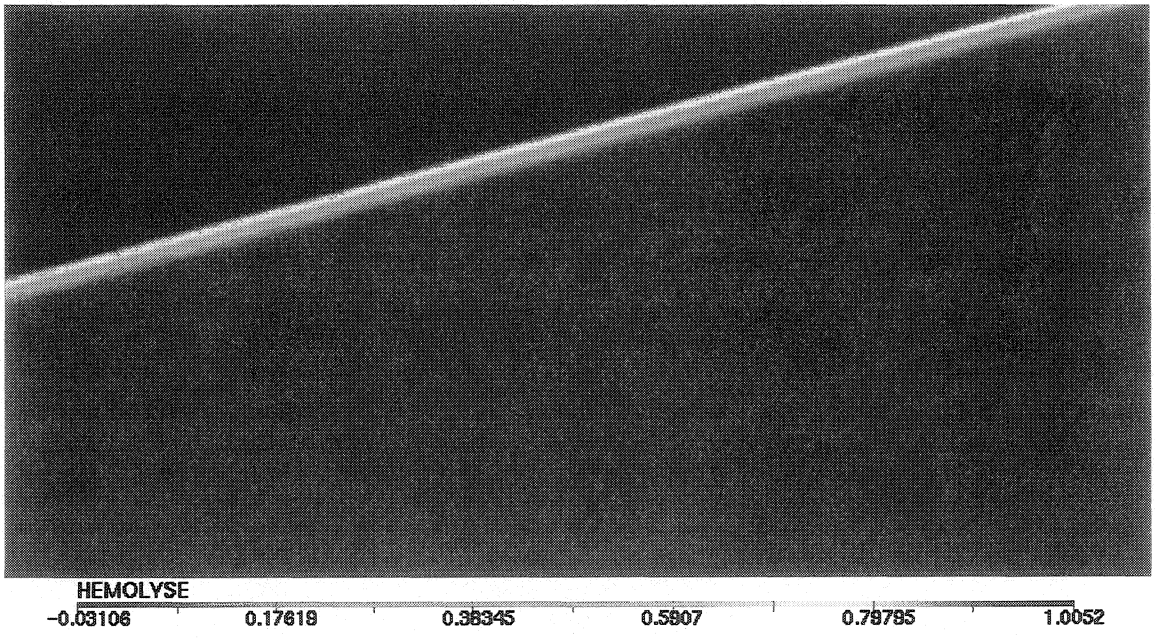


(b) **Champ d'hémolyse.**

Figure 3.1: Maillage et champ d'hémolyse initiaux (cycle adaptatif 00)



(a) **Maillage.**



(b) **Champ d'hémolyse.**

Figure 3.2: Maillage et champ d'hémolyse finaux (cycle adaptatif 05)

cette région, d'où la présence d'une concentration de noeuds élevée.

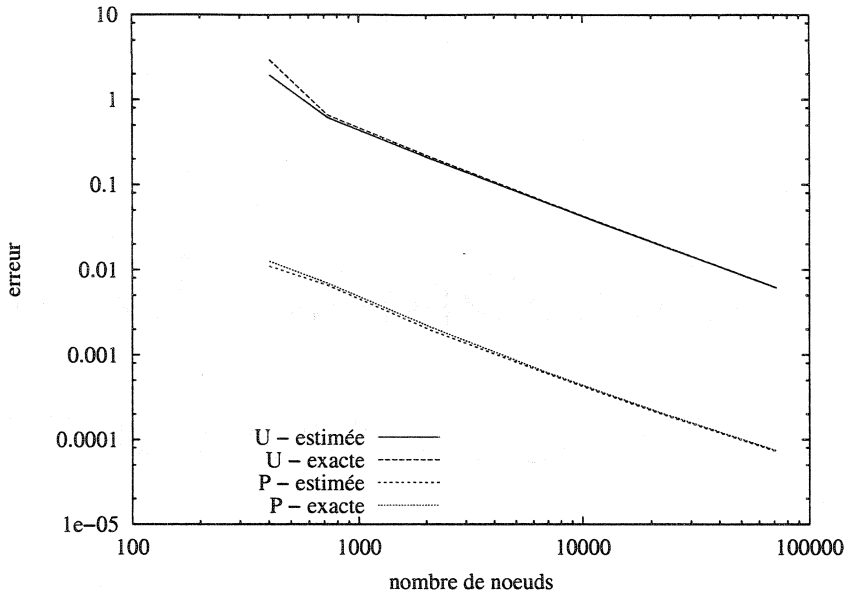
D'un bon maillage résulte une solution améliorée, comme nous pouvons le constater en comparant les figures 3.1(b) et 3.2(b) qui montrent respectivement les champs d'hémolyse initial et final. La solution finale est non seulement mieux définie mais elle présente aussi moins d'oscillations: la solution initiale varie de -0.8 à 1.4 environ, alors que la solution finale varie *grosso modo* de -0.031 à 1.005. Puisque la solution manufacturée (3.1a) limite la valeur de l'hémolyse entre 0 et 1, toute valeur à l'extérieur de cette plage résulte d'une instabilité de la méthode numérique. On retrouve les oscillations le long de la région de transition où la solution passe de 0 à 1. Nous pouvons toutefois supposer qu'il serait possible de réduire l'amplitude des oscillations en raffinant le remaillage un peu plus, en particulier dans la partie gauche du domaine où la solution semble de moins bonne qualité.

En améliorant la solution, il est logique de penser que l'erreur diminue d'un cycle à l'autre. C'est ce qu'on peut constater avec la figure 3.3 qui montre la diminution des erreurs globales exactes et estimées pour les champs de vitesse et de pression (fig. 3.3(a)) et pour le champ d'hémolyse (fig. 3.3(b)). L'erreur globale estimée du champ d'hémolyse E^*_Ω s'obtient par une somme des erreurs élémentaires au carré:

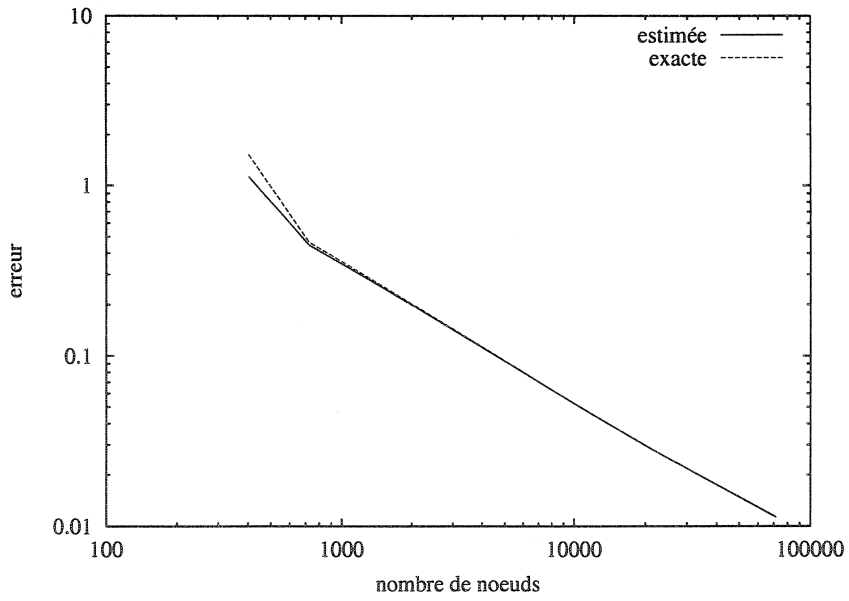
$$E^*_\Omega = \sqrt{\sum_{k=1}^{N} |||\widehat{E_h}|||_k^2} \tag{3.3}$$

La norme globale de l'erreur exacte est calculée similairement en remplaçant E_h par $E_{ex} = H_{Lex} - H_{Lh}$ dans l'équation précédente.

À l'annexe III, nous décrivons comment est calculé l'ordre de convergence d'une méthode d'éléments finis à partir des courbes des figures 3.3. Pour les champs de vitesse et de pression, nous obtenons la valeur théorique de l'ordre de convergence, c'est-à-dire 2, pour l'élément de Crouzeix-Raviart avec les normes énergie (vitesse)



(a) **Erreurs exactes et estimées sur les champs de vitesse et de pression.**



(b) **Erreurs exactes et estimées sur le champ d'hémolyse.**

Figure 3.3: Diminution de l'erreur en fonction du nombre de noeuds

et L_2 (pression). Dans le cas du champ d'hémolyse, nous obtenons également la valeur théorique, soit 1.5 pour des fonctions d'interpolation linéaires, en accord avec l'analyse de Johnson et Pitkäranta [44]. Il faut toutefois noter que la norme utilisée par ces derniers et dont il a déjà été question à la section 2.3.4 contient plus de termes que notre norme 2.28 qui conserve quand même les termes critiques, c'est-à-dire ceux qui convergent généralement moins bien.

La vérification du code de prédiction de l'hémolyse à l'aide d'une solution manufacturée nous a permis de constater l'efficacité de l'estimateur d'erreur, clef du succès pour obtenir des solutions numériques précises. La figure 3.3(b) montre en effet que l'erreur estimée tend rapidement vers l'erreur exacte. En plus de piloter efficacement le remaillage adaptatif, l'estimateur d'erreur $E_k^* = |||\widehat{E_h}|||_k$ s'avère un bon outil de mesure pour contrôler la qualité de nos solutions.

3.2 Le test de conservation

Ce test vérifie que la méthode numérique employée est conservative et repose sur le développement qui suit.

Prenons d'abord l'équation de prédiction d'hémolyse 2.1a que nous réécrivons en régime permanent ($\partial H_L/\partial t = 0$) avec $\delta A\tau^\theta = S$:

$$(\boldsymbol{u} \cdot \nabla) H_L = S\,(1 - H_L) \tag{3.4}$$

Sachant que l'écoulement est incompressible ($\nabla \cdot \boldsymbol{u} = 0$), nous pouvons réécrire l'équation 3.4 sous la forme suivante:

$$\nabla \cdot (\boldsymbol{u} H_L) = S\,(1 - H_L) \tag{3.5}$$

Nous intégrons ensuite sur le domaine et appliquons le théorème de la divergence au membre de gauche:

$$\int_{\Gamma} \boldsymbol{u} \cdot \boldsymbol{n}\, H_L \, \mathrm{d}\Gamma = \int_{\Omega} S\,(1 - H_L)\, \mathrm{d}\Omega \tag{3.6}$$

Le membre de gauche représente le flux d'hémolyse à la sortie du domaine puisqu'à l'entrée on a $H_L = 0$ et que $\boldsymbol{u} \cdot \boldsymbol{n} = 0$ sur les autres frontières. Nous allons maintenant vérifier, à l'aide de l'exemple qui suit, que:

1. la méthode numérique est conservative, *i.e.* l'identité 3.6 est vérifiée;
2. le remaillage adaptatif avec l'estimateur $E_k^* = |||\widehat{E_h}|||_k$ permet de localiser une source d'hémolyse et sa trajectoire dans le domaine de calcul de sorte que nous soyons en mesure de contrôler la solution, c'est-à-dire obtenir une solution asymptotique.

Reprenons donc l'écoulement analytique 2.26 du chapitre précédent, sur lequel nous allons résoudre le modèle de prédiction de l'hémolyse 2.1 comme nous l'avons décrit à la section 2.3. Cette fois, nous limitons le domaine de calcul à $[-\sqrt{4/3} \leq x \leq 0,0 \leq r \leq 1]$. Nous utilisons de nouveau la source artificielle de contraintes S (2.27) que nous plaçons près de l'entrée du domaine, à (-1,0.2). Exceptionnellement pour cet exemple, le maillage est adapté seulement en fonction de l'erreur sur le champ d'hémolyse. Ceci nous permet de concentrer nos efforts de calcul sur la variable H_L afin de vérifier l'item # 2 mentionné plus haut.

Le tableau 3.1 montre les valeurs des termes de gauche ($\dot{H}_L$) et de droite ($\sum S$) de l'équation (3.6) pour chacun des cycles adaptatifs. Le terme $\dot{H}_L$ est calculé à l'aide d'une intégration gaussienne utilisant cinq points sur les arêtes situées sur la sortie du domaine. Le terme $\sum S$ est quant à lui calculé avec une intégration gaussienne

à seize points sur chacun des éléments du domaine. La taille du plus petit segment de chaque maillage (h_{min}) et l'erreur globale estimée (E^*_Ω, calculée selon (3.3)) sont également affichées au tableau 3.1.

Tableau 3.1: Évolution de la solution et du maillage en fonction des cycles adaptatifs

Cycle adaptatif	# noeuds	$\dot{H}_L$	$\sum S$	h_{min}	E^*_Ω
00	929	848.169	848.169	3.30×10^{-2}	7.38×10^{-4}
01	1116	979.082	979.082	5.10×10^{-3}	9.88×10^{-4}
02	2210	981.555	981.555	1.01×10^{-3}	9.04×10^{-4}
03	4261	981.365	981.365	7.20×10^{-4}	8.96×10^{-4}
04	8577	981.477	981.477	5.05×10^{-4}	8.18×10^{-4}
05	16721	981.530	981.530	4.23×10^{-4}	6.64×10^{-4}
06	31418	981.513	981.513	3.73×10^{-4}	5.38×10^{-4}
07	63638	981.383	981.383	2.64×10^{-4}	3.66×10^{-4}

La première constatation que nous faisons de l'analyse des résultats du tableau 3.1 concerne les colonnes $\dot{H}_L$ et $\sum S$. Ces deux valeurs sont égales pour tous les cycles adaptatifs, vérifiant que la méthode numérique est conservative. Nous observons également que le remaillage adaptatif permet à la solution de converger vers une valeur asymptotique pour laquelle nous obtenons un flux d'hémolyse sortant du domaine ($\dot{H}_L$) se situant quelque part autour de 981.4. Cette solution asymptotique est atteinte après seulement deux cycles adaptatifs alors que la taille du plus petit segment du maillage (h_{min}) diminue jusqu'au septième cycle. Ceci nous indique que la précision avec laquelle nous calculons le terme source n'est pas, dans ce cas-ci, limitée par la taille des éléments. Finalement, les valeurs de l'erreur globale estimée (E^*_Ω) sont présentées sur la figure 3.4 en fonction du nombre de noeuds dans le maillage. Nous y observons une diminution de l'erreur à mesure que le maillage est raffiné. Bien que l'ordre de convergence asymptotique ne semble pas avoir été atteint, l'ordre de convergence mesuré entre les deux derniers maillages (cycles 06 et 07) est égal à 1.1. Pour ce problème, plus près d'un cas réel, il serait naï de s'attendre à observer

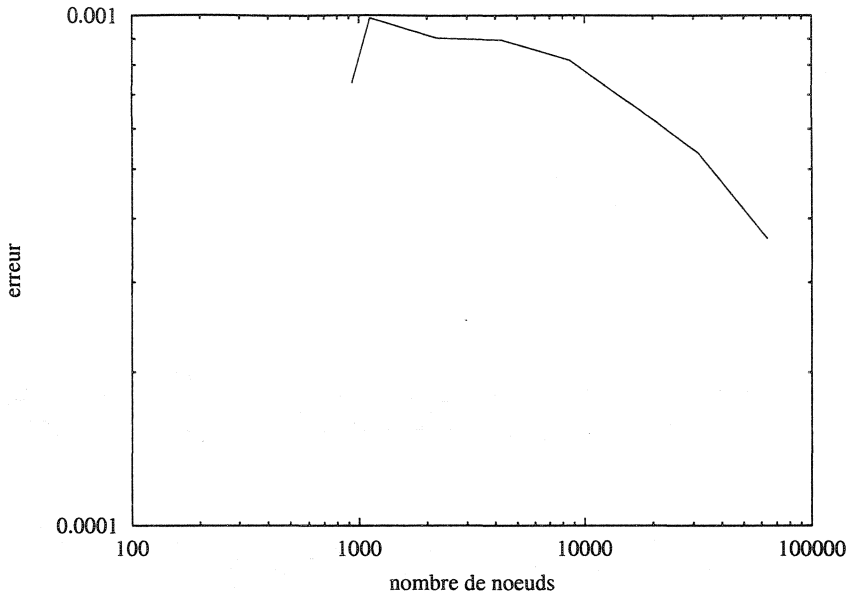
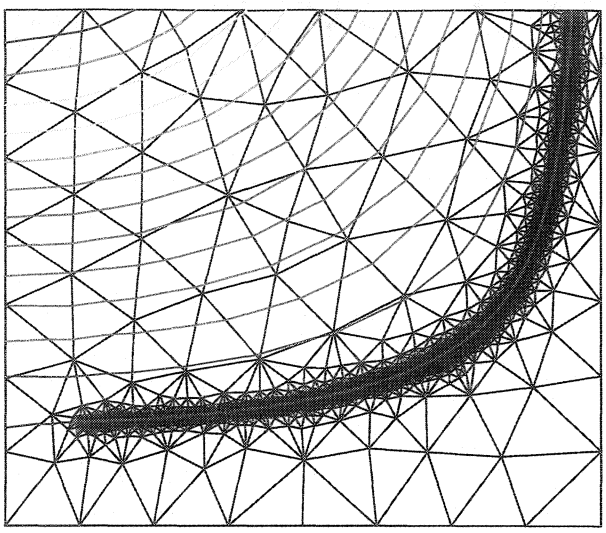


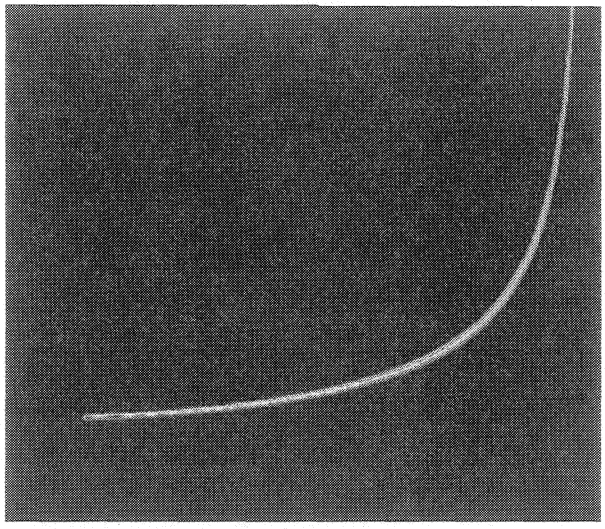
Figure 3.4: Variation de l'erreur avec le nombre de noeuds.

l'ordre de convergence théorique comme dans le cas de la solution manufacturée.

Pour terminer ce chapitre sur la vérification, nous allons jeter un coup d'oeil au maillage et à la solution du cycle 07. Quelques lignes de courant ont été rajoutées sur le maillage (fig. 3.5(a)) afin de montrer que l'hémolyse est transportée par l'écoulement et que le remaillage est en mesure de la localiser. Sur la figure 3.5(b), on voit clairement la trajectoire de l'hémolyse entre la source située dans le coin inférieur gauche et la sortie du domaine. Il aurait été impossible d'obtenir une si haute définition de la solution sans un bon algorithme de remaillage adaptatif muni d'un estimateur d'erreur efficace. Nous notons quand même une faiblesse de la méthode numérique: son incapacité à maintenir la positivité de la solution, comme en témoigne l'échelle sur la figure 3.5(b).



(a) **Maillage.**



(b) **Champ d'hémolyse.**

Figure 3.5: Maillage et champ d'hémolyse pour le problème de vérification avec une source artificielle de production de l'hémolyse (cycle 07).

CHAPITRE 4

PRÉDICTIONS DE L'HÉMOLYSE

Après la vérification du code de prédiction de l'hémolyse, nous pouvons maintenant produire des résultats numériquement fiables. C'est ce que nous ferons dans ce chapitre, en concentrant notre attention sur deux groupes de problèmes. Avec le premier groupe, nous tenterons, à l'instar de De Wachter et Verdonck [24], de prédire le potentiel hémolytique de trois canules différentes utilisées pour la dialyse du sang. Le second groupe consiste en une géométrie plus simple, soit une contraction soudaine dans une conduite axisymétrique. Ce choix de géométrie nous a été inspiré par les résultats de Umezu *et al.* [46]. L'objectif visé ici est d'obtenir des prédictions de l'hémolyse que nous pourrons valider à l'aide de mesures expérimentales, sujet des chapitres suivants.

4.1 Indice d'hémolyse modifié (MIH)

Avant de présenter les prédictions numériques, il convient de glisser un mot au sujet de l'unité de mesure utilisée pour quantifier l'hémolyse produite par un appareil. L'indice non-dimensionnel d'hémolyse modifié (MIH) est recommandé pour exprimer le niveau d'hémolyse causé par une pompe dans un circuit fermé et est défini comme suit [47]:

$$\mathrm{MIH} = \frac{\Delta Hb}{T} \times V \times \frac{100 - Ht}{100} \times \frac{10^6}{Q \times Hb_o} \tag{4.1}$$

où:

ΔHb : accroissement de la quantité d'hémoglobine libre dans le plasma pour la durée de l'échantillonnage (mg/l)

Hb_o : concentration de l'hémoglobine totale dans le sang au temps zéro de l'échantillonnage (mg/l)

Ht : hématocrite (%)

V : volume de sang dans le circuit (l)

Q : débit (l/min)

T : durée de l'échantillonnage (min)

Cette définition de l'indice MIH convient bien à des mesures d'hémolyse en laboratoire, pour lesquelles il a été conçu. Nous reviendrons d'ailleurs sur la façon de mesurer expérimentalement le MIH au chapitre suivant. Nous avons ici besoin d'une définition du MIH qui soit applicable à un contexte numérique et consistante avec la définition (4.1). Cette définition[1], la voici:

$$\text{MIH} = \mathcal{H}\ 10^6 \tag{4.2}$$

$$\text{avec} \quad \mathcal{H} = (\bar{H}_L)^{0.785} \tag{4.3}$$

L'indice d'hémolyse moyen $\bar{H}_L$ peut être calculé par une inégrale sur la (ou les) frontière(s) sortante(s) du domaine ou en sommant le terme source projeté de l'équation de prédiction $\bar{S}$, élément par élément:

$$\bar{H}_L = \frac{\int_{\Gamma_+} \boldsymbol{u} \cdot \boldsymbol{n}\ H_L\ \mathrm{d}\Gamma_+}{Q} \equiv \frac{\int_{\Omega} \bar{S}\ (1 - H_L)\ \mathrm{d}\Omega}{Q} \tag{4.4}$$

[1] Voir la référence [30] pour les détails du développement

Nous avions déjà démontré et utilisé cette équivalence à la section 3.2, à la différence près que cette fois-ci les deux intégrales sont divisées par le débit Q. Nous disposons donc de deux façons pour calculer le MIH d'une solution numérique et toutes deux seront utilisées dans les prochaines sections, avec la nomenclature suivante:

$$\mathrm{MIH}_{\Gamma_+} = \left(\frac{\displaystyle\int_{\Gamma_+} \boldsymbol{u} \cdot \boldsymbol{n}\, H_L \, \mathrm{d}\Gamma_+}{Q} \right)^{0.785} \cdot 10^6 \tag{4.5a}$$

$$\mathrm{MIH}_{\Sigma} = \left(\frac{\displaystyle\int_{\Omega} \bar{S}\,(1 - H_L) \, \mathrm{d}\Omega}{Q} \right)^{0.785} \cdot 10^6 \tag{4.5b}$$

4.2 Les canules

Nous allons maintenant prédire l'hémolyse produite par trois canules de géométries différentes utilisées dans le procédé d'hémodialyse[2]. DeWachter et Verdonck [24] ont récemment publié leurs prédictions d'hémolyse pour les mêmes canules, des résultats sans commune mesure avec les nôtres. Pourtant, ils emploient comme nous le modèle de Giersiepen *et al.* [15] (équation 1.2) mais leur méthode de calcul diffère totalement. Nous en avions d'ailleurs déjà discuté à la section 1.3.1. Nous nous attaquons au problème des canules non pas avec la prétention de présenter de meilleures prédictions que les leurs, mais pour mettre en évidence les différences imputables à la méthode numérique plutôt qu'au modèle.

[2]Technique d'épuration extrarénale faisant appel à des appareils de dialyse fonctionnant sur circulation extracorporelle et appelés hémodialyseurs. [3]

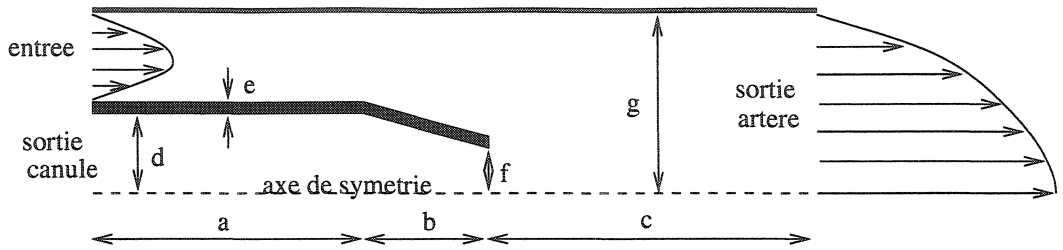


Figure 4.1: Dimensions des canules et des domaines de calcul.

4.2.1 Domaines de calcul et conditions frontières

La géométrie des trois canules à l'étude (*16G*, *14G* et *13G*) de même que les dimensions des domaines de calcul sont décrites à l'aide de la figure 4.1 et du tableau 4.1.

Tableau 4.1: Cotes de la figure 4.1 (mm).

	16*G*	14*G*	13*G*
a	60.0	60.0	60.0
b	2.5	2.5	2.5
c	37.5	37.5	77.5
d	0.725	0.955	1.105
e	0.1	0.1	0.1
f	0.6	0.65	0.8
g	2.0	2.0	2.0

Les dimensions physiques des canules proviennent de l'article de DeWachter et Verdonck cité en introduction. Pour les conditions frontières, l'article en question fournit les informations suivantes:

- une perte de pression de 2 kPa imposée entre l'entrée et la sortie artère dont résulte un débit moyen, de gauche à droite, se situant dans les limites physiologiques, c'est-à-dire entre 500 et 1200 ml/min;

- un profil développé est imposé à la sortie artère;
- une condition de pression constante imposée à la sortie canule permet de contrôler le débit dans celle-ci (184 à 189 ml/min).

Nous avons solutionné ces problèmes selon l'algorithme présenté à la section 2.3.5. L'écoulement est obtenu en résolvant les équations de Navier-Stokes à l'aide d'une méthode d'éléments finis qui utilise l'élément de Crouzeix-Raviart [48]. L'équation de continuité apparaît comme une contrainte que doit satisfaire le champ de vitesse et l'algorithme d'Uzawa permet d'éliminer les degrés de liberté en pression. Nous avons choisi d'imposer les profils de vitesse sur les frontières « entrée » et « sortie artère » de façon à ce qu'il en résulte des débits de 1100 et 900 ml/min au travers de chacune de ces deux surfaces respectivement et, par conséquent, un débit de 200 ml/min dans la canule. Un débit de 1100 ml/min constitue, selon Milnor [49], une valeur normale dans une artère rénale d'un adulte.

Le champ d'hémolyse est obtenu en résolvant le problème 2.1 selon la méthodologie décrite à la section 2.3. Nous utilisons des interpolants linéaires pour le champ d'hémolyse et des interpolants quadratiques pour le champ d'erreur estimée.

Le tableau 4.2 résume les conditions frontières utilisées pour résoudre les équations de Navier-stokes (u et v) et l'équation de prédiction d'hémolyse (H_L). La condition sur u à l'entrée du domaine représente un profil développé dans une conduite annulaire. La constante C dépend du débit et du ratio des rayons interne et externe de la section annulaire:

$$C = \frac{\bar{u}}{\frac{1}{2}\left(\frac{1-\kappa^4}{1-\kappa^2} - \frac{1-\kappa^2}{\ln(1/\kappa)}\right)} \tag{4.6}$$

[3]La nomenclature des frontières est en accord avec la figure 4.1.

Tableau 4.2: Conditions frontières pour les problèmes de canules

	u	v	H_L
entrée[3]	$C\left[1-\left(\frac{r}{R}\right)^2+\left(\frac{1-\kappa}{\ln(1/\kappa)}\right)\ln\left(\frac{r}{R}\right)\right]$	0	0
sortie artère	$-2\left(\frac{r}{R}\right)^2+2$	0	libre
sortie canule	$-P+2\mu\frac{\partial u}{\partial x}=0$	0	libre
axe de symétrie	$\frac{\partial u}{\partial r}=0$	0	libre
parois	0	0	libre

avec, en se référant à la figure 4.1:

$$\bar{u}=\frac{Q}{\pi R^2(1-\kappa^2)} \qquad \text{où } Q=1100 \text{ ml/min}$$

$$R=\mathrm{g}$$

$$\kappa=\frac{\mathrm{d}+\mathrm{e}}{\mathrm{g}}$$

La condition « libre » sur la variable H_L signifie que les degrés de liberté situés sur ces frontières font partie des inconnues.

Nous résolvons tous les systèmes d'équations en variables non-dimensionnelles. Le nombre de Reynolds basé sur le diamètre de l'artère et la vitesse moyenne à la « sortie artère » est de 2083, avec les dimensions de référence inscrites au tableau 4.3.

Tableau 4.3: Dimensions de référence pour les problèmes de canules

D	ρ	V	μ
4 mm	1056 kg/m^3 [50]	$\frac{900 \text{ ml/min}}{\pi D^2/4}$	2.42×10^{-3} Pa $\cdot$ s [24]

4.2.2 Prédictions de l'hémolyse pour les canules

Mentionnons d'entrée de jeu que la résolution de l'écoulement dans les canules, à un nombre de Reynolds de 2083 en régime laminaire, n'est pas un exercice banal. Nous avons dû user de plus d'une astuce pour obtenir des solutions convergées. Entre autres, il a fallu augmenter la valeur du nombre de Reynolds tout en adaptant le maillage. Cela explique que la valeur de 2083 n'a pu généralement être atteinte avant le cycle adaptatif 02. Nous allons donc concentrer notre analyse sur les cycles 02 et suivants.

Tableau 4.4: Prédictions de l'hémolyse pour les canules.

Cycle	*16G*		*14G*		*13G*	
	MIH_{Γ_+}	$\text{MIH}_{\sum}$	MIH_{Γ_+}	$\text{MIH}_{\sum}$	MIH_{Γ_+}	$\text{MIH}_{\sum}$
00*	-	-	-	-	-	-
01*	2	55	-	-	35	21
02	230	182	3866	107	58	48
03	293	185	4	107	23	46
04	226	176	82	110	49	47
05	184	176	129	127	48	58
* Le nombre de Reynolds pour les cycles 00 et 01 était inférieur à 2083.						

Le tableau 4.4 montre la progression des valeurs de MIH avec le raffinement du maillage. Première constatation: les valeurs de MIH_{Γ_+} et $\text{MIH}_{\sum}$ ne sont jamais

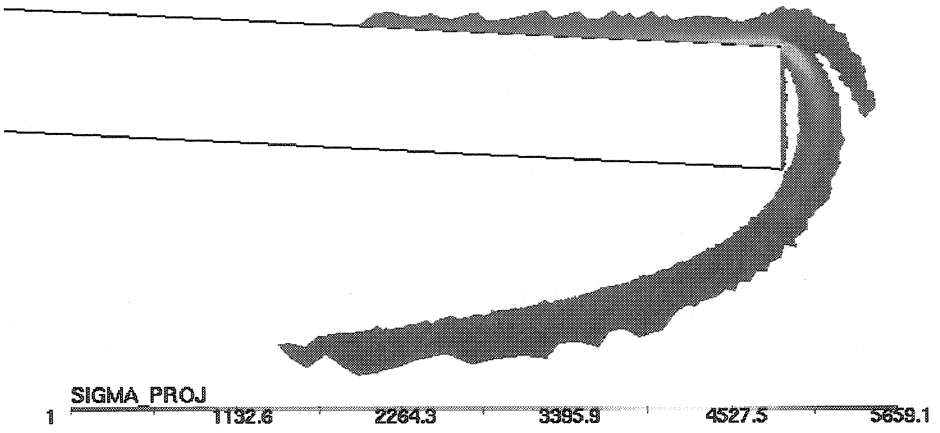
identiques, alors qu'elles le devraient. Analysons la solution de la prédiction de l'hémolyse dans la canule *16G* afin de fournir les explications qui s'imposent.

La figure 4.2 montre le bout de la canule, là où survient toute l'hémolyse. Les deux images proviennent de la solution obtenue sur le maillage du cycle 05. On voit d'abord, sur la figure 4.2(a), le champ de contraintes de von Mises projeté ($\bar{\tau}$), tel que[4]:

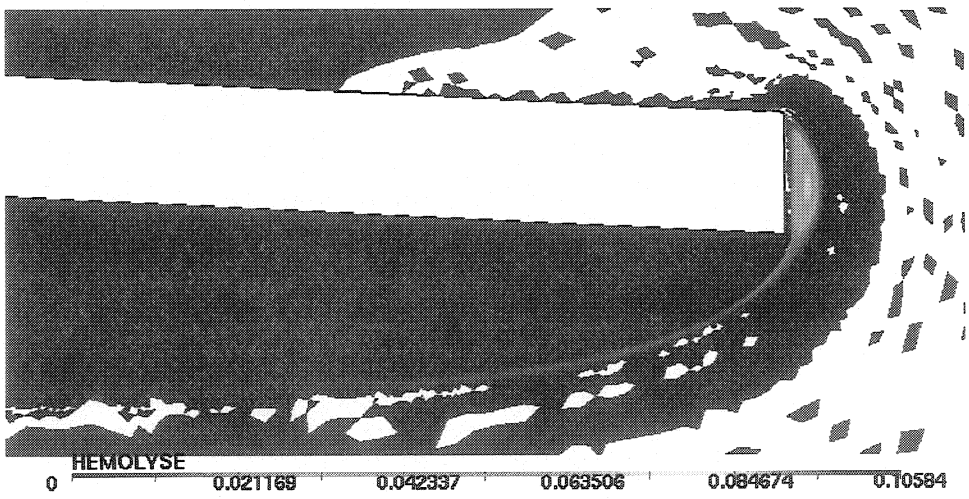
$$\bar{\tau} = \left(\frac{\bar{S}}{A}\right)^{\theta} \tag{4.7}$$

Les régions colorées indiquent que le terme source projeté $\bar{S}$ est actif, donc génère de l'hémolyse. Il y a un pic de contrainte de 5659 Pa sur le coin extérieur du bout de la canule, mais également des zones situées à la paroi ou un peu à l'écart de celle-ci où les contraintes sont beaucoup plus faibles (zones bleues). Ces zones prennent également de l'importance dans la production de l'hémolyse parce que, plus grandes que la zone du pic, les globules y séjournent plus longtemps. Ce point mérite qu'on s'y attarde un peu et c'est ce que nous ferons à la section 4.2.4. Pour l'instant, discutons du champ d'hémolyse au bout de la canule, que nous pouvons voir sur la figure 4.2(b). On remarque en premier lieu l'extrémité de la canule où il y a une petite zone de recirculation à l'intérieur de laquelle s'accumule l'hémolyse. Cette accumulation nous empêche de bien apprécier le champ d'hémolyse car les valeurs qu'on y retrouve sont largement supérieures à ce qu'on peut observer ailleurs dans le domaine. Nous imposons donc un plafond pour la coloration du champ de H_L et il en résulte la figure 4.3. Maintenant apparaissent clairement les régions où il y a présence de sang hémolysé. On constate que l'hémolyse commence sur la paroi extérieure de la canule, où le terme source est actif (voir figure 4.2(a)). À l'intérieur de la canule, il y a une large zone de recirculation où s'accumule le sang endommagé, ce qu'on voit difficilement en regardant la figure 4.2(b). La diffusion numérique,

[4]Voir section 2.3.3.



(a) **Champ de contraintes projeté ($\bar{\tau}$).**



(b) **Champ d'hémolyse.**

Figure 4.2: Champs de contraintes et d'hémolyse pour la canule $16G$ (cycle adaptatif 05)

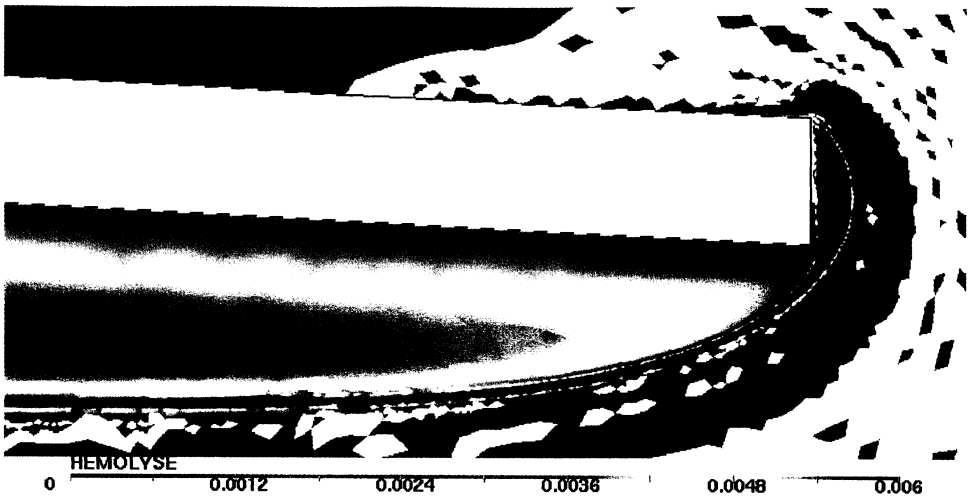


Figure 4.3: Champ d'hémolyse borné pour la canule *16G* (cycle adaptatif 05)



Figure 4.4: Oscillations dans le champ d'hémolyse (canule *16G*, cycle adaptatif 05)

comme nous l'avions montré à la section 2.3.4, est probablement responsable de cette accumulation puisque le terme source n'est pas actif dans la zone de recirculation. À la limite de celle-ci on observe en rouge, toujours sur la figure 4.3, la trajectoire des globules endommagés au bout de la canule et qui se dirigent vers la sortie. Cette trajectoire est également visible sur la figure 4.2(b).

Notons la présence de zones blanches un peu partout sur les figures 4.2(b) et 4.3. Nous avons imposé un seuil de zéro pour la coloration du champ d'hémolyse et les zones blanches représentent en fait les régions où l'indice H_L est négatif, ce qui bien sûr n'a pas de sens physique. Le champ d'hémolyse présente donc des oscillations non-physiques, attribuables à l'instabilité de la méthode numérique, qui sont transportées jusqu'aux sorties du domaine, comme on le voit sur la figure 4.4. Nous avions déjà mentionné (section 2.2.1) que ces oscillations ne nous importunaient guère tant et

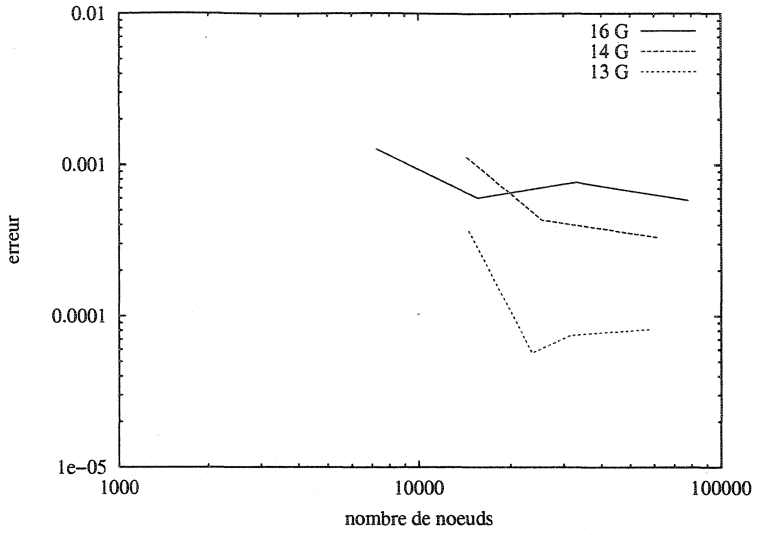


Figure 4.5: Convergence de l'erreur estimée pour les trois canules

aussi longtemps que le schéma demeure conservatif. Nous observons maintenant, sur ce problème difficile, une inconsistance entre l'hémolyse produite dans le domaine ($\text{MIH}_{\sum}$) et l'hémolyse mesurée en sortie (MIH_{Γ_+}) comme nous l'avions noté de prime abord à l'étude du tableau 4.4. Il semble quand même y avoir une diminution de la différence entre $\text{MIH}_{\sum}$ et MIH_{Γ_+} à mesure qu'on raffine le maillage (tableau 4.4). Ceci nous amène à discuter de la capacité du remaillage adaptatif à contrôler la qualité du champ d'hémolyse.

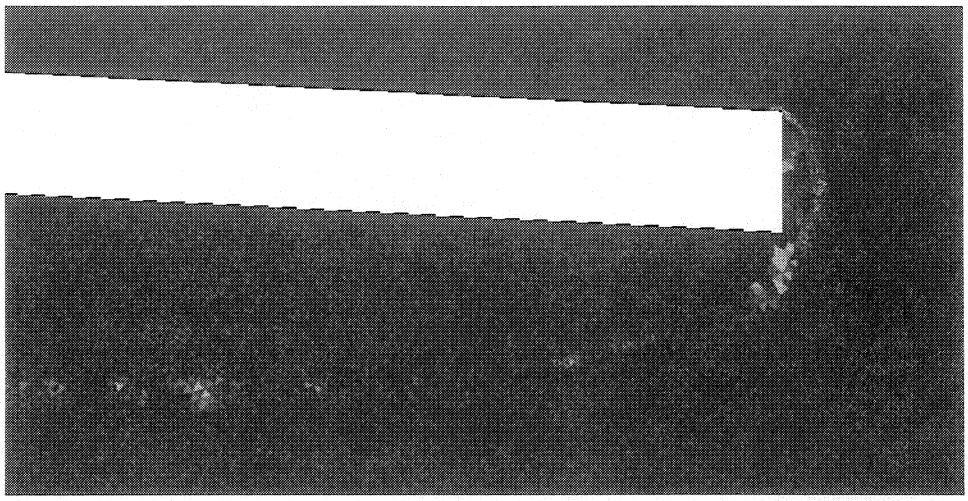
Au chapitre précédent, nous avons démontré que le remaillage adaptatif piloté par un bon estimateur d'erreur ($|||\widehat{E_h}|||_k$) parvenait à contrôler l'erreur estimée sur le champ d'hémolyse prédit. De plus, à l'aide d'une solution manufacturée, nous avons vu que l'erreur estimée tend asymptotiquement vers l'erreur réelle[5]. La figure 4.5 montre la progression de l'erreur estimée globale E^*_Ω en fonction du nombre de noeuds pour les trois problèmes de canules. On constate de faibles réductions de l'erreur avec le raffinement du maillage, et même une augmentation de l'erreur à partir

[5]Il faut toutefois se méfier des solutions manufacturées car elles ne révèlent pas tout. Pour produire une solution manufacturée, on doit annuler l'effet du terme source S à l'origine des instabilités numériques rencontrées dans les problèmes réels.

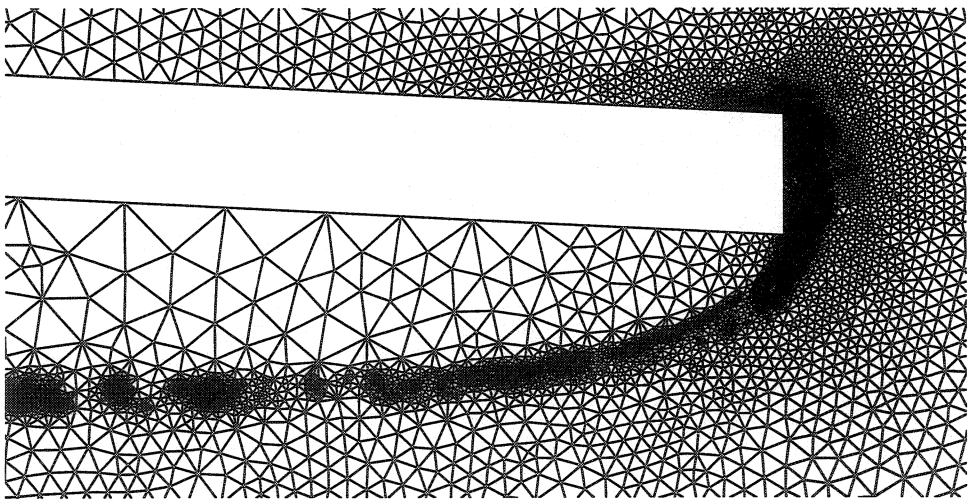
du deuxième cycle adaptatif pour la canule *13G*, que nous ne pouvons expliquer. Dans les trois cas, nous n'avons pu atteindre la convergence asymptotique. Nous pouvions déjà tirer cette conclusion simplement en regardant les valeurs inscrites au tableau 4.4. En pareilles circonstances, nous ne pouvons juger de la précision de nos solutions. Il faudrait donc poursuivre le raffinement du maillage pour espérer obtenir la convergence souhaitée. Puisque les cycles adaptatifs ont été poussés jusqu'à la limite des ressources informatiques disponibles, il y aurait lieu d'envisager une manière moins coûteuse pour résoudre les champs d'hémolyse et d'erreur estimée. La résolution séquentielle des éléments constitue sans doute une option qui mérite considération mais ne nous aide en rien pour la résolution du champ de vitesse.

Jetons maintenant un coup d'oeil au champ d'estimation de l'erreur en H_L pour le cycle 04 de la canule *16G* et au maillage du cycle 05 qui en résulte. En comparant les figures 4.6(a) et 4.6(b), on constate que le remaillage adaptatif répond très bien à l'erreur estimée sur le champ d'hémolyse. Ceci est particulièrement important pour obtenir des prédictions de MIH précises, et surtout pour MIH_{Γ_+}. En effet, cette dernière quantité est mesurée à la sortie du domaine et un maillage inapproprié permettrait à la solution (champ H_L) de se dégrader entre les sites de production d'hémolyse et la sortie du domaine. On peut en avoir un bel aperçu en regardant les prédictions de MIH_{Γ_+} pour la canule *14G* au tableau 4.4. Les valeurs inscrites sont de 3866, 4 et 82 pour les cycles 02, 03 et 04 respectivement, alors que les valeurs de $\text{MIH}_{\sum}$ se situent aux alentours de 110. Ceci s'explique par la prédiction nulle d'hémolyse pour les cycles 00 et 01, et par conséquent, l'absence d'une estimation de l'erreur sur H_L. La première prédiction d'hémolyse à un nombre de Reynolds de 2083 (cycle 02) a donc été obtenue sur un maillage n'ayant jamais été adapté en tenant compte de la variable H_L. Le résultat montre l'importance de l'adaptation du maillage.

Les difficultés rencontrées pour calculer précisément la valeur MIH_{Γ_+} nous incitent



(a) **Champ d'erreur estimée sur H_L, cycle 04.**



(b) **Maillage du cycle 05.**

Figure 4.6: Erreur estimée et maillage pour la canule $16G$

à poser la question suivante: pourquoi ne pas se contenter des valeurs de $\mathrm{MIH}_{\sum}$? Elles sont généralement plus précises pour deux raisons. Premièrement, le calcul de $\mathrm{MIH}_{\sum}$ fait intervenir uniquement les éléments du maillage où le terme source $\bar{S}$ est non-nul. La précision de la solution de H_L ailleurs dans le domaine n'a alors pas d'effet. Deuxièmement, le terme source est calculé à partir des gradients du champ de vitesse et « bénéficie » donc du raffinement du maillage attribuable à l'erreur estimée sur $\boldsymbol{u}$ puisque cette dernière est également calculée à partir des gradients du champ de vitesse [45]. On pourrait même approximer le $\mathrm{MIH}_{\sum}$ comme suit [30]:

$$\mathrm{MIH}_{\sum} \approx \left(\frac{\int_{\Omega} \bar{S} \, \mathrm{d}\Omega}{Q} \right)^{0.785} \cdot 10^6 \tag{4.8}$$

puisque les valeurs de H_L sont généralement très petites. Ceci nous éviterait de résoudre l'équation de prédiction d'hémolyse! Rappelons cependant que l'égalité entre MIH_{Γ_+} et $\mathrm{MIH}_{\sum}$ ne tient plus si $\partial H_L / \partial t \neq 0$ (section 3.2). Dans ce cas, il faut plutôt redéfinir un $\widetilde{\mathrm{MIH}}_{\sum}$ comme suit:

$$\widetilde{\mathrm{MIH}}_{\sum} = \left(\frac{\int_{\Omega} \bar{S} \, (1 - H_L) \, \mathrm{d}\Omega - \dfrac{\partial H_L}{\partial t}}{Q} \right)^{0.785} \cdot 10^6 \tag{4.9}$$

Le calcul de la dérivée temporelle requiert deux solutions de H_L sur tout le domaine à deux pas de temps consécutifs. Il faut obligatoirement des solutions de H_L précises partout. On conviendra, dans ce cas, qu'il est plus simple, et donc préférable, de calculer le MIH avec MIH_{Γ_+}.

Bien que nous ne puissions certifier la précision des prédictions de MIH inscrites au tableau 4.4, nous pouvons quand même porter un jugement qualitatif sur le potentiel hémolytique des canules, l'une par rapport à l'autre, puisque des tendances très nettes

se dégagent de ces résultats. À la section suivante, nous comparons nos prédictions de MIH à celles de De Wachter et Verdonck.

4.2.3 Comparaison de nos prédictions à celles de De Wachter et Verdonck

Pour fins de comparaison avec les prédictions de De Wachter et Verdonck [24], nous utiliserons les valeurs $\text{MIH}_{\sum}$ du cycle 05 pour chacune des canules. Le tableau 4.5 permet de comparer les prédictions. On y présente également deux séries de mesures expérimentales par De Wachter *et al.* [51] obtenues pour les trois mêmes canules avec des conditions d'écoulement similaires mais non-stationnaires. Elles ne peuvent donc pas être utilisées pour valider nos prédictions. Les grandes différences observées entre les deux séries nous font également douter de leur valeur au sens statistique. Nous les incluons dans le tableau 4.5 uniquement pour donner un ordre de grandeur des valeurs de MIH auxquelles nous devrions nous attendre. Notons finalement que les prédictions de De Wachter et Verdonck, telles que présentées dans la référence 24, sont multipliées par $(100 - Ht)/100$ où $Ht = 32$ % est l'hématocrite du sang. Cette façon de faire est erronnée, comme montré dans la référence 30, et les prédictions de De Wachter et Verdonck présentées ici ont été corrigées en les multipliant par $100/(100 - Ht)$.

Tableau 4.5: Comparaison des prédictions de l'hémolyse dans des canules.

	Lacasse (2004)	De Wachter et Verdonck [24]	De Wachter *et al.* [51]	
			série 1	série 2
$16G$	176	5436	296	22
$14G$	127	2654	174	67
$13G$	58	1910	50	19

Nous sommes immédiatement frappés par l'ordre de grandeur des prédictions de De Wachter et Verdonck. Nous ne sommes pas les seuls. Eux-mêmes estiment que leurs prédictions sont « rather unlikely to happen and again emphasizes the overestimation of Giersiepen's equation » [24]. Ce que leurs résultats démontrent, en fait, est l'utilisation inadéquate de l'équation de Giersiepen (1.2). Nos résultats démontrent dans ce cas-ci que l'équation de Giersiepen utilisée à l'intérieur d'un modèle numérique consistant (2.1), résolu avec une méthode numérique adéquate, permet d'obtenir des prédictions d'hémolyse réalistes.

Dans un contexte de design, il importe surtout de pouvoir classer les géométries en fonction de leur potentiel hémolytique relatif afin de choisir la moins dommageable. Les mesures expérimentales de De Wachter *et al.* indiquent l'ordre *13G, 14G, 16G* pour la série 1 et l'ordre *13G, 16G, 14G* pour la série 2. Difficile donc, de savoir quel est l'ordre réel. Nos prédictions et celles de De Wachter et Verdonck sont en accord avec la série 1. S'agit-il d'une coïncidence ou bien cette classification reflète-t-elle la réalité et on peut faire confiance à notre outil de prédiction de l'hémolyse? Nous ne pouvons répondre à la question avant d'avoir validé l'outil à l'aide de mesures expérimentales fiables. À la section 4.3, nous présentons des prédictions de l'hémolyse dans des contractions axisymétriques soudaines. Seul le rayon du coin à l'entrée de la contraction varie légèrement d'une géométrie à l'autre. Nous tenterons ensuite de reproduire expérimentalement ces résultats (chapitre 6) afin de valider notre modèle numérique.

Puisqu'il est question de design, nous nous sommes posés la question à savoir ce qu'il adviendrait des prédictions d'hémolyse dans les canules si nous en arrondissions le bout. Après tout, le bout d'une vraie canule n'est sûrement pas constitué d'arêtes vives telles qu'on en voit sur la figure 4.1. Les résultats se sont avérés fort intéresants et nous en discutons à la section suivante.

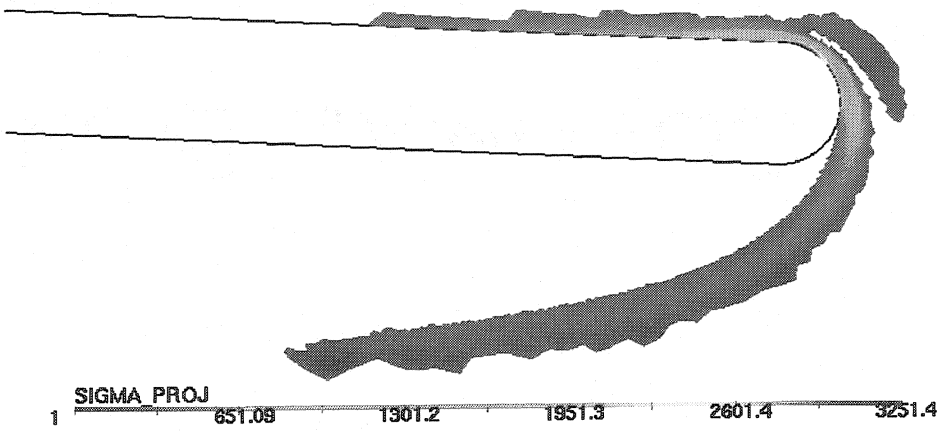
4.2.4 Prédictions de l'hémolyse pour les canules à bout arrondi

Tableau 4.6: Prédictions de l'hémolyse pour les canules à bout arrondi.

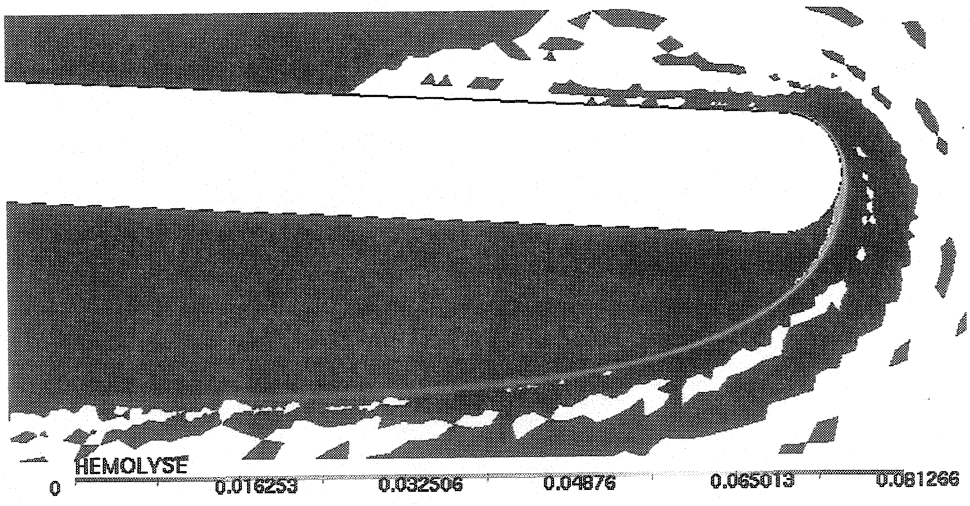
Cycle	*16G* arrondi		*14G* arrondi		*13G* arrondi	
	MIH_{Γ_+}	MIH_{Σ}	MIH_{Γ_+}	MIH_{Σ}	MIH_{Γ_+}	MIH_{Σ}
00*	-	-	-	-	-	-
01*	12	18	67	47	108	11
02	235	163	133	110	-	-
03	180	163	112	113	31	53
04	170	171	116	114	63	54
05	189	165	121	127	72	64
06	173	164	-	-	78	71
* Le nombre de Reynolds pour les cycles 00 et 01 était inférieur à 2083.						

Ces prédictions ont été obtenues en suivant la procédure décrite ci-haut. Nous les présentons au tableau 4.6. Comme à la section précédente, nous notons que les prédictions ne semblent pas tout à fait convergées (en particulier pour les canules *14G* et *13G*). Nous sommes cependant suffisamment confiants pour pouvoir en discuter.

Intuitivement, nous nous attendions à de bonnes réductions de l'hémolyse prédite. Si on compare les tableaux 4.4 et 4.6, on constate que l'arrondi du bout ne semble pas avoir diminué l'hemolyse de façon significative. On ne remarque en fait qu'une légère diminution pour la *16G* et même une augmentation pour la *13G*. La figure 4.7 montre le champ de contraintes de von Mises projeté ($\bar{\tau}$) et le champ d'hémolyse pour la canule *16G* à bout arrondi, sur le maillage le plus fin. Comme nous le pensions, l'arrondi du bout a eu pour effet de diminuer la grandeur des contraintes locales. On voit en effet une valeur maximale de 3251 Pa sur la figure 4.7(a), alors qu'elle était de 5659 Pa sur la figure 4.2(a), soit près du double. Pour comparer ces deux figures sur une même base, nous présentons à nouveau les données de la figure 4.2(a), mais cette fois en limitant la coloration du champ de contraintes à 3251 Pa. On obtient la figure 4.8. Sur la figure 4.7(a), la zone de contraintes élevées est plus



(a) **Champ de contraintes projeté $\bar{\tau}$.**



(b) **Champ d'hémolyse.**

Figure 4.7: Champs de contraintes d'hémolyse pour la canule $16G$ arrondie (cycle adaptatif 06)

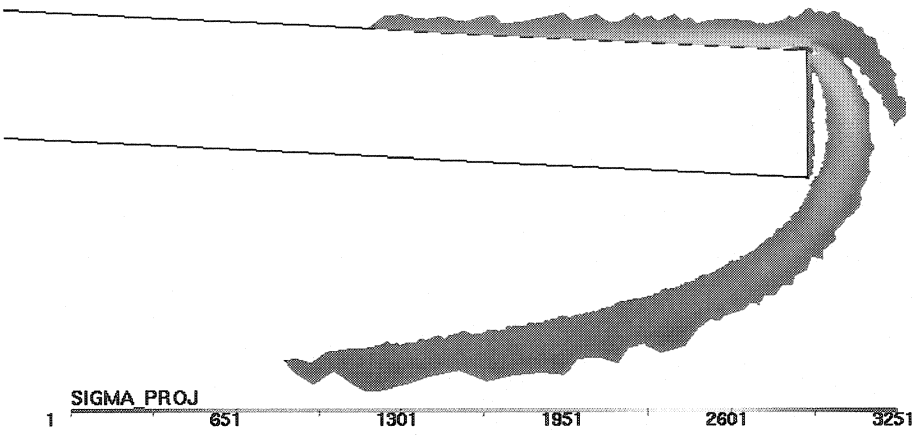


Figure 4.8: Champ de contraintes borné pour la canule *16G* (cycle adaptatif 05)

étirée et écrasée contre la paroi de la canule, comparativement à ce qu'on observe sur la figure 4.8. La zone de recirculation au bout de la canule a également disparu (voir fig. 4.7(b)). Les globules suivent donc la géométrie de la paroi et demeurent plus longtemps dans les zones de fortes contraintes; la production de l'hémolyse s'en trouve alors accrue. Ceci démontre que l'équation « diminution des pics de contraintes = diminution de l'hémolyse » est une habitude de design qui ne donne pas toujours les résultats escomptés. Le temps de résidence joue un rôle important qui ne peut être négligé, comme nous le mentionnions dans l'introduction de la thèse et notre outil de prédiction en tient compte.

4.3 Les contractions soudaines

Nous simulons maintenant des écoulements laminaires dans trois contractions axisymétriques soudaines ayant un ratio des diamètres entrée/sortie (D_i/D_o) égal à 2, avec $D_i = 15.875$ mm (ou 5/8 po.). Il s'agit d'une géométrie analogue à un connecteur que l'on pourrait retrouver dans un circuit de perfusion. La seule différence entre les contractions se situe au niveau du rayon de l'arrondi du coin entrant, identifié par la

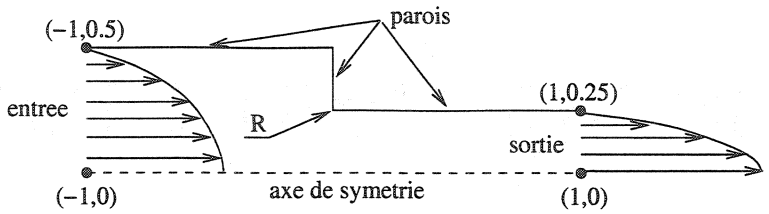


Figure 4.9: Domaine de calcul pour les problèmes de contractions

lettre R sur la figure 4.9 et dont les valeurs apparaissent au tableau 4.7. Le nombre de Reynolds de l'écoulement, basé sur le diamètre et la vitesse moyenne en amont de la contraction, est de 1200 (voir section 5.1.2). Cela représente un débit d'environ trois litres par minute. La masse volumique du fluide, considéré newtonien, est de 1037 kg/m^3 et sa viscosité égale à 3.44 $\times 10^{-3}$ Pa $\cdot$ s. Ces valeurs proviennent de mesures prises sur des échantillons de sang bovin et nous en rediscuterons au chapitre suivant. L'écoulement est résolu en variables non-dimensionnelles sur le domaine défini sur la figure 4.9 à l'aide de la méthode d'éléments finis utilisée pour les problèmes de canules. Les conditions imposées sur l'écoulement à l'entrée et à la sortie du domaine sont quelque peu inhabituelles et la procédure suivie pour les obtenir est décrite à l'annexe IV. Le tableau 4.8 résume les conditions frontières pour u, v et H_L.

Tableau 4.7: Valeurs de R pour les trois contractions.

Contraction	Rayon R (μm)
$C1$	70
$C2$	250
$C3$	500

[6]La nomenclature des frontières est en accord avec la figure 4.9.

Tableau 4.8: Conditions frontières pour les problèmes de contractions

	u	v	H_L
entrée[6]	$-P + 2\mu\frac{\partial u}{\partial x} = 0$	0	0
sortie	cond. Dirichlet (annexe IV)	cond. Dirichlet (annexe IV)	libre
axe de symétrie	$\frac{\partial u}{\partial r} = 0$	0	libre
parois	0	0	libre

4.3.1 Prédictions de l'hémolyse dans les contractions

Le tableau 4.9 montre les prédictions de MIH_{Γ_+} et $\text{MIH}_{\sum}$ pour les trois contractions. Elles se démarquent très clairement. La contraction *C1* produit de six à sept fois plus d'hémolyse que la *C2*. La *C3* n'en produit pas du tout, impliquant que la contrainte de von Mises dans l'écoulement y est partout inférieure à la valeur seuil de 250 Pa.

Tableau 4.9: Prédictions de l'hémolyse dans les contractions.

Cycle	*C1*		*C2*		*C3*	
	MIH_{Γ_+}	$\text{MIH}_{\sum}$	MIH_{Γ_+}	$\text{MIH}_{\sum}$	MIH_{Γ_+}	$\text{MIH}_{\sum}$
00*	-	-	-	-	-	-
01	2.16	1.93	0	0	0	0
02	4.79	4.68	0.61	0.60	0	0
03	4.47	4.44	0.67	0.65	0	0
04	4.29	4.33	0.66	0.68	0	0
05	4.33	4.32	0.64	0.64	0	0
06	4.27	4.28	0.65	0.65	0	0
* Le nombre de Reynolds pour le cycle 00 était inférieur à 1200.						

Comparativement aux prédictions de MIH pour les problèmes de canules (tableaux

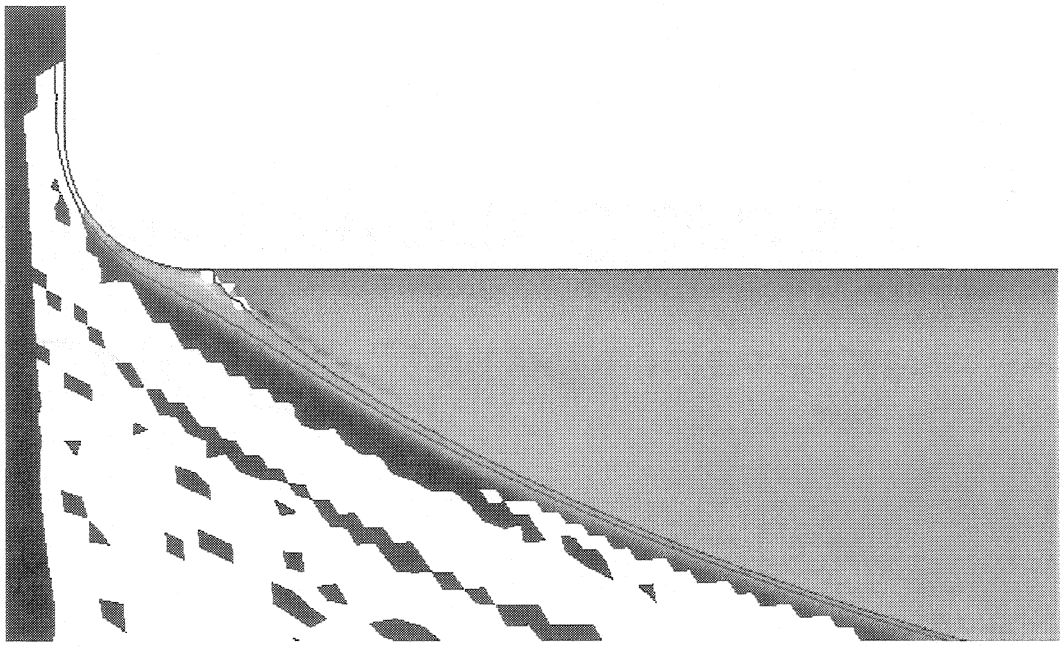


Figure 4.10: Zoom du champ de H_L sur le coin de la contraction *C1* (cycle 06).

4.4 et 4.6), les valeurs de MIH présentées ici, de même que les différences entre MIH_{Γ_+} et $\text{MIH}_{\sum}$, sont beaucoup plus petites. Il y a toujours des oscillations dans le champ de H_L, comme en fait foi la figure 4.10, mais d'amplitude beaucoup plus faible que celles observées pour les problèmes de canules. Sans doute cette observation est-elle liée au fait que le champ des contraintes de von Mises présente ici des *extrema* beaucoup moins prononcés dont résulte en des pics de H_L plus petits. Nous discuterons un peu plus loin du champ des contraintes mais la figure 4.10 mérite qu'on s'y attarde un peu.

En plus du champ d'hémolyse, la figure 4.10 montre deux lignes de courant qui délimitent approximativement la zone de production de l'hémolyse près du coin et sa trajectoire en aval. Les oscillations, on le sait, sont provoquées par les variations brusques de la solution et on voit qu'elles originent justement où il y a production d'hémolyse, dans une zone très mince le long du coin. Elles sont ensuite transportées par l'écoulement vers la sortie, sous la ligne de courant bleue. Il y a aussi des

oscillations près du point de séparation, où la ligne de courant rouge touche à la paroi. À cet endroit, un écoulement rapide transportant des valeurs élevées d'hémolyse rencontre un écoulement lent, la recirculation, avec de faibles valeurs d'hémolyse. Le tout se produit dans un petit élément et le « choc » déstabilise la solution, comme en témoignent les zones blanches indiquant les valeurs négatives de H_L, suivies d'une traînée bleue foncée. Celle-ci s'estompe toutefois dans la zone de recirculation où on observe, une fois de plus, l'accumulation d'hémolyse imputable à la discrétisation du domaine.

4.3.2 Convergence des solutions avec le maillage

La figure 4.11 montre la solution H_L à la sortie du domaine pour la contraction *C1* après les différents cycles adaptatifs. À mesure que le maillage est raffiné, le profil se concentre près de la paroi, à $r/D_i = 0.25$, et on observe une augmentation de l'amplitude des valeurs négatives de H_L. Cependant, le tableau 4.9 indique que l'intégrale de H_L sur la frontière, la quantité MIH_{Γ_+}, varie très peu d'un cycle à l'autre. Il en va de même pour la contraction *C2*. La figure 4.12 montre l'évolution de l'erreur estimée globale E^*_Ω en fonction du nombre de noeuds, pour les contractions *C1* et *C2*. Dans les deux cas, l'erreur semble diminuer asymptotiquement à partir du troisième cycle adaptatif. On est quand même loin de l'ordre de convergence théorique: nous mesurons dans chaque cas un ordre de convergence d'environ 0.3, bien que l'erreur pour la *C2* soit d'un ordre de grandeur inférieur à l'erreur pour *C1*.

Une situation particulière se présente avec les contractions: toute l'hémolyse est produite sur la surface du coin, dans une région dont l'épaisseur ne dépasse pas quelques éléments. On le voit bien sur la figure 4.13 avec les champs de contraintes projetés $\bar{\tau}$ et les maillages près du coin des contractions *C1* et *C2*. Dans les deux

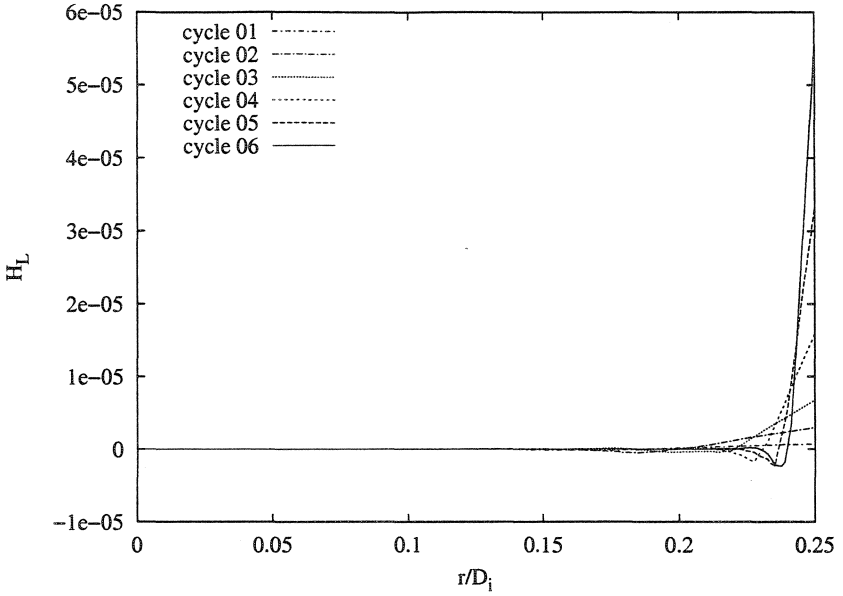


Figure 4.11: Coupes de H_L à $x/D_i = 1$ pour la contraction *C1*.

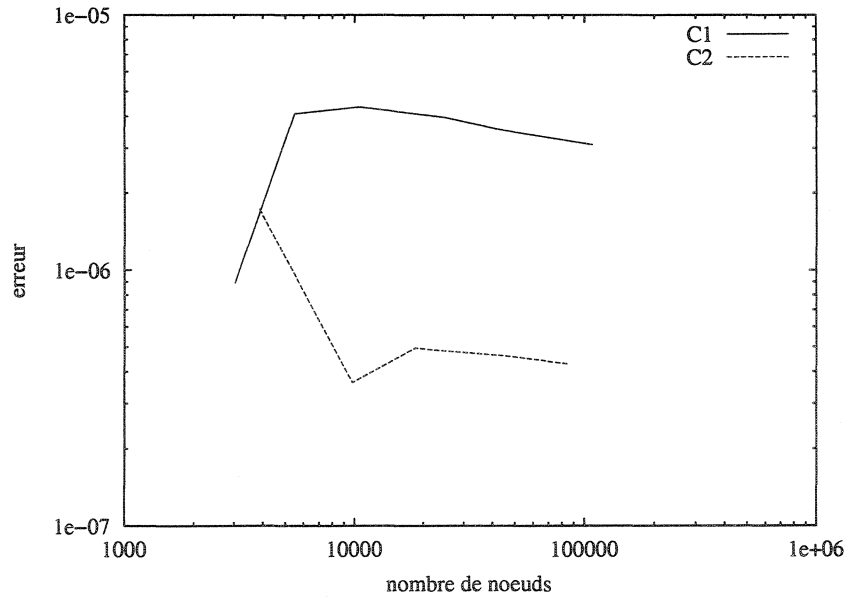
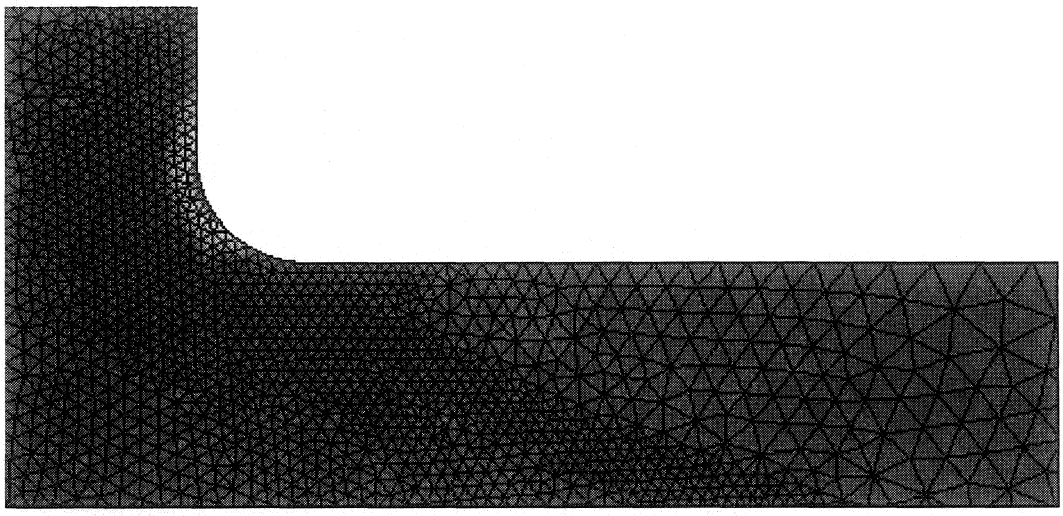
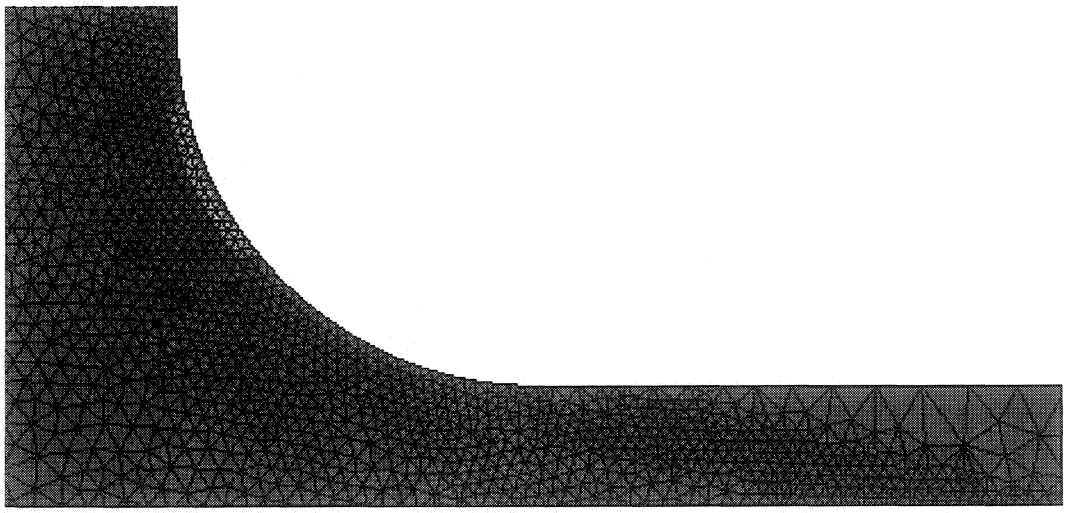


Figure 4.12: E^*_Ω en fonction du nombre de noeuds pour les contractions *C1* et *C2*



(a) **Champ de contraintes projeté pour *C1*.**



(b) **Champ de contraintes projeté pour *C2*.**

Figure 4.13: Champs de contraintes projetés et maillages près du coin des contractions *C1* et *C2*

cas, la taille minimale des éléments (fixée à environ 8 microns, soit le diamètre d'un globule rouge) a manifestement été atteinte. La production de l'hémolyse dans une si petite zone près de la paroi a deux implications majeures concernant la précision du champ de H_L. Tout d'abord, nous savons par expérience que les dérivées numériques du champ de vitesse sont moins précises près des parois. La précision du terme source en sera alors affectée. Ensuite, le coin est une paroi courbe alors que l'interpolation géométrique est linéaire. Dans le modèle numérique, le coin est donc constitué de segments de droite. Le fait de modifier le maillage sur le coin, ne serait-ce que très légèrement (par exemple en déplaçant les noeuds), aura une influence sur la solution. Nous créons donc un nouveau problème chaque fois que nous changeons le maillage. Ceci explique peut-être les taux de convergences plutôt faibles observés sur la figure 4.12.

Les résultats des problèmes de contractions nous ont permis de vérifier que notre outil de prédiction de l'hémolyse était suffisamment précis pour nous permettre de classer trois géométries très similaires en fonction de leur potentiel hémolytique. Cette situation se présente en design optimal alors qu'on souhaite minimiser le potentiel hémolytique d'un appareil en ne modifiant que très légèrement sa géométrie.

CHAPITRE 5

EXPÉRIENCE ET PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES

L'objectif général de cette recherche étant de « développer un outil de prédiction de l'hémolyse (code de calcul) pouvant être utilisé en design » , nous voulons être capables d'associer une valeur prédite de l'hémolyse à la géométrie d'une pièce de l'appareil qui en est responsable. Il sera alors possible d'intervenir sur la pièce en question, modifier sa géométrie, pour minimiser l'hémolyse prédite. Dans les chapitres précédents, nous avons introduit le modèle (chapitre 1), décrit la méthode numérique (chapitre 2), vérifié le code de calcul (chapitre 3) et présenté des prédictions (chapitre 4). Un pas reste à faire: valider le modèle avec des mesures fiables de l'hémolyse. En particulier, nous recherchons des mesures d'hémolyse pour des écoulements laminaires dans des géométries axisymétriques simples. Nous avons déjà discuté des résultats de De Wachter *et al.* [51] au chapitre précédent. Leur faible valeur statistique et le fait qu'ils aient été obtenus pour des écoulements péristaltiques non-stationnaires les rendent inadéquats pour un exercice de validation. Nous avons donc choisi de produire nous-mêmes des mesures expérimentales de l'hémolyse pour des écoulements laminaires dans des contractions soudaines. Nous comparerons ces mesures aux prédictions de la section 4.3. Le présent chapitre est consacré à la description de l'expérience et des procédures expérimentales.

5.1 Description de l'expérience

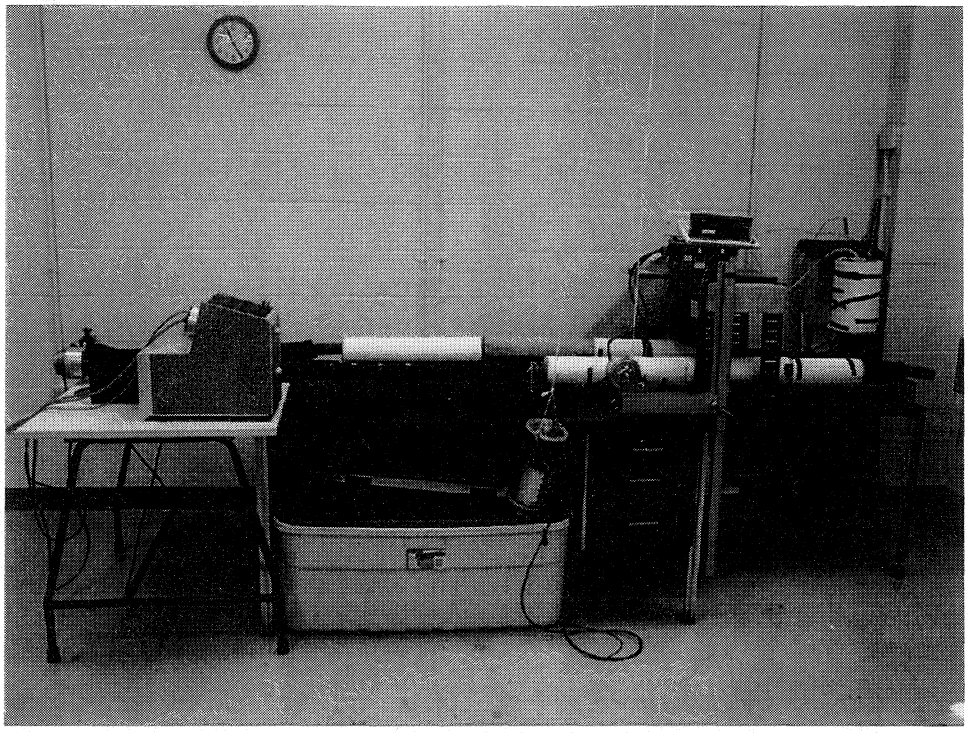
L'expérience consiste à endommager mécaniquement les globules rouges du sang en circulation *in vitro*, une contraction placée dans le circuit ayant pour raison d'être

la production de forces hydrodynamiques responsables des dommages. Fort simple, elle se déroule comme suit. Le circuit est d'abord rempli de sang bovin. On ajuste ensuite le débit de la pompe de façon à ce que le nombre de Reynolds de l'écoulement atteigne 1200 (voir section 5.1.2). Le sang circule dans le montage pour la durée de l'essai, soit quatre heures. Des échantillons de sang sont prélevés à toutes les demi-heures afin de mesurer l'hémoglobine plasmatique qui nous permettra de calculer l'indice d'hémolyse modifié (MIH).

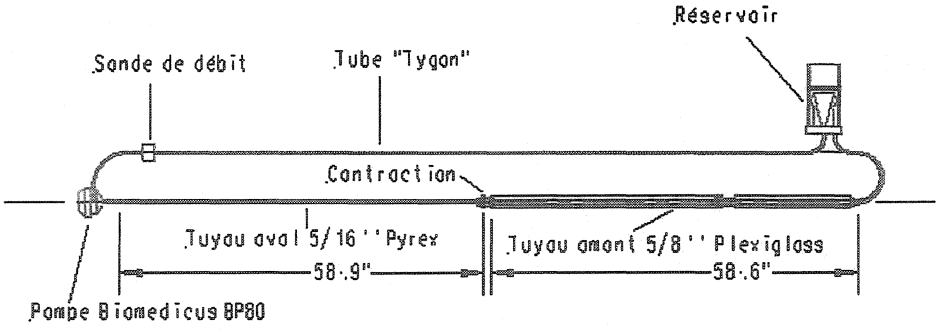
5.1.1 Le circuit d'hémolyse

La figure 5.1 présente une photo et un dessin schématique du montage. Une pompe Biomedicus BP-80 fait circuler le sang et son contrôleur permet d'ajuster précisément le débit, mesuré à l'aide d'un débit-mètre magnétique. Un réservoir permet de remplir le système et de chauffer le sang. Celui-ci arrive dans le réservoir par un diffuseur qui réduit sa vitesse afin de minimiser le mouvement à l'interface liquide-gaz (figure 5.2). On injecte de l'azote est injecté par le dessus du réservoir pour créer une interface sang-azote car l'effet hémolytique de l'oxygène est supérieur à celui de l'azote [52]. Nous voulons ainsi minimiser l'hémolyse dite d'interface. Des éléments chauffants contrôlés maintiennent la température du sang dans le circuit à 37 °C . Le circuit est isolé thermiquement pour minimiser les pertes de chaleur. La pièce dite « génératrice d'hémolyse » consiste en une contraction placée entre deux sections d'écoulement rectilignes dont le ratio des diamètres amont/aval est de 2.0.

Nous avons fabriqué le tuyau rigide en amont de la contraction à partir de cylindres en polyméthacrylate de méthyle (Plexiglass) de 5 cm (2 po) de diamètre et environ 25 cm de longueur. Un trou de 1.6 cm (5/8 po) de diamètre est perforé dans l'axe central des cylindres. Après polissage, les cylindres ont été collés bout à bout et les joints polis afin d'éliminer toutes les aspérités. Il en résulte un tuyau avec un



(a) Photo du montage



(b) Plan schématique du montage

Figure 5.1: Le montage

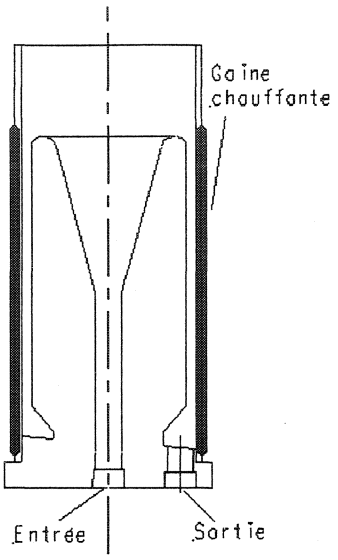


Figure 5.2: Le réservoir

diamètre interne D_i de 1.6 cm et d'une longueur L d'environ 147 cm (58 po) (voir figure 5.1(b)) qui nous assure un profil de vitesse laminaire pleinement développé avant d'atteindre la contraction. On considère en effet qu'une longueur du tuyau au moins égale à $0.06\ D_i\,\mathsf{Re}$, où Re est le nombre de Reynolds basé sur la vitesse moyenne du fluide, est suffisante pour obtenir un profil pleinement développé [53]. En appliquant cette condition pour $\mathsf{Re} = 1200$, on obtient $L \geq 114$ cm. La condition est donc largement respectée.

En aval de la contraction, le tuyau de Pyrex a un diamètre interne de 0.8 cm (5/16 po) et une longueur d'environ 140 cm. Cette section est suffisamment longue pour s'assurer que l'écoulement au niveau de la contraction ne soit pas perturbé par ce qui se passe plus loin en aval et pour permettre le redéveloppement du profil de vitesse.

Le Plexiglass et le Pyrex sont des matériaux translucides qui permettent des tests de visualisation et c'est d'ailleurs pour cette raison qu'ils ont été choisis (voir section 5.1.2). Le reste du circuit est composé de tubulure flexible en Tygon de 1.3 cm (1/2 po) de diamètre interne.

5.1.2 Régime opératoire: Re = 1200

Le nombre de Reynolds (Re) de toutes les expériences a été fixé à 1200:

$$\mathsf{Re} = \frac{D_i\, \rho\, V_i}{\mu_\infty} = 1200 \tag{5.1}$$

où D_i est le diamètre du tuyau en amont de la contraction, ρ est la masse volumique du sang et μ_∞ est sa viscosité, dont il sera question à la section 5.2.3. Donc, La vitesse V_i dans l'équation précédente est la vitesse moyenne du sang en amont de la contraction, c'est-à-dire $V_i = Q/A_i$, où Q est le débit volumique dans le circuit et A_i la section du tuyau en amont de la contraction. Pour obtenir la valeur de Re désirée, on ajuste la vitesse de rotation de la pompe circulatrice telle que Q, mesurable avec le débit-mètre magnétique, prenne la valeur calculée à l'aide de l'équation 5.1 réécrite comme suit:

$$Q = \frac{A_i\, \mathsf{Re}\, \mu_\infty}{D_i\, \rho} \tag{5.2}$$

Le choix du nombre de Reynolds s'appuie sur deux critères:

1. Production d'hémolyse;
2. Écoulement en régime laminaire.

Le premier de ces deux critères constitue une évidence. Pour produire de l'hémolyse, il faut soumettre le sang à des contraintes élevées, obtenues lorsque le sang circule à débit élevé. Il importe cependant de ne pas faire circuler le sang à débit trop élevé puisque notre étude se limite au régime d'écoulement laminaire. Cette contrainte constitue le second critère.

Nous avons visualisé l'écoulement d'un mélange glycérine-eau à 40% massique de glycérine. La viscosité de ce mélange newtonien s'approche de la valeur normale de la viscosité μ_∞ du sang de bovin, soit environ 3.5×10^{-3} Pa · s, que nous avons mesurée à l'aide du viscosimètre de type Couette du département de génie chimique de l'ÉPM. Une teinture spéciale injectée dans le mélange en un point de l'écoulement en amont de la contraction éclairée par des lampes à ultra-violet nous permettait de voir une ligne de trajectoire de l'écoulement. Nous avons alors pu déterminer quel en était le nombre de Reynolds critique (Re_{cr}), c'est-à-dire la valeur de Re pour laquelle l'écoulement laminaire stable commence à montrer des signes de turbulence, sous forme d'instabilités. La contraction la plus sévère, montrée à la figure 5.3(a), a été utilisée pour ce test. Nous avons trouvé $\mathsf{Re}_{cr} \approx 1300$. Nos observations sont corroborées par les résultats de Durst et Loy [54] qui ont étudié un écoulement laminaire dans une contraction soudaine avec une géométrie similaire à la nôtre. La seule différence réside au niveau du ratio des diamètres amont/aval, qui est d'environ 1.9, alors que le nôtre est de 2.0. À $\mathsf{Re} = 1213$ en amont de la contraction, l'écoulement est selon eux toujours laminaire en amont et en aval de la contraction. Nous sommes donc confiants qu'à $\mathsf{Re} = 1200$, notre écoulement soit laminaire partout. Si des instabilités apparaissent, elles ne seront que petites et temporaires et nous ne croyons pas qu'elles puissent affecter significativement les résultats d'hémolyse.

5.1.3 Facteurs et variable de contrôle

Dans tout processus expérimental, il importe de déterminer quels sont les facteurs qui auront une influence significative sur la variable mesurée, appelée variable de contrôle. Nous avons limité à deux le nombre de facteurs: le sang et la géométrie de la contraction. La variable de contrôle est, de toute évidence, l'hémolyse, présentée sous forme d'indice appelé « indice d'hémolyse modifié » ou MIH.

5.1.3.1 Premier facteur: le sang

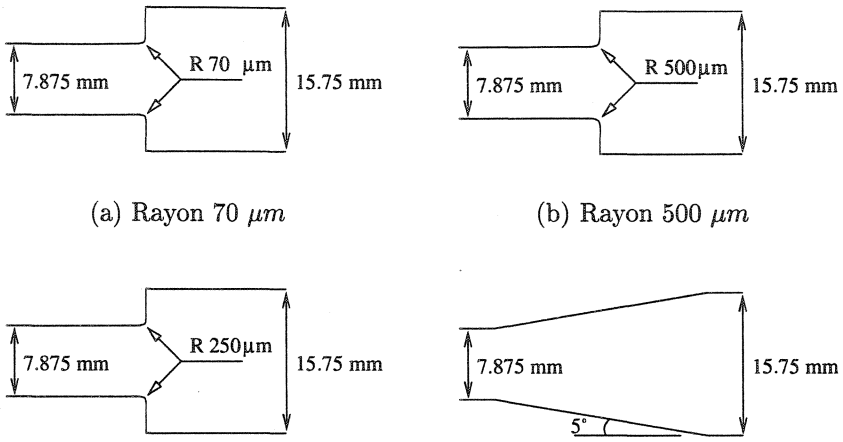
La résistance des globules rouges aux contraintes mécaniques varie d'un échantillon à l'autre. Dans une étude récente pour mesurer le potentiel hémolytique d'une pompe sur du sang bovin, l'indice d'hémolyse mesuré pour le sang de quatorze vaches dans des conditions expérimentales identiques présente un coefficient de variation[1] d'environ vingt-six pourcent [55]. Le sang devient donc un facteur par la force des choses. Pour l'éliminer, il faudrait faire tous les essais avec le même prélèvement; une situation bien sûr impossible. Un prélèvement sur un bovin adulte contient au maximum environ trois litres de sang. Le volume de sang requis pour une expérience étant d'environ 1.2 litre, un prélèvement fournit donc suffisamment de sang pour deux expériences.

Le sang possède des propriétés physiques mesurables qui, à l'instar de la résistance des globules rouges aux contraintes mécaniques, varient d'un prélèvement à l'autre. Parmi ces propriétés, notons la masse volumique et la viscosité qu'il importe de pouvoir mesurer de façon précise puisque leurs valeurs entrent dans le calcul du débit pour chaque essai (équation 5.2). Nous reviendrons sur ce sujet lors de la description des procédures expérimentales.

5.1.3.2 Deuxième facteur: la géométrie de la contraction

Nous voulons associer l'hémolyse mesurée à la géométrie qui l'a produite. Nous avons donc fait usiner les quatre contractions en Plexiglass différentes montrées à la figure 5.3. La précision des mesures du rayon des arrondis est d'environ ± 20 μm. Les contractions 5.3(a), 5.3(b) et 5.3(c) accélèrent brutalement le sang[2] et génèrent

[1] Le coefficient de variation est une mesure de dispersion relative généralement exprimée en pourcentage. On le calcule en divisant l'écart-type par la moyenne.



(a) Rayon 70 μm

(b) Rayon 500 μm

(c) Rayon 250 μm

(d) Contraction 5 degrés

Figure 5.3: Quatre géométries de contractions

des contraintes de cisaillement qui endommagent les globules rouges. Les contraintes maximales sont observées sur le coin amont de la contraction. C'est donc à cet endroit que se produisent les dommages. En diminuant le niveau de contraintes par un arrondi du coin, on s'attend à diminuer l'hémolyse mesurée. Dans la géométrie de la figure 5.3(d), le sang est accéléré graduellement et les dommages y sont inexistants. Cette géométrie nous permettra en fait d'évaluer l'hémolyse « du système » , c'est-à-dire l'hémolyse produite ailleurs que dans la contraction, s'il en est.

[2]Le sang circule de droite à gauche dans les contractions de la figure 5.3

5.1.3.3 La variable de contrôle: l'indice MIH

On évalue l'hémolyse du sang à l'aide de l'indice d'hémolyse modifié MIH calculé comme suit [47]:

$$\text{MIH} = \frac{\Delta Hb}{T} \times V \times \frac{100 - Ht}{100} \times \frac{10^6}{Q \times Hb_o} \tag{5.3}$$

Le terme $\Delta Hb/T$ est l'accroissement de la concentration d'hémoglobine dans le plasma sanguin (Hb) pendant le temps T que dure l'expérience. Pour le calculer, on prélève des échantillons de sang (voir section 5.2.5) pour lesquels on mesure la concentration d'hémoglobine plasmatique (voir section 5.2.6). Si on suppose un accroissement linéaire de l'hémoglobine plasmatique en fonction du temps, comme le suggère la norme ASTM F1841-97, la valeur de $\Delta Hb/T$ est la pente de la régression linéaire des mesures de Hb en fonction de T. Hb_o est la concentration d'hémoglobine totale dans le sang au début de l'expérience et Ht l'hématocrite du sang, définie [3,56] comme le rapport, exprimé en pourcentage, du volume de globules rouges sur le volume de sang total contenu dans un échantillon.

5.2 Procédures expérimentales

5.2.1 Prélèvements sanguins

Tout le sang utilisé lors des expériences provient de la ferme de la faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal, située à Saint-Hyacinthe. Après le prélèvement sur le bovin, le sang contenu dans des sacs d'environ 500 ml est placé dans une glacière avec un réfrigérant de type « ice pack » et immédiatement acheminé à l'ÉPM. Il est placé au réfrigérateur dès réception, soit environ deux heures après le prélèvement, et utilisé le lendemain.

Lorsqu'on retire le sang de son milieu naturel, il se produit une série de réactions chimiques ou mécaniques irréversibles qui mène ultimement à la coagulation. Pour ne pas que cela se produise, on ajoute du CPDA-1[3], un anti-coagulant, à raison de 63 ml par ±450 ml de sang.

5.2.2 Mesure de la masse volumique du sang

La masse volumique ρ d'un liquide s'obtient simplement en pesant un volume connu du liquide. Le ratio poids/volume donne la masse volumique. Bien que simple, la mesure requiert de la précision. Nous avons utilisé un pycnomètre, petite fiole jaugée de 10 ml, pour mesurer précisément le volume du sang. Le pycnomètre avec le sang à l'intérieur est placé sur une balance précise et le poids est noté. On soustrait de cette valeur le poids du pycnomètre vide pour obtenir le poids du sang. Comme la masse volumique d'un fluide varie en fonction de la température, on doit faire toutes les mesures à la même température que les tests d'hémolyse, c'est-à-dire environ 37 °C .

Quelques mesures de la masse volumique nous ont permis de constater que celle-ci variait très peu d'un bovin à l'autre. Pour nous simplifier le travail, nous avons décidé d'utiliser une masse volumique moyenne $\bar{\rho}$ basée sur les valeurs obtenues pour quatre bovins avec deux mesures par bovin:

$$\boxed{\bar{\rho} = 1037.25 \pm 1.87 \text{ kg/m}^3} \tag{5.4}$$

[3]citrate phosphate dextrose - adénine

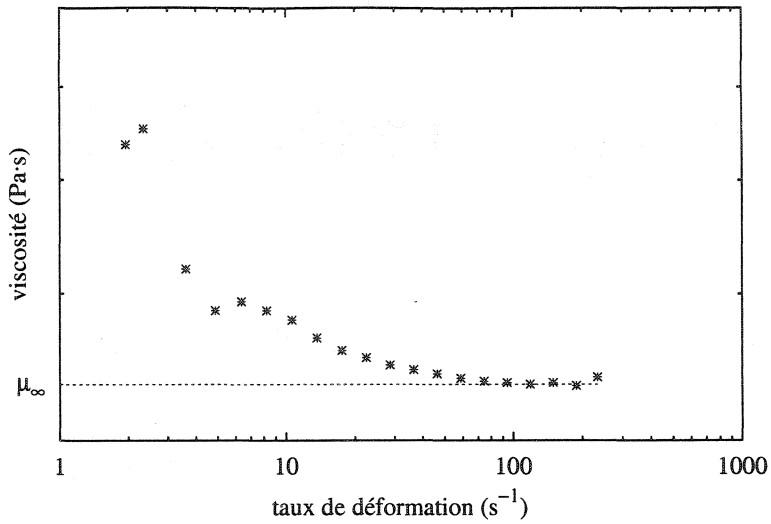


Figure 5.4: Viscosité du sang de bovin en fonction du taux de déformation

5.2.3 Mesure de la viscosité du sang

Le sang est une suspension[4] avec des propriétés rhéologiques[5] complexes. La figure 5.4 montre de façon qualitative la variation de la viscosité du sang de bovin en fonction du taux de déformation qui lui est appliqué. La viscosité plus élevée aux faibles taux de déformation est attribuable à la formation d'agrégats de six à dix globules, appelés rouleaux. Les protéines en surface de la membrane des globules en sont la cause. Les rouleaux peuvent également former des agrégats secondaires, c'est-à-dire des agrégats de rouleaux. La photo 5.5 montre clairement les globules agglutinés les uns aux autres. L'augmentation du taux de déformation a pour effet de détacher les globules et la viscosité tend alors vers une valeur asymptotique μ_∞ comme on peut le voir sur la figure 5.4. Si la viscosité est indépendante du taux de déformation, le comportement du fluide est newtonien. La valeur de μ_∞ est propre à chaque

[4]Système hétérogène constitué par la dispersion de fines particules d'un solide dans un liquide formant une phase continue [3]

[5]La rhéologie est la branche de la mécanique qui étudie le comportement de la matière en fonction de la viscosité, de l'élasticité et de la plasticité, sous le rapport des déformations et des contraintes (Petit Robert).

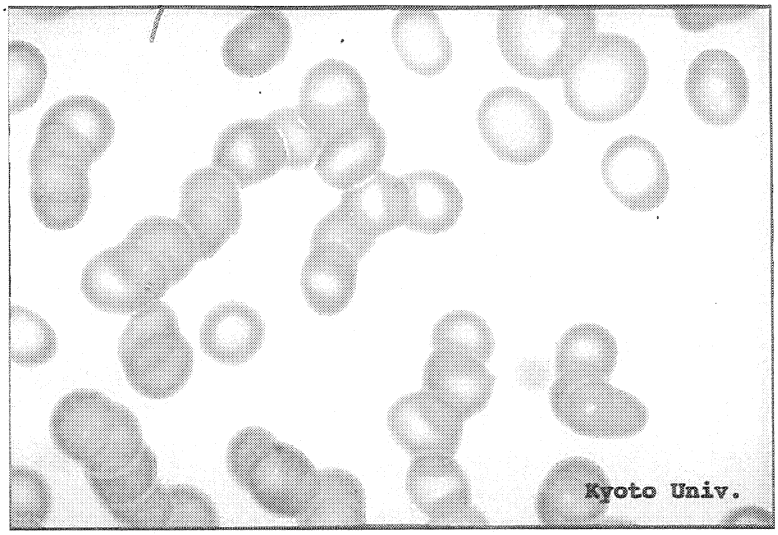


Figure 5.5: Rouleaux; Photo téléchargée de *http://pathy.med.nagoya-u.ac.jp/atlas/doc/node2.html*

prélèvement et nous souhaitons la mesurer pour l'utiliser dans l'équation (5.2). Cette opération en apparence anodine requiert une attention particulière.

Une revue de la littérature nous a permis de répertorier plusieurs méthodes pour mesurer la viscosité μ_∞. Il ne nous apparaît pas pertinent de décrire ici les pour et les contre de chacune de ces méthodes. Le texte de Cokelet [57] pourra être consulté à ce sujet. Il importe cependant que la méthode retenue tienne compte des particularités des globules rouges sus-mentionnées et nous fournisse des mesures fiables et précises. Les mesures de viscosité ont toutes été faites au laboratoire de rhéologie du département de génie chimique de l'ÉPM avec le viscosimètre à cylindres coaxiaux AR2000, calibré à l'aide d'un fluide newtonien de référence[6]. Le sang contenu dans l'espace annulaire entre le cylindre et la coupe est entraîné par la rotation du cylindre, tel que montré sur la figure 5.6. Avec cette géométrie, pour laquelle $(r_o - r_i) << r_i$, on peut supposer un écoulement de Couette idéal avec des lignes de courant circulaires. Le taux de déformation du fluide $\dot{\gamma}_{r\theta}$ pour cet

[6]N1000 ASTM Oil Standard, Cannon Instrument Company.

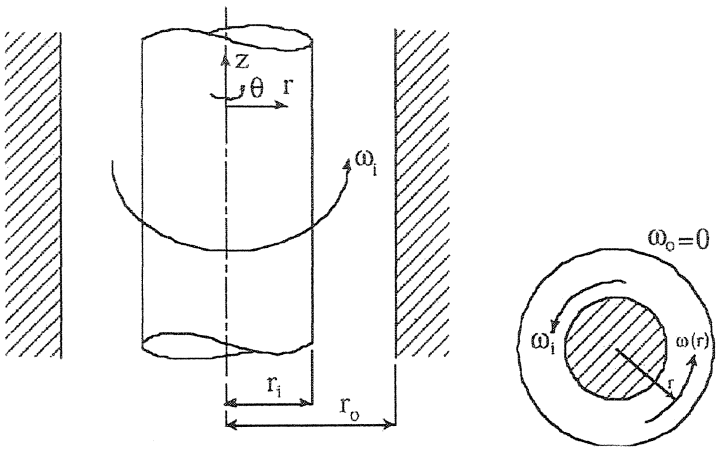


Figure 5.6: Viscosimètre Couette

écoulement est défini comme suit:

$$\dot{\gamma}_{r\theta} = r \left| \frac{\mathrm{d}\omega(r)}{\mathrm{d}r} \right| \tag{5.5}$$

Pour utiliser l'équation (5.5), on doit connaître le profil de vitesse angulaire $\omega(r)$ dans l'espace annulaire. Puisqu'on l'ignore *a priori*, on fait l'hypothèse de fluide newtonien. On intègre la composante θ des équations de Navier-Stokes dans un repère cylindrique avec les conditions frontières appropriées, on obtient:

$$\omega(r) = \omega_i \left[\frac{1}{r^2} \frac{r_i^2 \, r_o^2}{(r_o^2 - r_i^2)} - \frac{r_i^2}{(r_o^2 - r_i^2)} \right] \tag{5.6}$$

À la paroi du cylindre ($r = r_i$), la valeur de $\dot{\gamma}_{r\theta}$ se résume à:

$$\dot{\gamma}_{r\theta} = \frac{2\omega_i r_o^2}{(r_o^2 - r_i^2)} \tag{5.7}$$

et le couple imposé $\mathcal{T}$ est égal à:

$$\mathcal{T} = 2\pi r_i^2 \tau_i h \tag{5.8}$$

où τ_i est la contrainte de cisaillement et h la longueur du cylindre immergée dans le fluide. On connaît donc τ_i et la valeur de ω_i mesurée par le viscosimètre permet de calculer $\dot{\gamma}_{r\theta}$. La viscosité μ du sang s'obtient finalement en divisant le cisaillement par le taux de déformation:

$$\mu = \frac{\tau_i}{\dot{\gamma}_{r\theta}} \tag{5.9}$$

Pour connaître la valeur μ_∞, il faudra imposer un couple suffisamment élevé pour que le taux de déformation résultant entraîne la décomposition des rouleaux. Les tests réalisés nous indiquent qu'un taux de déformation de 100 s^{-1} est généralement suffisant pour atteindre cet objectif. On peut d'ailleurs le constater sur la figure 5.4. Nous définissons donc μ_∞ de manière plus formelle par:

$$\mu_\infty = \frac{\tau_i}{\dot{\gamma}_{r\theta}|_{100-200\ s^{-1}}} \tag{5.10}$$

Après un pré-conditionnement de deux minutes à 100 s^{-1}, nous prenons plusieurs mesures de μ_∞ étalées dans la plage « newtonienne » , qui se situe à peu près entre 100 et 200 s^{-1}, et conservons la moyenne. Ceci permet de réduire l'effet de possibles erreurs de lecture tandis que le pré-conditionnement nous assure de la décomposition complète de tous les rouleaux. À des taux de déformation supérieurs à 200 s^{-1}, on observe parfois une augmentation de la viscosité attibuable à l'apparition d'écoulements secondaires (*e.g.* tourbillons de Taylor) dans l'espace annulaire. Nous en voyons d'ailleurs les effets sur la figure 5.4. On se limite donc à la plage 100-200 s^{-1}. Il faut toutefois prendre garde: pour certains bovins à l'hématocrite anormalement faible (< 22 %), les écoulements secondaires apparaissent à des taux de déformation plus faibles. La plage « newtonienne » est alors décalée vers la gauche sur la figure 5.4. L'effet inverse est observé lorsque l'hématocrite est élevé (> 30 %).

Le caractère non-newtonien du sang et le fait qu'il s'agisse d'une suspension sont à

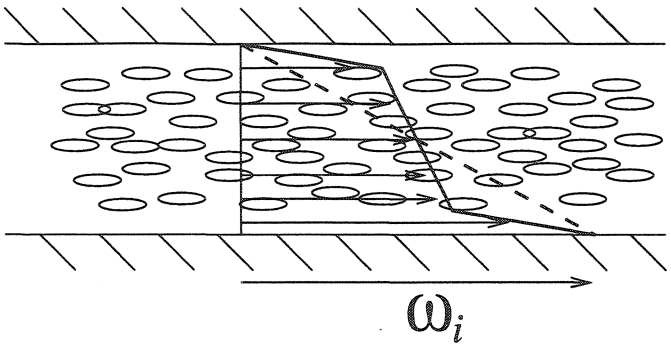


Figure 5.7: Effet de glissement apparent.

l'origine d'effets susceptibles d'entraîner des erreurs de mesure de la viscosité. Il faut savoir reconnaître ces effets pour être en mesure d'apporter les correctifs nécessaires. Nous discutons ci-après de deux effets particulièrement néfastes à la précision des mesures, soit l'effet de glissement apparent et l'effet de bout.

5.2.3.1 Effet de glissement apparent

L'effet de glissement apparent se produit lorsqu'on mesure la viscosité d'une suspension concentrée. Les particules ayant tendance à migrer loin des parois lors de la rotation du cylindre, il se crée des zones où la concentration des particules est considérablement réduite, comme le montre schématiquement la figure 5.7. La viscosité du fluide s'en trouve considérablement diminuée près des parois et il en résulte le profil de vitesse indiqué par le trait plein; le profil de vitesse apparent est indiqué par le trait pointillé. Le résultat net de ce phénomène est une sous-estimation de la viscosité puisque le taux de déformation $\dot{\gamma}_{r\theta}$ apparaît plus grand qu'il ne l'est en réalité. On appelle également ce phénomène l'« effet Vand » ou l'« effet de parois lisses » [57].

Charm et Kurland [58], dans une étude comparative de trois appareils différents (viscosimètre Couette, cône et plaque et tube capillaire) pour mesurer la viscosité du

sang humain, ont obtenu des mesures de 10 à 20 % supérieures avec le viscosimètre Couette, sans toutefois proposer d'explication pour cette différence. Outre le mode de fonctionnement des appareils en présence, ceux-ci diffèrent par leur fini de surface. Le cylindre et la coupe du viscosimètre Couette utilisé sont striées, contrairement aux surfaces des deux autres appareils qui sont lisses. Dès 1963, Cokelet et ses co-auteurs [59] avaient pourtant montré que l'utilisation de surfaces striées permettait d'éliminer (ou à tout le moins réduire) l'effet de glissement apparent. Il en résulte alors des mesures de viscosité plus élevées. Ceci explique probablement les résultats de Charm et Kurland. Quarante ans plus tard, il n'y a toujours pas de norme définissant les procédures à suivre ou le matériel à utiliser pour mesurer la viscosité du sang entier. Pour certains [60], il est souhaitable d'utiliser des appareils à surfaces lisses, plus simples. Nous croyons pour notre part qu'il est préférable d'obtenir des mesures de viscosité qui soient avant tout représentatives des caractéristiques du fluide dans son ensemble, plutôt que d'effets limités aux surfaces de l'appareil de mesure. Par conséquent, les surfaces striées nous apparaissent comme un meilleur choix. Il restait à vérifier que la profondeur des stries n'allait pas avoir d'effet significatif sur les mesures de viscosité. Pour ce faire, nous avons fait usiner deux couples cylindre-coupe de mêmes dimensions (voir figure 5.8) mais avec des profondeurs de stries différentes. Dans un cas, la profondeur des stries, à la fois sur le cylindre et sur la coupe, est de 100 microns. Pour l'autre couple, elle est de 150 microns. La figure 5.9 montre les surfaces des cylindres agrandies.

Nous avons mesuré la viscosité d'échantillons de sang provenant de deux bovins différents à l'aide des géométries striées et d'un couple cylindre-coupe à surfaces lisses, pour des taux de déformation variant de 100 à 250 s^{-1}. Les résultats sont montrés à la figure 5.10. Pour chaque couple, nous avons fait deux séries de mesures avec deux échantillons de sang différents. On peut donc voir sur la figure 5.10, par exemple pour le bovin v3 et les stries de 150 microns, les séries v3-150-e1 et v3-150-e2.

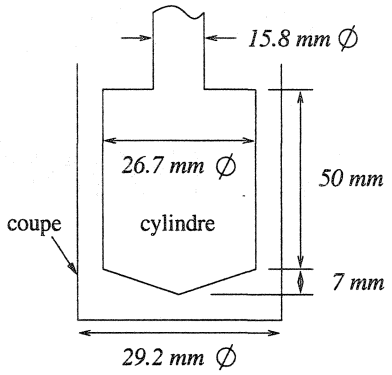
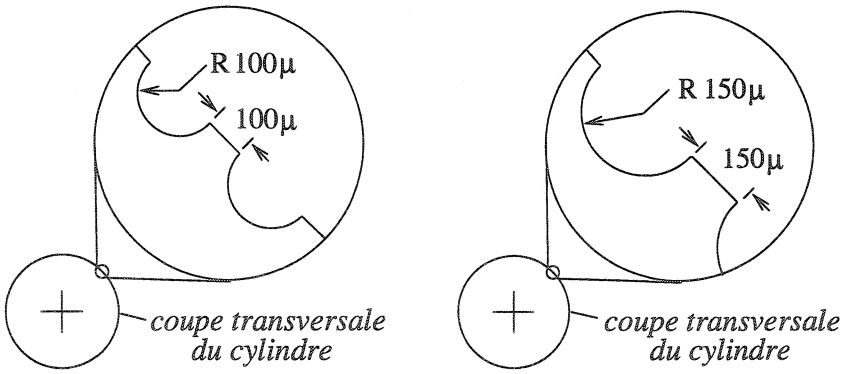


Figure 5.8: Dimensions des couples cylindre-coupe



(a) Fini de 100 μm

(b) Fini de 150 μm

Figure 5.9: Finis de surface des pièces usinées

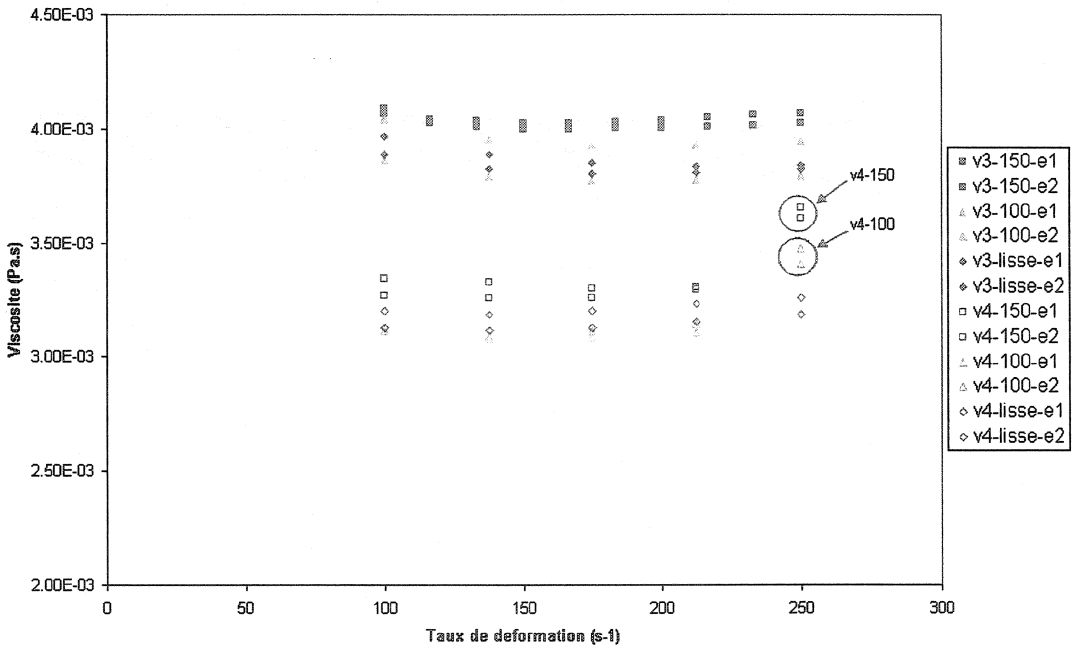


Figure 5.10: Mesures de viscosité pour différents finis de surface

À l'étude de la figure 5.10, on constate immédiatement une nette différence entre les deux bovins, v3 et v4. La valeur moyenne des viscosités obtenues pour le bovin v3 se situe autour de 3.9×10^{-3} Pa·s alors qu'elle est d'environ 3.2×10^{-3} Pa·s pour le v4. Les différences observées entre les finis de surface, pour un même bovin, sont quant à elles un peu plus ambigües. On remarque tout de même que le fini de 150 microns donne des mesures de viscosité supérieures aux autres, et ce pour les deux bovins. On remarque également des différences entre les séries e1 et e2, particulièrement évidentes pour le bovin v3 avec le fini de 100 microns. Cette difficulté à reproduire les mesures, combinée aux petites différences observées entre les finis de surface, nous empêche de tirer des conclusions relatives à la présence ou non d'un effet de glissement apparent. Nous pouvons cependant conclure avec certitude que s'il y a un effet de glissement apparent, nous pouvons le négliger puisqu'il est si faible que nous ne sommes pas en mesure de le détecter. Compte tenu de la concentration relativement faible de nos suspensions (les hématocrites sont respectivement de 31 et 28% pour les bovins v3 et v4), cette conclusion ne nous surprend guère.

La figure 5.10 montre aussi un phénomène intéressant et important. Pour le bovin v4, les mesures de viscosité à 250 s^{-1} pour les surfaces striées (voir encerclés rouge et bleu) sont largement supérieures aux mesures effectuées à des taux de déformation inférieurs. Il n'en est rien pour les surfaces lisses. Ceci nous amène à penser que les surfaces striées perturbent l'écoulement principal; les écoulements secondaires dont il a été question plus tôt sont alors initiés à un taux de déformation plus faible. Il aurait peut-être été préférable de faire des stries avec une profondeur de l'ordre de grandeur des globules, soit environ dix microns. Nous aurions alors pu éliminer l'effet de glissement sans perturber l'écoulement. Nous ne disposions cependant pas des moyens techniques nécessaires pour usiner les pièces avec une telle précision. Les perturbations pourraient aussi expliquer pourquoi les mesures de viscosité sont toujours plus élevées avec les finis de 150 microns. Nous avons donc choisi d'utiliser le couple cylindre-coupe à surfaces lisses pour les mesures de μ_∞.

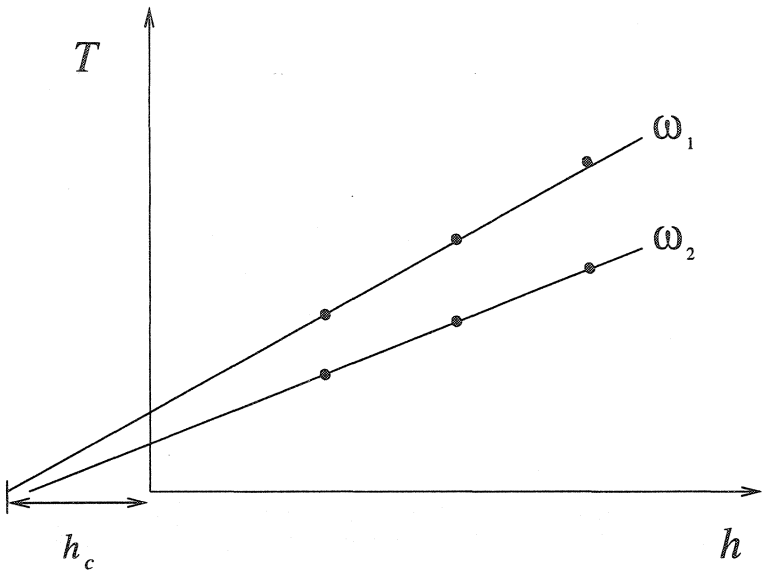


Figure 5.11: Correction de l'effet de bout

5.2.3.2 Effet de bout

L'effet de bout est une perturbation de l'écoulement de Couette idéal causée par des écoulements secondaires près du bout du cylindre en rotation. On ne peut l'éliminer totalement mais il est quand même possible de l'évaluer et d'apporter une correction à la mesure de viscosité à l'aide de la méthode empirique suivante.

Pour une vitesse de rotation du cylindre ω_i donnée, donc pour une contrainte de cisaillement τ_i donnée, l'équation (5.8) indique que le couple appliqué sur le cylindre est une fonction linéaire de la hauteur du cylindre h immergée dans le sang. La figure 5.11 montre une relation typique entre $\mathcal{T}$ et h pour différentes valeurs de ω_i. L'abscisse à l'origine h_c correspond à une hauteur fictive du cylindre dont l'effet est égal à l'effet de bout. La définition du couple imposé doit donc en tenir compte. L'équation (5.8) devient:

$$\mathcal{T} = 2\pi r_i^2 \tau_i (h + h_c) \tag{5.11}$$

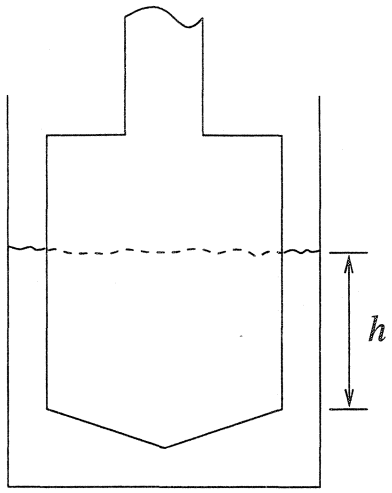


Figure 5.12: Hauteur du fluide pour la mesure de l'effet de bout

Les droites de la figure 5.11 sont construites en remplissant partiellement la coupe du viscosimètre, de façon à obtenir différentes valeurs de h, comme montré sur la figure 5.12. Pour une valeur h, mesurée avec un vernier, on impose successivement des vitesses ω_i (4 ou 5) telles que le taux de déformation résultant se trouve à l'intérieur de la plage 100-200 s^{-1}. À chaque ω_i correspond une valeur $\mathcal{T}_i$. On répète la procédure avec d'autres valeurs de h, pour les mêmes valeurs de ω_i. On obtient ainsi la figure 5.13.

Nous avons mesuré l'effet de bout avec le sang de deux bovins, en utilisant les finis de surface de 100 et 150 microns pour éliminer, sans l'ombre d'un doute, tout effet de glissement apparent. Ce dernier pourrait fausser les mesures et être interprétée comme un effet de bout. De plus, c'est la géométrie du cylindre et non pas le fini des surfaces qui est généralement la cause de l'effet de bout. Si nous n'observons pas d'effet de bout avec les surfaces striées, il n'y en aura pas d'avantage avec les surfaces lisses. La figure 5.13 montre les relations entre $\mathcal{T}$ et h pour cinq valeurs de ω_i, obtenues avec le fini de surface de 100 microns. L'effet de bout est négligeable. Cette constatation s'applique également pour le fini de 150 microns et pour les deux bovins. Nous ne tiendrons donc pas compte de l'effet de bout dans nos mesures de μ_∞.

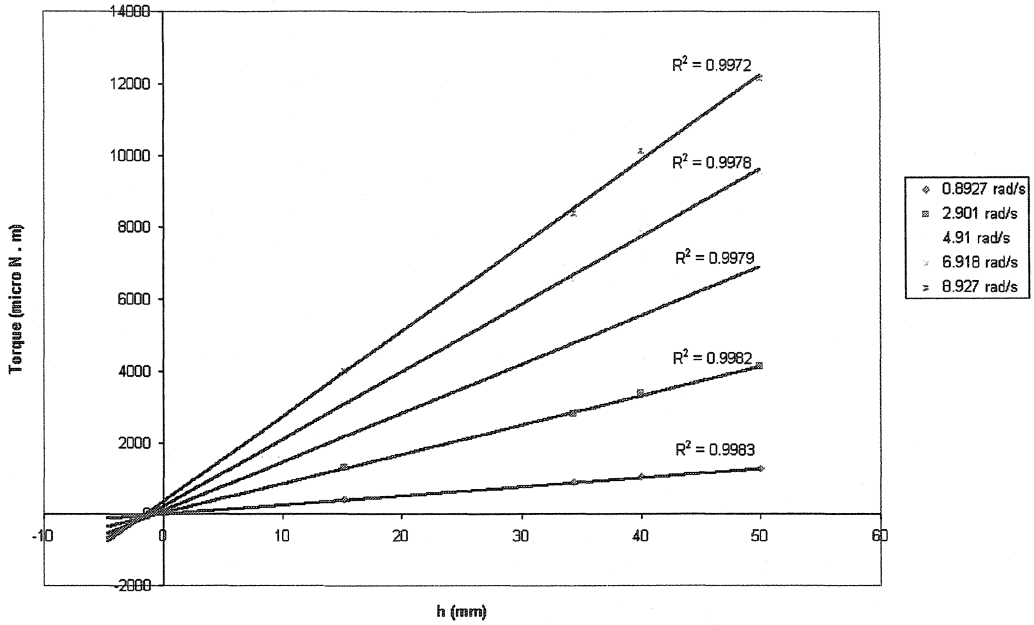


Figure 5.13: Effet de bout avec le fini de surface de 100 microns

5.2.4 Le remplissage du circuit

Le sang sorti du réfrigérateur le matin de l'expérience est réchauffé afin que sa température lors de l'expérience soit de 37 °C . Les sacs de 500 ml sont placés dans un bac rempli d'eau dont la température est élevée graduellement, à raison de 1 °C par six minutes jusqu'à 32 °C , puis 1 °C par quinze minutes jusqu'à 39 °C . Le montage est chauffé à l'aide des gaines chauffantes. Le sang à 39 °C est versé lentement dans le montage de manière à lui éviter tout traumatisme et à minimiser la formation de bulles d'air dans le système. La pompe est démarrée à une vitesse de rotation faible pour aider au remplissage et chasser l'air du système. La température du sang dans le montage se situe alors aux alentours de 37 °C et l'expérience peut commencer. La vitesse de rotation de la pompe est ajustée de façon à ce qu'il en résulte le débit tel que calculé avec l'équation 5.2.

Les sacs de sang pleins sont pesés avant le remplissage et après le remplissage, lorsque complètement ou partiellement vidés. La masse exacte de sang dans le montage est alors connue. Connaissant la masse volumique $\bar{\rho}$, on en déduit le volume. Cette donnée est essentielle au calcul du MIH selon l'équation (5.3).

5.2.5 Échantillonnage

On soutire un volume de cinq mililitres de sang à toutes les trente minutes au cours de l'expérience pour en mesurer l'hémoglobine plasmatique (voir section 5.2.6). L'échantillon est recueilli dans un tube en borosilicate à l'aide d'une pipette sans succion par le dessus du réservoir puis centrifugé pendant quinze minutes. Ceci permet de séparer le plasma sanguin des globules rouges, lesquelles se retrouvent compactées au fond du tube. On recueille le plasma ($\approx$ 3 ml) dans un tube de polypropylène à l'aide d'une pipette de transfert. Il est ensuite mis au frais jusqu'au dosage de l'hémoglobine plasmatique.

5.2.6 Dosage de l'hémoglobine plasmatique *Hb*

Les échantillons de plasma sont analysés afin de déterminer la concentration d'hémoglobine qu'ils contiennent, c'est ce qu'on appelle le dosage d'hémoglobine plasmatique. Plusieurs méthodes de dosage existent et les plus utilisées sont passées en revue par Malinauskas [61] et Fairbanks *et al.* [62]. Pour l'application qui nous intéresse, la méthode choisie se devra d'être précise, reproductible, sensible et facile d'utilisation. La méthode de Harboe [63] répond à ces critères (voir annexe V). De plus, elle ne nécessite pas la production d'une courbe de calibration; seul un bon spectrophotomètre est requis.

La procédure de la méthode de Harboe va comme suit. Tout d'abord, 0.5 ml de plasma est dilué dans 3 ml d'une solution à 0.01 % de carbonate de sodium. Le volume de plasma est mesuré précisément avec une seringue de 0.5 ml et la solution de dilution est mesurée à l'aide d'une pipette distributrice à volume variable de marque Brinkmann. Un autre volume de plasma de 0.5 ml provenant du même échantillon est dilué identiquement. Chacune des deux aliquotes est ensuite divisée en trois parties. Donc, pour un échantillon de sang prélevé du système, on a six aliquotes de plasma dont on mesurera la concentration de l'hémoglobine qu'elles contiennent. Nous retiendrons une moyenne des six concentrations mesurées.

En présence d'oxygène, l'hémoglobine n'existe pas dans sa forme pure, mais en forme oxydée HbO_2. En fait, lorsqu'on parle d'hémoglobine plasmatique, on réfère plutôt à l'oxyhémoglobine plasmatique. Cette dénomination n'est cependant pas courante et nous utiliserons quand même le nom « hémoglobine plasmatique » .

La concentration d'hémoglobine plasmatique Hb est calculée à l'aide de l'équation suivante:

$$Hb = \frac{2A_{415} - (A_{380} + A_{450})}{1.655} \cdot \frac{dilution \cdot 10000}{E} \; [=] \; \text{mg } HbO_2/\text{l} \tag{5.12}$$

La première partie de l'équation (5.12) est une correction empirique permettant d'éliminer l'absorbtion du faisceau lumineux par des composés autres que HbO_2, à partir de lectures à trois longueurs d'onde différentes, soient 380, 415 et 450 nm. Dans la seconde partie de l'équation, la constante E permet de convertir les lectures d'absorbtion en concentrations. Sa valeur est 79.46, telle que donnée par Harboe [63]. Pour la dilution 1:7 du plasma, le terme *dilution* vaut 7.

5.2.7 Mesure de l'hématocrite Ht et dosage de l'hémoglobine totale Hb_o

Pour chaque expérience (essai et répétition), quatre échantillons de sang entier sont envoyés à l'Institut de cardiologie de Montréal pour les mesures d'hématocrite et d'hémoglobine totale. Deux échantillons sont prélevés des sacs de sang et deux autres sont prélevés du circuit, en fin d'expérience. Nous utilisons la valeur moyenne des quatre mesures de Ht et Hb_o pour le calcul du MIH de l'expérience. L'appareil utilisé pour ces analyses est un Coulter STKS^{TM} de Beckman Coulter inc. La référence 64 contient plus de détails sur le fonctionnement de cet appareil.

On obtient l'hématocrite en faisant passer un échantillon de sang dilué au travers d'un petit orifice simultanément avec un courant électrique. On détermine la taille d'un globule en mesurant la variation d'impédance au moment où celui-ci passe au travers de l'orifice. Il est ainsi possible de compter les globules et d'en déduire une courbe de distribution du volume des globules et, finalement, la fraction volumique de globules dans l'échantillon, c'est-à-dire l'hématocrite.

Le dosage de l'hémoglobine totale s'obtient par une lyse chimique des globules. Le réactif lytique convertit l'hémoglobine relâchée en un composé coloré stable dont l'absorbance est directement proportionnelle à la concentration d'hémoglobine dans l'échantillon. Il s'agit de la seule procédure de dosage de l'hémoglobine totale que nous connaissions et qui nous soit accessible. Nous ne disposons pas d'avantage d'information à son sujet mais les résultats d'analyses des duplicata indiquent une très bonne répétabilité des dosages. Il en va de même pour l'hématocrite.

CHAPITRE 6

MESURES EXPÉRIMENTALES DE L'HÉMOLYSE

Ce chapitre présente des mesures de l'hémolyse du sang *in vitro* obtenues à l'aide du montage décrit au chapitre 5. L'objectif initial d'utiliser ces mesures afin de valider le code de prédiction de l'hémolyse a dû être modifié en cours de route. Nous nous sommes en effet aperçus que les valeurs mesurées de MIH variaient très peu entre les différentes géométries de contractions (section 5.1.3.2). Nous le démontrons en présentant les valeurs de MIH pour seulement les géométries aux extrémités du spectre de potentiel hémolytique, c'est-à-dire la contraction soudaine ayant le coin le moins arrondi (figure 5.3(a)) et la contraction graduelle (figure 5.3(d)). Ces résultats valent la peine d'être présentés aussi, et surtout, parce qu'ils nous permettent d'apprendre quelque chose concernant la contrainte seuil pour l'endommagement des globules τ_s, laquelle a été fixée à 250 Pa dans le modèle de prédiction de l'hémolyse en se basant sur la littérature.

6.1 Présentation des mesures de MIH

6.1.1 Traitement et répétition

Il convient d'abord de définir les termes traitement et répétition. Un traitement est une groupe d'expériences réalisé pour des valeurs préfixées des facteurs, appelées modalités. Si on change la modalité d'un ou de plusieurs facteurs pour faire une autre expérience, il s'agit d'un traitement différent. Par contre, si on refait l'expérience avec les mêmes modalités, on parle alors d'une répétition de l'expérience.

Le volume de sang contenu dans un prélèvement est suffisant pour que chaque expérience soit répétée une fois. Nous aurons donc, pour chaque traitement, deux valeurs de MIH. Il faut cependant mentionner un point relativement important à ce sujet. Pour que l'expérience et sa répétition soient réalisées la même journée (pour minimiser le changement d'état physiologique du sang), nous avons dû écourter la durée prescrite des expériences [47] de six à quatre heures.

6.1.2 Résultats

Nous avons réalisé un total de huit traitements différents car le sang provient de huit bovins différents. Nous avons utilisé la contraction soudaine pour quatre traitements, numérotés R000_1 à R000_4 et la contraction graduelle pour les quatre autres, numérotés R5DG_1 à R5DG_4. La figure 6.1 montre des résultats typiques de la variation de l'hémoglobine plasmatique en fonction du temps. Dans ce cas-ci, il s'agit du traitement R5DG_3. Chaque point du graphique représente la moyenne de six mesures de l'hémoglobine plasmatique par la méthode de Harboe (section 5.2.6) sur des échantillons de sang recueillis aux trente minutes (section 5.2.5). Les barres d'erreurs verticales indiquent les valeurs extrêmes mesurées pour chaque point.

Les deux séries de points de la figure 6.1 correspondent aux deux expériences du traitement. Pour chacune d'elles nous obtenons une valeur du MIH calculée avec l'équation (5.3) où le terme $\Delta Hb/T$ représente la pente des régressions linéaires que l'on voit en bleu et en rouge. La figure 6.2 montre les valeurs de MIH ainsi obtenues pour tous les traitements.

À prime abord, nous nous attendions à ce que la contraction soudaine (R000) produise beaucoup plus d'hémolyse que la contraction graduelle (R5DG). Il n'en est rien. Les valeurs de MIH obtenues pour le traitement R5DG_2 pourraient même

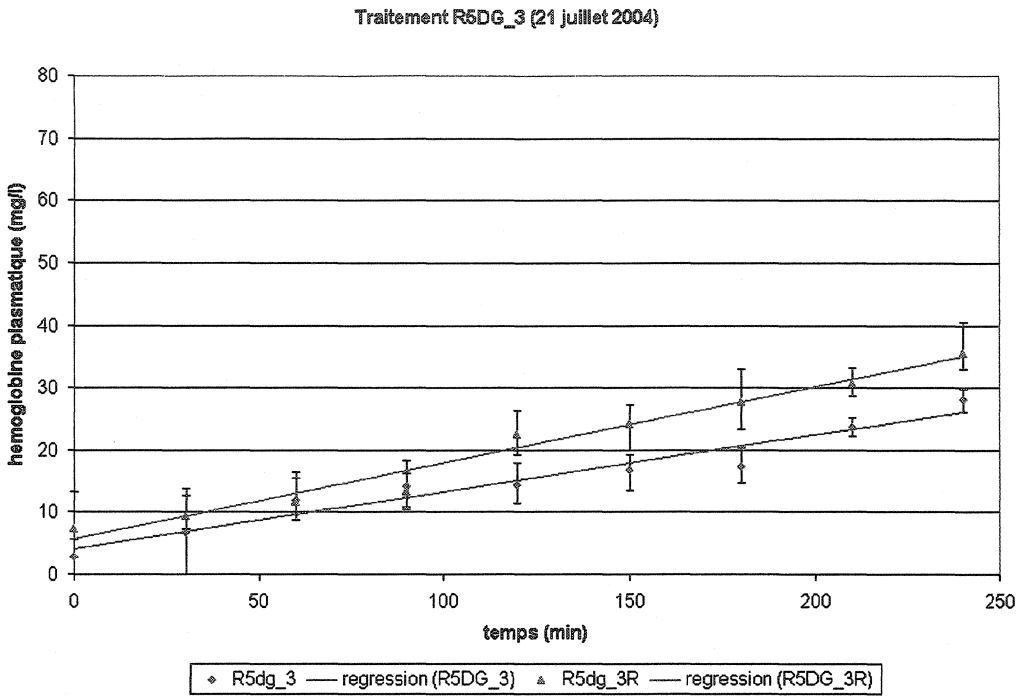


Figure 6.1: Variation de l'hémoglobine plasmatique en fonction du temps

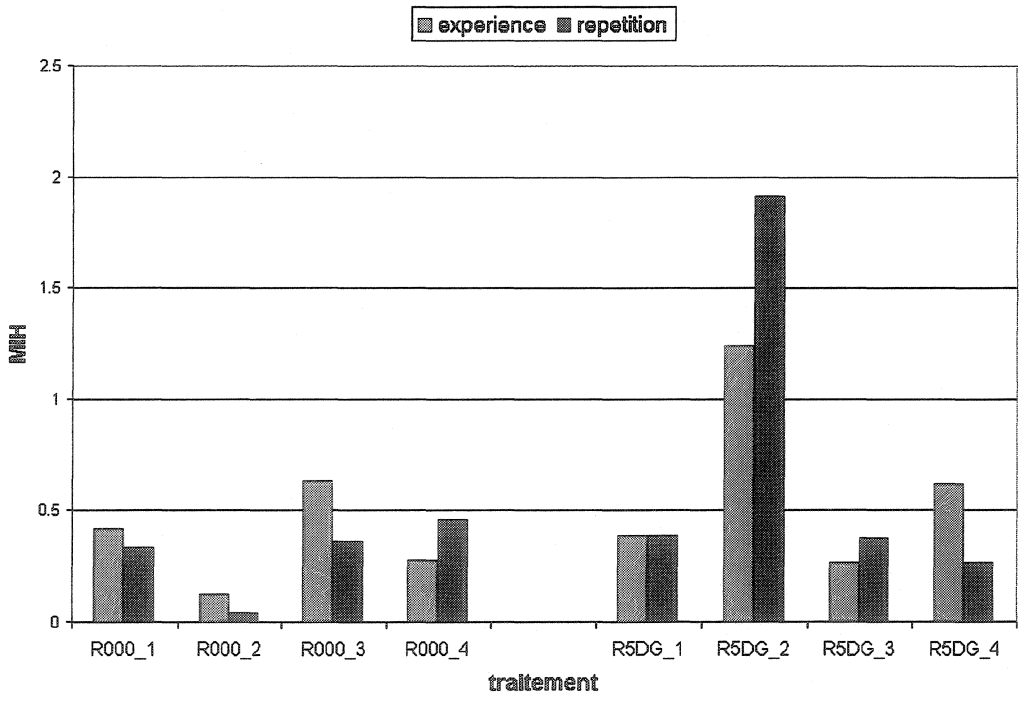


Figure 6.2: Valeurs de MIH pour tous les traitements

nous faire penser le contraire. Nous aurons donc recours à une analyse statistique afin d'y voir un peu plus clair.

6.2 Analyse statistique des mesures de MIH

La première étape d'une analyse statistique de mesures expérimentales consiste à produire des cartes de contrôle des étendues et des moyennes. La première nous indique si les différences observées entre les expériences d'un même traitement se situent à l'intérieur des limites dites de contrôle. Dans ce cas, nous pouvons dire du processus expérimental qu'il est en contrôle et que nos résultats veulent dire quelque chose. Sinon, on ne va pas plus loin. La carte de contrôle des moyennes nous indique si un ou plusieurs de nos facteurs, c'est-à-dire le sang ou la géométrie de la contraction, a une influence statistiquement significative sur la valeur de MIH. La figure 6.3 montre les cartes de contrôle produites à l'aide du logiciel Statistica.

La carte de contrôle des étendues nous rassure: tous les traitements montrent des écarts se situant entre les bornes, qui ne dépendent que de l'étendue moyenne (0.22125) et du nombre d'expériences par traitement (n = 2). La carte de contrôle des moyennes montre deux points à l'extérieur des limites. Les autres points se situent assez près de la valeur moyenne, qui est de 0.50648.

À ce moment-ci, deux choix s'offrent à nous: ou bien on poursuit l'analyse statistique un peu plus loin afin de déterminer quels facteurs influencent la valeur de MIH; ou bien on élimine des données jugées anormales. À l'étude de la figure 6.2, nous remarquons immédiatement que quelque chose ne va pas avec le traitement R5DG_2. Compte tenu du petit nombre de traitements réalisés, nous croyons qu'il est préférable de l'éliminer car les valeurs de MIH sont telles qu'elles peuvent fausser complètement l'interprétation des résultats. Les cartes de contrôle de la figure 6.4 ont été produites

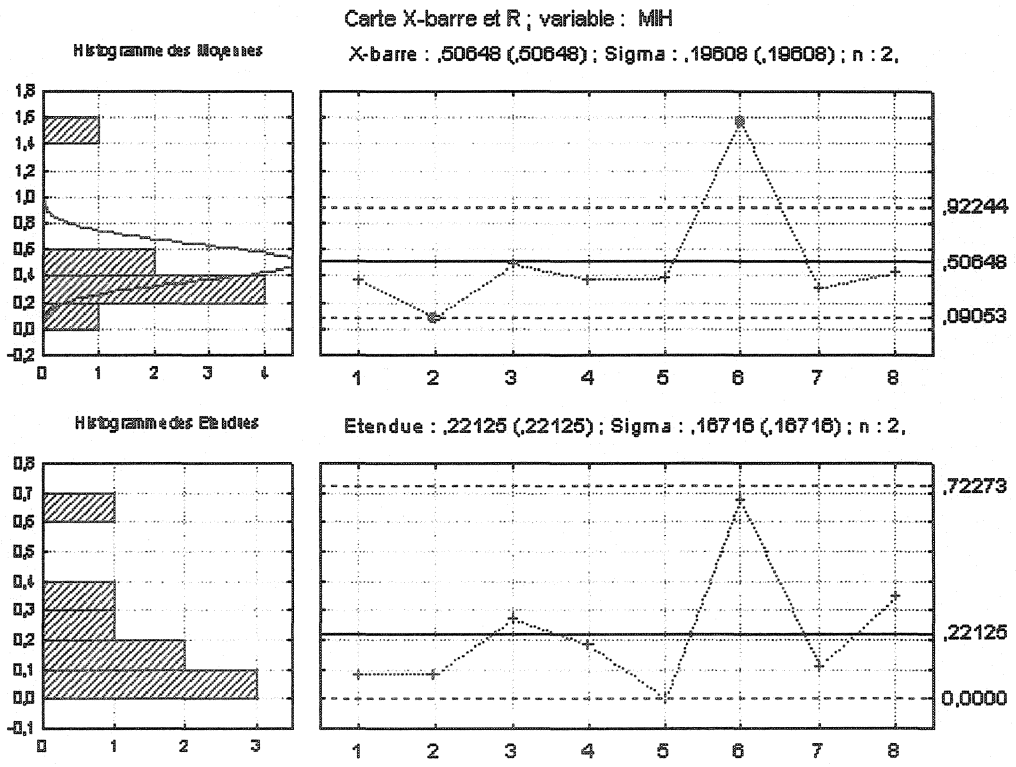


Figure 6.3: Cartes de contrôle des moyennes et des étendues

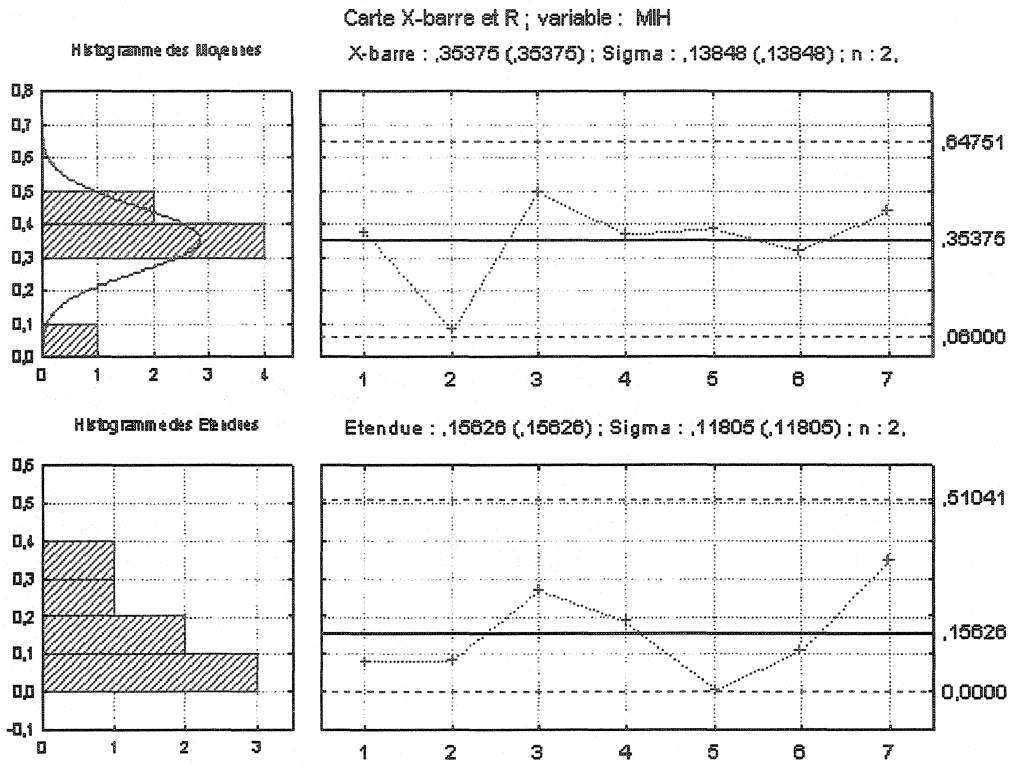


Figure 6.4: Cartes de contrôle des moyennes et des étendues, avec sept traitements

en omettant le traitement R5DG_2. Évidemment, la carte des étendues nous indique toujours que le processus est en contrôle. Dans le cas de la carte des moyennes, tous les points se situent maintenant à l'intérieur des bornes. Statistiquement, nous en concluons que ni le sang, ni la géométrie de la contraction n'a d'influence sur la valeur de MIH. L'hémolyse mesurée est donc attribuable à autre chose qu'à la contraction. Nous en discutons à la section 6.3.2.

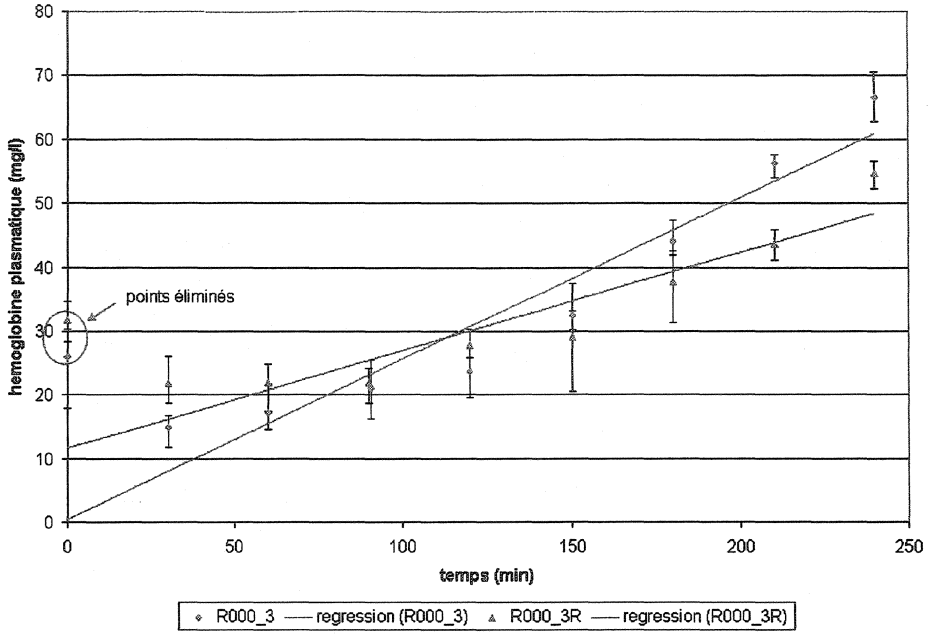
6.3 Notes à propos des mesures expérimentales

6.3.1 Variation linéaire de l'hémoglobine plasmatique

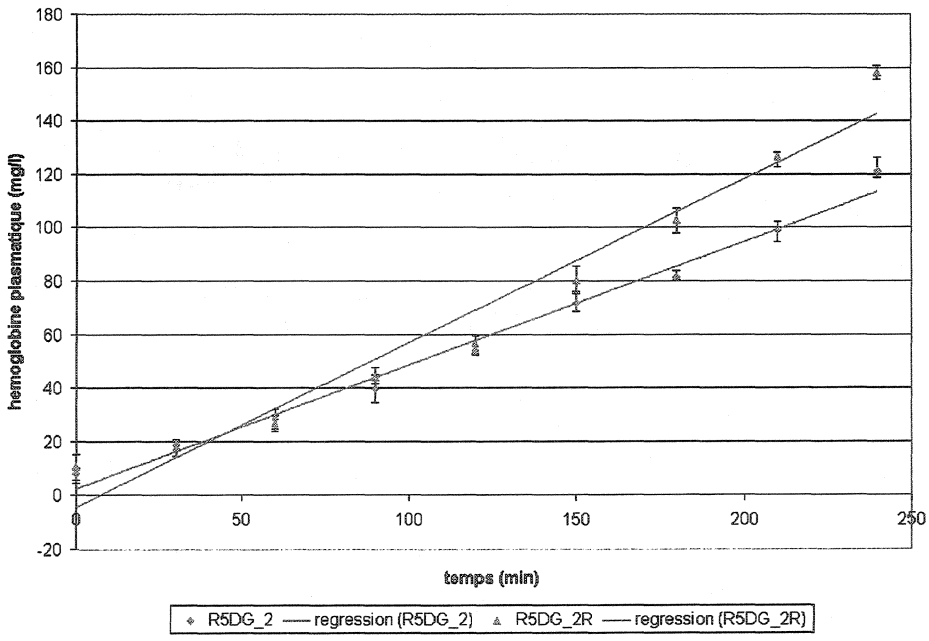
Le calcul du MIH selon l'équation (5.3) n'est possible que si on suppose un accroissement linéaire et constant de l'hémoglobine plasmatique pour une expérience donnée. La terme $\Delta Hb/T$ devrait donc être constant au cours d'une expérience. Dans la plupart des cas, cette supposition ne pose aucun problème. Pour les traitements R000_3 et R5DG_2, nous avons observé un changement de la valeur de $\Delta Hb/T$ (particulièrement visible pour le traitement R000_3) environ deux heures après le début des expériences, comme le montre la figure 6.5. Nous avions fait la même observation à quelques reprises au cours de nos tests préliminaires. Nous ignorons la cause de ce phénomème et pouvons tout au plus supposer qu'il s'agisse d'un effet de fatigue de la paroi des globules.

La figure 6.5(a) montre deux points, encerclés en rouge, qui ont dû être éliminés. Il est effectivement impossible que l'hémoglobine plasmatique diminue en cours d'expérience, à moins qu'il n'y ait adsorbtion de l'hémoglobine sur les parois du montage[1]. Nous croyons que l'hémoglobine plasmatique élevée mesurée au temps T = 0 pour le traitement R000_3 est attribuable à un endommagement des globules rouges par la vanne d'échantillonnage. Nous avons donc modifié la procédure d'échantillonnage (voir section 5.2.5) pour éliminer cette possibilité. Nous n'avons plus observé ce comportement par la suite.

[1]Des tests avec une solution d'hémoglobine commerciale ne nous ont pas permis d'apporter quelque éclaircissement à ce sujet.



(a) **Traitement R000_3**



(b) **Traitement R5DG_2**

Figure 6.5: Variation de l'hémoglobine plasmatique en fonction du temps (cas particuliers)

6.3.2 Biomédicus BP-80

Précédemment, nous avons montré que, statistiquement, les contractions soudaines ne causent pas l'hémolyse mesurée au cours de nos expériences. La pompe Biomédicus BP-80 reste à notre avis le seul autre élément potentiellement dommageable dans notre montage. Romero *et al.* [65] ont récemment mesuré le potentiel hémolytique de la BP-80 sur du sang de bovins selon la norme ASTM F-1841-97 [47]. Ils présentent leurs résultats sous la forme d'un indice d'hémolyse normalisé (NIH) défini comme suit [47]:

$$\text{NIH} = \frac{\Delta Hb}{T} \times V \times \frac{100 - Ht}{100} \times \frac{100}{Q} \quad [=] \quad \text{g}/100\ \text{l} \tag{6.1}$$

À une constante multiplicative près, cette définition ressemble beaucoup à celle du MIH (équation 5.3). Il n'y manque que l'hémoglobine totale au dénominateur. Nous avons recalculé nos indices d'hémolyse pour les exprimer en NIH, pour fins de comparaison[2] (voir tableau 6.1).

Tableau 6.1: Comparaison des mesures de NIH.

	NIH moyen $\pm$ écart-type)
Romero *et al.* (2001) [65]	0.0044 ± 0.0034
Lacasse (2004)	0.0036 ± 0.0017

Compte tenu des écarts-type élevés, nous ne pouvons affirmer qu'il y ait de différence entre les valeurs moyennes de NIH. Et bien que les expériences de Romero *et al.* aient été réalisées avec un débit de cinq litres par minute alors qu'il était d'environ trois litres par minute dans notre cas, nous pouvons selon toutes probabilités supposer que c'est la pompe qui génère l'hémolyse dans notre montage.

[2] Le traitement R5DG_2 a été omis

6.3.3 Erreur expérimentale

Toute mesure expérimentale comporte une erreur. Qu'il s'agisse de « bruit » provenant du processus expérimental[3] ou d'une mauvaise mesure attribuable à un appareil mal calibré, imprécis ou mal utilisé, l'erreur expérimentale affecte la qualité des résultats. Il existe différentes façons pour évaluer cette erreur. On peut tenter d'estimer l'effet cumulatif de l'imprécision de chacun des appareils utilisés pour les mesures. Cette approche fait souvent appel à la divination et ne tient pas compte du bruit dans le processus ni du facteur humain. On peut aussi utiliser l'approche statistique car l'étendue des valeurs de la variable de contrôle pour un traitement donné peut être interprétée comme l'erreur expérimentale totale. La carte de contrôle des étendues de la figure 6.4 nous donne une estimation de l'erreur expérimentale $\hat{\sigma} = 0.1105$ pour les mesures de MIH. La valeur moyenne de nos mesures de MIH étant de 0.35375 (voir figure 6.4, carte de contrôle des moyennes), l'erreur expérimentale estimée sur nos mesures représente environ 30% de la valeur de la variable de contrôle, ce qui est beaucoup. On pourrait réduire la valeur de $\hat{\sigma}$ en augmentant le nombre de répétitions, si cela était possible.

6.3.4 Viscosité du sang

Le viscosimètre AR2000 a brisé en cours de route, nous obligeant à user d'imagination pour déterminer la viscosité du sang pour les traitements R5DG_3 et R5DG_4. Nous avions remarqué que la viscosité du sang variait proportionnellement avec son hématocrite. On retrouve sur la figure 6.6 une corrélation entre la viscosité μ_∞ et l'hématocrite obtenue à partir de toutes les données que nous avions sous la

[3]Le bruit dans un processus expérimental consiste en des facteurs intrinsèques au processus et dont on ne peut quantifier directement l'effet comme, par exemple, un tuyau branché différemment d'une expérience à l'autre.

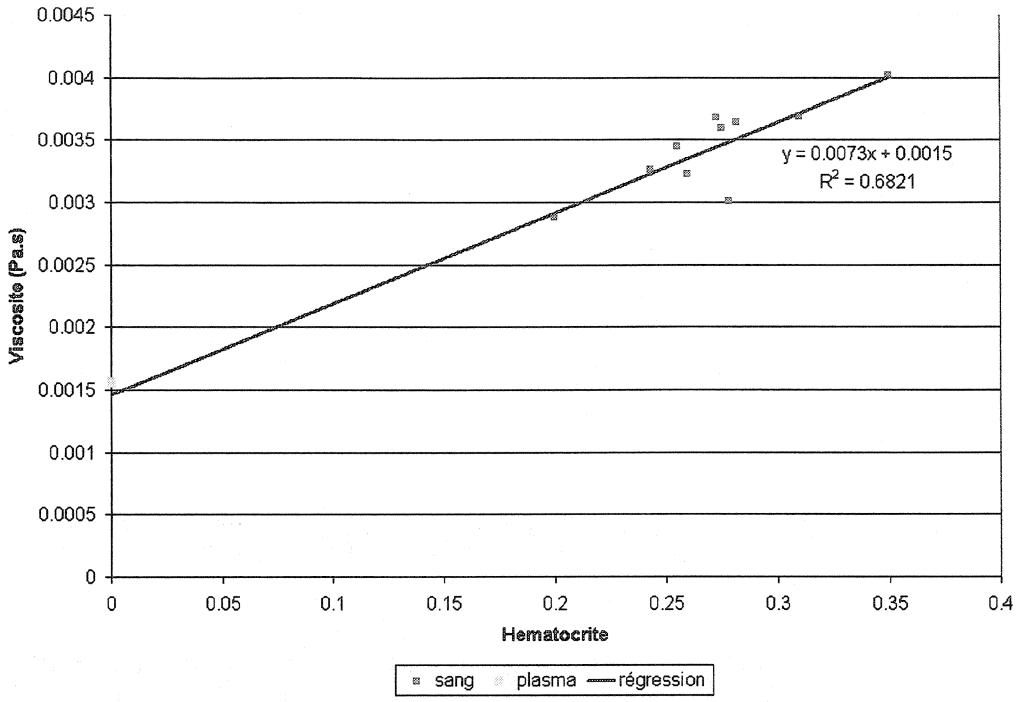


Figure 6.6: Viscosité μ_∞ en fonction de l'hématocrite.

main. Une mesure de la viscosité du plasma d'un échantillon de sang centrifugé, non-utilisée pour obtenir la corrélation, est identifiée par le point « PLASMA ». L'extrapolation de la corrélation jusqu'à un hématocrite de zéro nous donne une prédiction de la viscosité tout juste en-dessous de ce point. De plus, l'écart entre la valeur μ_∞ mesurée et la valeur prédite par la corrélation est d'environ 3% en moyenne. Puisque cette valeur est petite, nous croyons que la corrélation nous fournit une bonne approximation de μ_∞ pour le sang bovin, lorsqu'on ne connaît que l'hématocrite.

6.4 Validité du modèle de prédiction de l'hémolyse

La collecte de mesures expérimentales avait pour principal objectif la validation de l'outil de prédiction de l'hémolyse. L'utilisation d'une contraction soudaine à titre de « pièce hémolysante » ne nous a pas permis d'atteindre cet objectif. À *posteriori*,

nous réalisons qu'il aurait mieux valu nous inspirer de la géométrie des canules. Les résultats numériques de la section 4.2 nous indiquent en effet qu'elles génèrent plus d'hémolyse; les prédictions de MIH variant *grosso modo* entre 50 et 200. L'effet de la géométrie est dans ce cas fort significatif et la grandeur de la quantité d'hémolyse produite réduit l'effet de l'erreur expérimentale. En termes statistiques, on dit que le rapport signal/bruit est plus élevé.

Les efforts investis dans l'étude expérimentale ne sont quand même pas vains. En nous appuyant sur les conclusions de la section 6.2, nous pouvons dire que nos contractions soudaines n'endommagent pas le sang au régime d'écoulement étudié, ce que ne corroborent pas les prédictions de la section 4.3. Il y a alors lieu de mettre en doute la valeur de la contrainte seuil τ_s (voir équation (1.15)). À la section 1.1, nous avions déjà émis quelques commentaires à propos de la difficulté à évaluer τ_s. La valeur $\tau_s = 250$ Pa utilisée dans le modèle de prédiction s'avère peut-être trop faible pour les écoulements que nous avons étudié expérimentalement. Pour la contraction *C1*, la plus « dommageable » (voir tableau 4.9), nous avons calculé numériquement que la valeur maximale de la contrainte de von Mises se situait aux environs de 400 Pa. Il s'agirait probablement d'une valeur de τ_s plus appropriée pour ce problème. En faisant des tests d'hémolyse dans un viscosimètre de type Couette, Klaus *et al.* [66] n'ont observé aucune hémolyse pour des contraintes inférieures à 400 Pa et des temps d'application inférieurs à 400 millisesondes. Gardons-nous quand même de sauter aux conclusions puisque, *primo*, il s'agissait de sang porcin qui possède des caractéristiques différentes de celles du sang de bovin et, *secundo*, la température expérimentale était de 20 °C ; la température a peut-être un effet sur la fragilité des globules. Il y a également d'autres facteurs à considérer. En particulier, nous avons vu sur la figure 4.13 que les contraintes dommageables se trouvent dans une toute petite zone sur le coin de la contraction et dont l'épaisseur ne dépasse pas quelques microns. Y a-t-il des globules qui passent dans cette zone? Nous pouvons difficilement répondre à cette question mais nous savons qu'en modélisant le sang comme

un fluide homogène alors qu'il s'agit d'une suspension, nous affectons le réalisme des prédictions.

CONCLUSION

Nous avons entrepris ce projet de recherche avec l'objectif principal de concevoir un outil de prédiction de l'hémolyse mécanique du sang dans un écoulement. Le projet comportait deux parties distinctes, soit un volet numérique axé sur la conception et la vérification de l'outil en question, et un volet expérimental ayant pour but de produire des mesures d'hémolyse comparables à nos prédictions. L'objectif ultime étant d'utiliser l'outil de prédiction dans un contexte de design, beaucoup d'efforts ont été déployés pour assurer la qualité des prédictions **et** des mesures expérimentales.

Depuis les premières recherches (fin 1960) visant à comprendre les mécanismes responsables de l'hémolyse dans un écoulement sanguin, bien peu de travaux sont venus enrichir l'état de nos connaissances sur ce sujet. Hormis les effets de surface, nous croyons savoir que l'hémolyse est causée par les contraintes dans l'écoulement et qu'elle augmente avec la grandeur des contraintes et leur temps d'application. Beaucoup de questions demeurent sans réponse ferme, notamment quel est le seuil de contrainte en-deça duquel il n'y a pas d'hémolyse? Ce seuil dépend-il du temps d'application de la contrainte? Si oui, de quelle façon? À la base de l'outil de prédiction de l'hémolyse se trouve l'équation empirique de Giersiepen qui relie l'hémolyse à la contrainte et à son temps d'application. Cette équation a été développée à partir de données recueillies il y a près de vingt ans avec un viscosimètre de type Couette. À notre connaissance, il n'existe aucune autre donnée de ce genre. Nous ne sommes donc pas en mesure de juger si oui ou non l'équation de Giersiepen s'applique de façon générale à tous les écoulements sanguins. Faute de mieux, donc, elle a été utilisée pour développer le modèle de prédiction de l'hémolyse de cette thèse.

Le modèle de prédiction de l'hémolyse possède des caractéristiques bien particulières. Son caractère hyperbolique et la présence d'un terme source discontinu rendent

sa résolution extrêmement difficile. Nous devions donc nous doter d'une méthode numérique appropriée afin d'obtenir la précision recherchée. Après avoir présélectionné puis programmé les méthodes d'éléments finis SUPG, Galerkin discontinue et une méthode de caractéristiques, et ensuite analysé leurs performances, nous avons arrêté notre choix sur la formulation Galerkin discontinue, principalement en raison de sa stabilité et de la brièveté des calculs.

Pour contrôler la qualité des prédictions, nous avons eu recours au remaillage adaptatif. Cette technique permet d'ajuster le maillage en fonction de la solution en autant qu'il soit possible d'estimer en quels endroits du domaine cette solution est erronnée. Nous avons investi beaucoup d'énergie afin de développer un estimateur d'erreur efficace qui puisse bien faire fonctionner le remaillage adaptatif. Cette étape franchie, il a été possible de vérifier notre code de calcul et mesurer l'ordre de convergence de la méthode numérique employée. C'est alors avec confiance que nous avons fait des calculs. Sur des problèmes complexes d'écoulements dans des canules d'hémodialyse, nous n'avons pas été en mesure d'atteindre la convergence asymptotique des solutions. Nous croyons ce résultat imputable à une carence de ressources informatiques: pour obtenir des solutions précises, on doit raffiner considérablement le maillage partout où la valeur de l'indice d'hémolyse est non-nulle. La précision des solutions dépendra, pour les problèmes plus complexes, de la puissance des ordinateurs utilisés. Dans le cas des problèmes plus simples comme les écoulements dans des contractions soudaines, nous n'avons eu aucune difficulté à obtenir des solutions indépendantes du maillage. Des oscillations dans les solutions de ces problèmes réels de canules ou de contractions soudaines ont cependant été observées. La stabilité de la méthode Galerkin discontinue n'est donc pas parfaite et beaucoup de travail reste encore à faire pour corriger cette lacune.

Obtenir des prédictions précises de l'hémolyse dans des géométries complexes ne représentait qu'une partie du défi que nous voulions relever. L'autre partie consistait

à mesurer, en laboratoire, l'hémolyse produite par des contractions soudaines pour savoir dans quelle mesure nos prédictions d'hémolyse pour les mêmes géométries collaient à la réalité. Toutes les mesures se devant d'être faites pour des écoulements dynamiquement similaires, donc à un nombre de Reynolds constant, il nous a fallu apprendre à mesurer la viscosité de la suspension qu'est le sang. Ce mélange non-newtonien complexe présente un comportement rhéologique particulier. En conséquence, nous avons dû développer puis faire usiner des pièces du viscosimètre pour déterminer jusqu'à quel point ce comportement pouvait affecter les mesures de viscosité. Ce problème résolu, une autre embûche nous attendait, à savoir la mesure de l'hémoglobine relâchée dans le plasma lorsque les globules rouges sont endommagés. Après avoir analysé différentes méthodes utilisées en hématologie clinique, nous avons choisi de mesurer nous-mêmes l'hémoglobine plasmatique à l'aide de la méthode de Harboe. Ayant finalement mis au point nos procédures expérimentales, nous avons pu mesurer l'indice d'hémolyse modifié (MIH) pour trois contractions soudaines. Comparées à ces mesures, les prédictions numériques surestiment l'hémolyse. Des explications peuvent être avancées. Tout d'abord, il se peut que la contrainte seuil soit trop faible. Un manque de données expérimentales à ce sujet ne nous permet pas de conclure de façon catégorique. Il y a aussi les limites de notre modèle, à commencer par le fait que nous modélisions le sang comme un fluide newtonien homogène. Quelles implications a ce choix sur la qualité des prédictions? Nous ne pouvons le dire. Encore une fois, nous mettons l'accent sur un manque criant de données fiables pour valider un modèle de prédiction de l'hémolyse. Nous avons fait des efforts pour corriger cette lacune mais un grand bout de chemin reste à faire.

Somme toute, nous avons mis au point un outil qui présente des performances largement supérieures à tout ce qui a été fait et publié à ce jour. Ses principales qualités sont sa précision et sa facilité d'utilisation pour prédire l'hémolyse dans des géométries complexes. Ses faiblesses sont reliées à la stabilité des solutions et à la grande quantité de mémoire de calcul requise pour prédire l'hémolyse dans de larges

domaines. En conséquence, il faudra attendre encore quelques années avant que ne soient développés les ordinateurs qui auront la puissance nécessaire pour qu'on puisse prédire l'hémolyse dans des domaines tridimensionnels à l'aide de notre outil. Pour le moment, il importe de produire des données nous permettant de compléter sa validation.

Annexe I

Critère de von Mises

Soit le tenseur des contraintes T en coordonnées cylindriques, pour un fluide newtonien incompressible:

$$
\begin{aligned}
\mathrm{T} &= \begin{bmatrix} \tau_{xx} & \tau_{xr} & \tau_{x\theta} \\ \tau_{rx} & \tau_{rr} & \tau_{r\theta} \\ \tau_{\theta x} & \tau_{\theta r} & \tau_{\theta\theta} \end{bmatrix} \\
&= \begin{bmatrix} -2\mu\dfrac{\partial u}{\partial x} & -\mu\left[\dfrac{\partial u}{\partial r}+\dfrac{\partial v}{\partial x}\right] & -\mu\left[\dfrac{\partial w}{\partial x}+\dfrac{1}{r}\dfrac{\partial u}{\partial \theta}\right] \\ -\mu\left[\dfrac{\partial u}{\partial r}+\dfrac{\partial v}{\partial x}\right] & -2\mu\dfrac{\partial v}{\partial r} & -\mu\left[r\dfrac{\partial}{\partial r}\left(\dfrac{w}{r}\right)+\dfrac{1}{r}\dfrac{\partial v}{\partial \theta}\right] \\ -\mu\left[\dfrac{\partial w}{\partial x}+\dfrac{1}{r}\dfrac{\partial u}{\partial \theta}\right] & -\mu\left[r\dfrac{\partial}{\partial r}\left(\dfrac{w}{r}\right)+\dfrac{1}{r}\dfrac{\partial v}{\partial \theta}\right] & -2\mu\left(\dfrac{1}{r}\dfrac{\partial w}{\partial \theta}+\dfrac{v}{r}\right) \end{bmatrix}
\end{aligned}
\tag{I.1}
$$

Le critère de von Mises[1] est un critère de résistance issu de la mécanique des solides.

> « L'objectif d'un critère de résistance est de prévenir l'endommagement d'une structure soumise à un champ de contraintes. L'endommagement est défini ici comme un état irréversible de la matière. Suivant le type de matériau, le dépassement de la limite élastique σ_Y, à partir de laquelle le matériau ne peut plus être considéré comme élastique, peut conduire à différent type d'endommagement (...)

[1] D'après Richard von Mises, mathématicien germano-américain (1883-1953).

L'énoncé du critère de von Mises est le suivant:

Le début de la plastification se produit lorsque l'énergie de distorsion atteint une valeur critique qui est celle mise en jeu en traction uniaxiale. » [67]

La formulation mathématique du critère de von Mises revient à écrire que la limite élastique est dépassée lorsque:

$$\sqrt{\frac{1}{2}[(\sigma_1-\sigma_2)^2+(\sigma_2-\sigma_3)^2+(\sigma_3-\sigma_1)^2]}=\sigma_{vM}\geq\sigma_Y \tag{I.2}$$

où les $\sigma_{1,2,3}$ sont les contraintes principales du tenseur de Cauchy. Par analogie, on applique le critère de von Mises à un élément de fluide [27]:

$$\sqrt{\frac{1}{2}[(\tau_1-\tau_2)^2+(\tau_2-\tau_3)^2+(\tau_3-\tau_1)^2]}=\tau_{vM}\geq\tau_Y \tag{I.3}$$

où les $\tau_{1,2,3}$ sont les contraintes principales du tenseur $\mathbf{T}$. Pour le cas particulier des écoulements axisymétriques sans vitesse circonférentielle ($w=0$), tels que ceux étudiés dans cette thèse, les contraintes principales peuvent être obtenues directement:

$$\begin{aligned}
\tau_1 &= \frac{\tau_{xx}+\tau_{rr}}{2}+\sqrt{\left(\frac{\tau_{xx}-\tau_{rr}}{2}\right)^2+\tau_{xr}^2}\\
\tau_2 &= \frac{\tau_{xx}+\tau_{rr}}{2}-\sqrt{\left(\frac{\tau_{xx}-\tau_{rr}}{2}\right)^2+\tau_{xr}^2}\\
\tau_3 &= -2\mu\frac{v}{r}
\end{aligned} \tag{I.4}$$

Ainsi, la valeur scalaire de τ utilisée dans l'équation 2.1a est la valeur τ_{vM} telle que calculée avec l'équation I.3 et les composantes I.4.

Annexe II

Fonction de taille du nouveau maillage

Les normes estimées de l'erreur sont utilisées pour redéfinir les caractéristiques du maillage. La stratégie consiste à modifier la fonction de distribution de taille des éléments du maillage $\gamma(x, y)$ de façon à réduire l'erreur globale par un facteur η et à répartir également l'erreur globale sur tous les éléments du maillage. Pour une variable quelconque C, la norme de l'erreur globale E^C est calculée à partir des normes de l'erreur estimées sur chaque élément:

$$E^C = \sqrt{\sum_{i=1}^{N_k} [(E^C)_k^*]^2} \tag{II.1}$$

où N_k est le nombre d'éléments du maillage. En réduisant l'erreur globale par un facteur η, on obtient une erreur globale $(E^C)^{cible}$ pour le nouveau maillage:

$$(E^C)^{cible} = \eta \; E^C \tag{II.2}$$

$$\text{avec} \qquad 0 \leq \eta \leq 1$$

Puisque l'erreur doit être répartie également sur tous les N_k éléments, l'équation (II.1) permet d'écrire:

$$(E^C)_k^{cible} = \frac{(E^C)^{cible}}{\sqrt{N_k}} \tag{II.3}$$

Il s'agit maintenant de relier l'erreur cible élémentaire $(E^C)_k^{cible}$ à la fonction de taille du nouveau maillage. Pour ce faire, on utilise la notion de taux de convergence asymptotique qui relie l'erreur à la taille h_k de l'élément. Cette dernière est définie

comme le diamètre d'un cercle dont l'aire est équivalente à l'aire de l'élément k. Pour la méthode Galerkin discontinue utilisée avec des fonctions d'interpolation linéaires, on a la relation suivante sur le maillage courant [44]:

$$(E^C)_k^* = |||\widehat{E_h}|||_k = \mathsf{c}\, h_k^{1.5} \tag{II.4}$$

où c est une constante. Pour le nouveau maillage, on a aussi:

$$(E^C)_k^{cible} = \mathsf{c}\, (\gamma_k^C)^{1.5} \tag{II.5}$$

On résout les équations (II.2) à (II.5) pour trouver la taille du nouveau maillage sur l'élément k:

$$\gamma_k^C = \left(\frac{\eta\, E^C}{(E^C)_k^*\, \sqrt{N_k}} \right)^{\frac{1}{1.5}} h_k \tag{II.6}$$

Dans le cas où l'erreur sur plusieurs variables servirait à redéfinir le maillage, on retient le critère le plus exigeant, c'est-à-dire la plus petite valeur de fonction de taille élémentaire. Par exemple:

$$\gamma_k = \min\left\{\gamma_k^{\boldsymbol{u}}, \gamma_k^H, \gamma_k^p\right\} \tag{II.7}$$

L'union des N_k valeurs de γ_k définit la fonction de taille $\gamma(x, y)$ pour tout le domaine. Celle-ci est utilisée par le mailleur lors de la construction du nouveau maillage.

Annexe III

Calcul de l'ordre de convergence

L'ordre de convergence δ d'une méthode d'éléments finis établit une relation entre l'erreur E d'une solution et la taille h des éléments du maillage:

$$E = Ch^{\delta} \tag{III.1}$$

où C est une constante. Dans un graphique en échelles logarithmiques (*log - log*) de l'erreur en fonction de h, l'ordre de convergence asymptotique s'obtient en calculant la pente de la droite suivante car:

$$\log E = \log C + \delta \log h \tag{III.2}$$

Cette relation s'applique bien à des maillages structurés avec une taille élémentaire h uniforme. Dans le cas d'une étude de raffinement de maillage non-structuré, nous devons utiliser le nombre de noeuds N comme indicateur de la taille des éléments. Pour des triangles à six noeuds, nous avons recours à la relation approximative suivante:

$$h^2 \approx \frac{1}{N} \tag{III.3}$$

On a alors:

$$\log h \approx \frac{-\log N}{2} \tag{III.4}$$

En remplaçant la relation III.4 dans l'équation III.2 nous obtenons:

$$\log E = \log C - \frac{\delta}{2} \log N \tag{III.5}$$

Et finalement:

$$\delta = -2m \tag{III.6}$$

où m est la pente asymptotique de la courbe de l'erreur en fonction du nombre de noeuds sur un graphique en échelles logarithmiques.

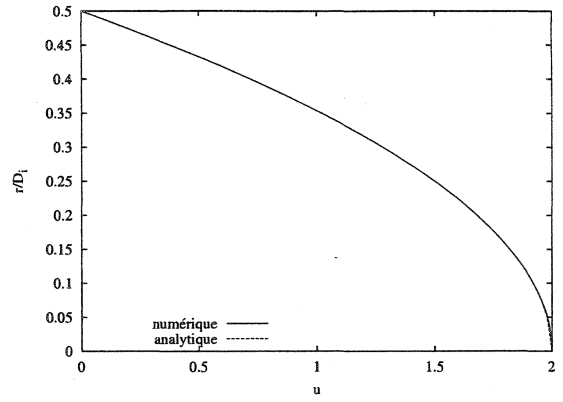
Annexe IV

Conditions frontières pour les problèmes de contractions

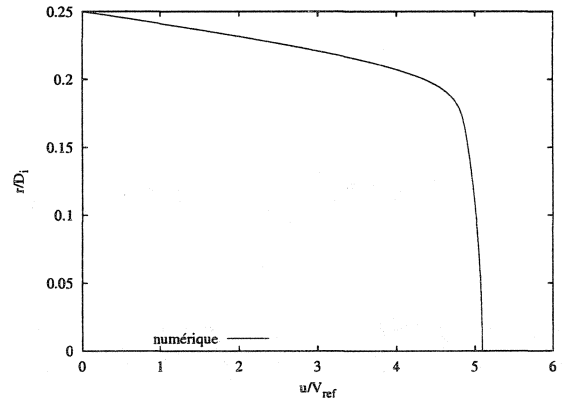
Nous souhaitons atteindre la convergence asymptotique pour les prédictions de l'hémolyse afin qu'il soit possible d'en vérifier la précision. Mais la précision de la solution d'hémolyse dépend de la finesse du maillage dans les endroits où l'indice H_L est non-nul. Il est donc à notre avantage de minimiser la taille du domaine de calcul dans les régions où on n'observe pas de production d'hémolyse mais simplement le transport de l'hémolyse produite en amont. Pour les problèmes de contractions, ceci se résume à tronquer la section en aval. Les conditions frontières pour les variables u et v à la sortie du domaine doivent alors être choisies avec soin: les conditions usuelles de type Neumann homogène ne représentent pas la réalité. Nous croyons qu'il est préférable de générer numériquement des conditions de Dirichlet en résolvant l'écoulement dans un domaine long. Nous utiliserons ensuite les profils de u et v à $x/D_i = 1$ comme conditions de type Dirichlet sur la frontière de sortie de nos problèmes de contractions. La condition de type Neumann homogène sera imposée à l'entrée $(x/D_i = -1)$.

Le domaine long est défini entre $x/D_i = -5$ et $x/D_i = 60$, la contraction se situant toujours à $x/D_i = 0$. Le rayon de l'arrondi du coin est de 70 μm. Nous imposons pour ce problème un profil parabolique à l'entrée $(x/D_i = -5)$ et une traction nulle et $v = 0$ en sortie. Après six cycles adaptatifs, nous interrogeons la solution à $x/D_i = -1$ et $x/D_i = 1$ et il en résulte les profils montrés à la figure IV.1.

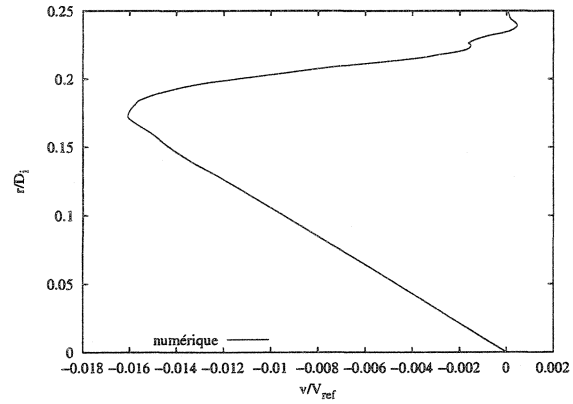
À $x/D_i = -1$, le profil de u est toujours parabolique, comme on peut le voir sur la figure IV.1(a) où sont présentés les profils numérique et analytique $(u = -8r^2 + 2)$.



(a) **Profil de u à $x/D_i = -1$.**



(b) **Profil de u à $x/D_i = 1$.**



(c) **Profil de v à $x/D_i = 1$.**

Figure IV.1: Profils de u et v conditions frontières aux problèmes de contractions.

On anticipe donc aucun problème à imposer une condition de Neumann homogène sur u (traction nulle) et $v = 0$ à cet endroit. À $x/D_i = 1$, le profil de u (figure IV.1(b)) présente un « genoux » à $r/D_i \approx 0.19$. Nous définirons donc la frontière de sortie en deux sections pour nous assurer qu'il y ait toujours un noeud du maillage à la position du genoux. De cette façon, la condition de Dirichlet à cet endroit sera invariante par rapport au maillage. De plus, nous avons vérifié que le débit à $x/D_i = 1$ correspondait bien aux débits d'entrée et de sortie du domaine, à une précision de 0.0001 %.

La figure IV.1(c) montre que les valeurs de v, bien que petites, ne sont pas nulles. En conséquence, nous utiliserons ce profil comme condition frontière, même si la solution ne semble pas tout à fait convergée près de la paroi.

Les profils de u et v à $x/D_i = 1$ ont été obtenus avec le rayon de l'arrondi du coin à 70 μm. Nous utiliserons ces profils pour les trois problèmes de contractions.

Annexe V

Mesure de l'hémoglobine plasmatique

Par David Lacasse, 16 septenbre 2003

V.1 Introduction

Le lundi 8 septembre 2003, j'ai assisté à l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM) à une séance de dosage (mesure) d'hémoglobine plasmatique. Les échantillons dosés avaient été obtenus lors de séances expérimentales tenues dans notre laboratoire à l'École Polytechnique de Montréal les sept, douze et quatorze août 2003. Les observations faites lors du dosage ont soulevé quelques questions, notamment en ce qui a trait à la pertinence et à la précision de la méthode de dosage employée par l'ICM. Une réflexion quant au choix de la méthode de dosage à être utilisée pour les tests futurs s'avère donc appropriée.

V.2 Objectifs

1. discuter de la méthode de dosage d'hémoglobine plasmatique telle que pratiquée à l'ICM;

2. présenter des méthodes alternatives et discuter de leurs avantages et inconvénients.

V.3 Observations à l'ICM

À l'ICM, l'hémoglobine plasmatique est dosée suivant la méthode TMB (Tétraméthylebenzidine). Celle-ci repose sur l'oxydation du TMB par le péroxyde d'hydrogène sous l'effet catalytique de l'hémoglobine. Le produit de la réaction est un composé coloré vert dont on mesure la présence par spectrophotométrie (densité optique ou D.O.). L'« intensité » de la couleur verte est donc un indicateur de la quantité d'hémoglobine présente dans l'échantillon. Il est important de noter que la réaction d'oxydation du TMB n'est pas totale, c'est-à-dire quelle se poursuit à moins qu'on ne l'arrête. Par conséquent, la durée de réaction devient importante et elle doit être contrôlée précisément. À l'ICM, on stoppe la réaction après vingt-cinq minutes par l'ajout d'une solution d'acide acétique.

Observation #1 : La courbe « standard »

Afin de reporter les lectures de D.O. en termes de concentration d'hémoglobine, on doit disposer d'une courbe dite « standard ». Celle-ci est construite à partir de lectures de D.O. d'aliquotes dont la concentration d'hémoglobine a été ajustée de façon à couvrir la gamme des valeurs qu'il sera possible de rencontrer dans les échantillons. Puisque l'ICM traite normalement des échantillons de plasma humain, ils utilisent de l'hémoglobine humaine pour les aliquotes servant à la construction de la courbe standard. Ceci pourrait poser problème puisque, bien que similaires, les spectres d'absorbance des hémoglobines humaine et bovine ne sont pas les mêmes.

Observation #2 : L'agitation des tubes de dosage

Le volume total d'un échantillon suite à la réaction d'oxydation du TMB est d'environ douze millilitres (plasma + réactifs). De cette quantité, approximativement deux millilitres sont utilisés pour la lecture de D.O. Lors des dosages du huit septembre, nous nous sommes aperçus que le composé coloré vert avait tendance à se déposer dans le tube, laissant ainsi voir après seulement quelques minutes de repos, une nette différence de couleur entre le haut et le bas du tube de dosage. Donc, si le technicien omet d'agiter les tubes avant la lecture de D.O., la portion qu'il soutirera pour la D.O. (évidemment par le haut du tube) sera moins colorée que le reste de l'échantillon. Voici, à titre d'exemple, les quatre valeurs de D.O. obtenues pour un même échantillon à environ cinq minutes d'intervalle : 0.16, 0.18, 0.256, 0.275. Ceci correspond à des concentrations d'hémoglobine variant approximativement de 230 à 345 mg/litre. L'agitation des tubes semble toutefois corriger ce problème puisque les D.O. de deux autres tubes (portions soutirées à dix minutes d'intervalle) sont les suivantes :

Tableau V.1: D.O. après agitation (ICM).

Tube	Lecture 1	Lecture 2	Lecture 3
J	0.171	0.216	0.222
K	0.212	0.222	0.226

Observation #3 : La répétition des lectures

Selon la procédure qu'il m'a été donnée d'observer à l'ICM, seulement une lecture de D.O. est faite par tube de dosage. Il serait souhaitable d'en faire trois, puis de calculer une moyenne.

Observation #4 : Les manipulations

La méthode TMB requiert beaucoup de manipulations par le technicien (mesure et

ajout des réactifs, contrôle du temps de réaction, agitation des tubes, lectures avec le spectrophotomètre, génération d'une courbe standard, etc.). Ceci est susceptible d'engendrer des erreurs et des différences de résultats d'un technicien à l'autre.

Observation #5 : Les objectifs visés par l'ICM

Le dosage de l'hémoglobine plasmatique à l'ICM est utilisé surtout à des fins de détection plutôt que de quantification. Leur but est en effet uniquement de savoir si oui on non le sang d'un patient est hémolysé : si la valeur de l'hémoglobine plasmatique est inférieure à 400 mg/litre, c'est non; autrement, c'est oui. Il y a donc une différence d'objectifs entre nous et l'ICM puisque nous voulons mesurer précisément l'hémoglobine plasmatique et avoir confiance en nos résultats.

V.4 Méthodes de dosage alternatives

Comme suite à ma visite à l'ICM, j'ai entrepris une recherche visant à répertorier différentes méthodes de dosage de l'hémoglobine plasmatique. Mon but étant de trouver une procédure précise, simple, fiable et pouvant de préférence être utilisée par nous, à l'École. Un article récent de Malinauskas [61] évalue neuf méthodes de dosage d'hémoglobine plasmatique parmi la vingtaine utilisée pour mesurer le dommage causé par des dispositifs médicaux. Les méthodes sont évaluées pour leur précision, leur reproductibilité, leur sensibilité, leur facilité d'utilisation et pour leur robustesse (résultats non affectés par d'autres produits présents dans le plasma, notamment la bilirubine). Du plasma bovin a été utilisé pour les tests et les dosages ont été répétés souvent ($n > 13$) pour chacune des méthodes, ce qui nous permet d'avoir une certaine confiance dans les conclusions de l'étude.

V.4.1 Les « meilleures »

Malinauskas divise les méthodes de dosage en deux groupes distincts :

1. les méthodes optiques directes;
2. les méthodes avec ajout de réactifs.

L'étude fait ressortir trois méthodes comme étant les « meilleures ». Il s'agit des méthodes de Harboe, A' et Cripps. Les trois font partie du groupe des méthodes optiques directes et sont, par conséquent, beaucoup plus simples à utiliser que les méthodes du second groupe, dont fait partie la méthode TMB.

V.4.1.1 La méthode de Harboe

Les échantillons de plasma sont d'abord dilués dans une solution de carbonate de sodium (Na_2CO_3) afin d'en minimiser la turbidité, puis la D.O. est lue au spectrophotomètre. La méthode de Harboe possède un avantage certain par rapport aux deux autres puisqu'elle ne requiert pas la préparation d'une courbe standard : les lectures d'absorbance sont converties directement en concentrations d'hémoglobine. De plus, cette méthode est la plus sensible aux faibles quantités d'hémoglobine. Par contre, elle est sensible à la présence de grandes quantités de bilirubine plasmatique. La concentration normale de bilirubine dans le plasma de bovin est de l'ordre de 0.001-0.47 mg/litre et l'effet d'une si petite quantité sur la méthode de Harboe est négligeable. Il ne devrait donc pas y avoir de problèmes à utiliser cette méthode pour les tests *in vitro* (bien qu'il serait prudent de mesurer la concentration de bilirubine plasmatique dans un de nos échantillons de sang) mais ce n'est pas le cas pour les tests *in vivo*. Dans cette situation, la multiplication par un facteur dix de la concentration normale de bilirubine a été observée [68, 69].

V.4.1.2 Les méthodes A' et Cripps

Ces méthodes, contrairement à Harboe, ne sont pas affectées par la présence de bilirubine. Elles ont toutefois des défauts. Tout d'abord, elles requièrent la préparation d'une courbe standard, tel que mentionné précédemment. Ensuite, elles ne peuvent mesurer l'hémoglobine plasmatique que dans sa forme oxydée, soit l'oxyhémoglobine. Bien que l'hémoglobine se retrouve presque totalement dans sa forme oxydée dans du plasma frais, il se peut que l'oxyhémoglobine se dégrade en d'autres composés sous l'effet du temps. Cependant, une étude a démontré que la concentration d'oxyhémoglobine plasmatique conservée dans des tubes à température de la pièce pendant dix heures ne variait pas de façon significative [70].

V.4.2 La méthode TMB

Il faut d'abord mentionner que la méthode TMB décrite dans l'article de Malinauskas [61] diffère quelque peu de celle employée à l'ICM, mais le principe est le même. Les conclusions de l'article relatives à cette méthode sont de nature à nous faire douter de sa pertinence pour nos applications (elle s'est méritée le pire « score » parmi les neuf méthodes testées). Tout d'abord, il s'agit d'une méthode pas très sensible et qui est efficace seulement pour des concentrations d'hémoglobine variant de 50 à 500 mg/litre (ceci correspond à peu près à la gamme des valeurs observées jusqu'ici pour mes expériences). Pour des échantillons présentant des concentrations d'hémoglobine plus élevées, par exemple pour les tests faits avec la pompe, il faut diluer les échantillons de plasma pour en ramener la concentration d'hémoglobine à l'intérieur de la gamme mentionnée plus haut. Finalement, c'est une méthode complexe qui requiert beaucoup de manipulations (observation #4).

V.5 Conclusion

Je crois que nous devrions faire nos mesures d'hémoglobine plasmatique nous-mêmes. Ceci nous permettrait d'avoir un meilleur contrôle sur la procédure et d'éliminer les effets attribuables au manipulateur puisqu'une seule personne (moi) serait responsable des mesures. De plus, nous pourrions obtenir les résultats immédiatement à la fin des expériences plutôt que d'attendre des semaines. Quant au choix de la méthode, je suis encore à l'étape de la recherche mais il apparaît évident que la TMB est à rejeter. La méthode de Harboe pourrait faire l'affaire en raison de sa précision et de sa très grande simplicité : elle ne requiert en fait qu'un spectrophotomètre. J'ai entrepris des démarches afin de pouvoir utiliser un spectrophotomètre du département de génie chimique. Mon « agent » m'a laissé savoir que je pourrais m'en servir sans problème mais un peu de coordination avec l'étudiante qui s'en sert normalement serait nécessaire.

RÉFÉRENCES

[1] LEVERETT, L. B., HELLUMS, J. D., ALFREY, C. P. et LYNCH, E. C. (1972). Red blood cell damage by shear stress. *Biophys. J.*, 12(3), 257–273.

[2] Encyclopædia Britannica Inc. (1999-2000). *Human blood.* Document électronique à l'adresse 'www.britannica.com'.

[3] Office québécois de la langue française. (2004). *Grand dictionnaire terminologique.* Document électronique à l'adresse 'www.granddictionnaire.com'.

[4] EVANS, E. et FUNG, Y. (1972). Improved measurements of the erythrocyte geometry. *Microvasc. Res.*, 4, 335–347.

[5] RAND, R. (1964). Mechanical properties of the red cell membrane; ii.viscoelastic breakdown of the membrane. *Biophys. J.*, 4, 303–316.

[6] WILLIAMS, A. (1973). Viscoelasticity of the human erythrocyte membrane. *Biorheology*, 10, 313–319.

[7] BLACKSHEAR, P. L. et BLACKSHEAR, G. L. (1985). Mechanical hemolysis. Dans SKALAK, R. et CHIEN, S., éditeurs, *Handbook of bioengineering*, pages 15.1–15.19.

[8] REIMERS, R. C., SUTERA, S. P. et JOIST, J. H. (1984). Potentiation by red blood cells of shear-induced platelet aggregation: relative importance of chemical and physical mechanisms. *Blood*, 64(6), 1200–1206.

[9] BURGREEN, G. W., ANTAKI, J. F., WU, Z. et HOLMES, A. J. (2001). Computational fluid dynamics as a development tool for rotary blood pumps. *Artificial Organs*, 25(5), 336–340.

[10] SAYED, H., DACIE, J., HUNDLEY, D., LEWIS, S. et CLELAND, W. (1961). *Thorax*, 16, 356.

[11] MARSH, G. (1964). *Lancet*, 2, 986.

[12] NEVARIL, C. G., HELLUMS, J. D., ALFREY, C. et LYNCH, E. C. (1969). Physical effects in red blood cell trauma. *A.I.Ch.E. Journal*, 15(5), 707–711.

[13] COAKLEY, W. T., JAMES, C. J. et MACINTOSH, I. J. C. (1975). Haemolysis of human erythrocytes in dextran solutions during rapid flow in capillaries. *Biorheology*, 14, 91–97.

[14] BLUESTEIN, M. et MOCKROS, L. (1969). Hemolytic effects of energy dissipation in flowing blood. *Med. and Biol. Engng.*, 7, 1–16.

[15] GIERSIEPEN, M., WURZINGER, L. J., OPITZ, R. et REUL, H. (1990). Estimation of shear stress-related blood damage in heart valve prostheses–*in vitro* comparison of 25 aortic valves. *Int J Artif Organs*, 13(5), 300–306.

[16] WURZINGER, L., OPITZ, R. et ECKSTEIN, H. (1986). Mechanical blood trauma - an overview. *Angéiologie*, 38(3), 81–97.

[17] SUTERA, S. P. et MEHRJARDI, M. H. (1975). Deformation and fragmentation of human red blood cells in turbulent shear flow. *Biophys J.*, 15(1), 1–10.

[18] HELLUMS, J. D. et BROWN, C. H. (1977). Blood cell damage by mechanical forces. Dans HWANG, N. et NORMANN, N., éditeurs, *Cardiovascular flow dynamics and measurements*, pages 799–823.

[19] YELESWARAPU, K. K., ANTAKI, J. F., KAMENEVA, M. V. et RAJAGOPAL, K. R. (1995). A mathematical model for shear-induced hemolysis. *Artificial Organs*, 19(7), 576–582.

[20] BLUDSZUWEIT, C. (1995). Model for a general mechanical blood damage prediction. *Artificial Organs*, 19(7), 583–589.

[21] TANSLEY, G. D., MAZUMDAR, J., NOYE, B. J., CRAIG, I. H. et THALASSOUDIS, K. (1989). Assessment of haemolytic and thromboembolic potentials–from cfd studies of starr-edwards cardiac valve prostheses. *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.*, 12(3), 121–127.

[22] LACASSE, D., TURGEON, É. et PELLETIER, D. (2004). On the judicious use of the $k - \epsilon$ model, wall functions and adaptivity. *Int. J. Thermal Sciences*, 43, 925–938.

[23] PINOTTI, M. et ROSA, E. S. (1995). Computational prediction of hemolysis in a centrifugal ventricular assist device. *Artificial Organs*, 19(3), 267–273.

[24] DE WACHTER, D. et VERDONCK, P. (2002). Numerical calculation of hemolysis levels in peripheral hemodialysis canulas. *Artificial Organs*, 26(7), 576–582.

[25] YANO, T., SEKINE, K., MITOH, A., MITAMURA, Y., OKAMOTO, E., KIM, D.-W., NISHIMURA, I., MURABAYASHI, S. et YOZU, R. (2003). An esti-

mation method of hemolysis within an axial flow blood pump by computational fluid dynamics analysis. *Artificial Organs*, 27(10), 920–925.

[26] SONG, X., THROCKMORTON, A. L., WOOD, H. G., ANTAKI, J. F. et OLSEN, D. B. (2003). Computational fluid dynamics prediction of blood damage in a centrifugal pump. *Artificial Organs*, 27(10), 938–941.

[27] BLUDSZUWEIT, C. (1995). Three-dimensional numerical prediction of stress loading of blood particles in a centrifugal pump. *Artificial Organs*, 19(7), 590–596.

[28] APEL, J., PAUL, R., KLAUS, S., SIESS, T. et REUL, H. (2001). Assessment of hemolysis related quantities in a microaxial blood pump by computational fluid dynamics. *Artificial Organs*, 25(5), 341–347.

[29] TAMAGAWA, M. et MINAKAWA, S. (2003). Predictions of index of hemolysis in shear blood flow (effects of exposure time under shear stress on prediction accuracy). *JSME International J., Series C*, 46(2), 604–613.

[30] GARON, A. et FARINAS, M.-I. (2004). Fast 3d numerical approximation of hemolysis. *Artificial Organs*, 28(11). À paraître.

[31] BROOKS, A. N. et HUGHES, T. J. R. (1982). Streamline upwind / Petrov - Galerkin formulations for convection dominated flows with particular emphasis on the incompressible Navier-Stokes equations. *CMAME*, 32, 199–259.

[32] LACASSE, D., GARON, A. et PELLETIER, D. (2004). A note on the definition of element size in 2-d. *Communications in Numerical Methods in Engineering.* Soumis pour publication.

[33] TURGEON, E., PELLETIER, D. et IGNAT, L. (2000). Effects of adaptivity on finite element schemes for turbulent heat transfer and flow predictions. *Numerical Heat Transfer, Part A*, 38, 847–868.

[34] ZIENKIEWICZ, O. et ZHU, J. Z. (1992). The superconvergent patch recovery and *a posteriori* error estimates. part 1: The recovery technique. *Int. J. Num. Meth. Eng.*, 33, 1331–1364.

[35] ZIENKIEWICZ, O. et ZHU, J. Z. (1992). The superconvergent patch recovery and *a posteriori* error estimates. part 2: Error estimates and adaptivity. *Int. J. Num. Meth. Eng.*, 33, 1365–1382.

[36] CODINA, R. (1993). A discontinuity-capturing crosswind-dissipation for the finite element solution of the convection-diffusion equation. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 110, 325–342.

[37] FRANCA, L. P. et DUTRA DO CARMO, E. G. (1989). The galerkin gradient least-squares method. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 74, 41–54.

[38] REED, W., HILL, T., BRINKLEY, F. et LATHROP, K. (1973). *TRIPLET: A Two-Dimensional, Multigroup, Triangular Mesh, Planar Geometry, Explicit Transport Code.* Technical Report LA-5428-MS, Los Alamos Scintific Laboratory of the University of California, Los Alamos, NM.

[39] LESAINT, P. et RAVIART, P.-A. (1974). On a finite element method for solving the neutron transport equation. Dans *Mathematical aspects of finite elements in partial differential equations (Proc. Sympos., Math. Res. Center, Univ. Wisconsin, Madison, Wis., 1974)*, pages 89–123, New York. Academic Press. Publication No. 33.

[40] PIRONNEAU, O. (1982). On the transport-diffusion algorithm and its applications to the Navier-Stokes equations. *Numerische Mathematik*, 38, 309–332.

[41] CLÉMENT, P. (1975). Approximation by finite element functions using local regularization. *RAIRO Analyse numérique*, 9, 77–84.

[42] PELLETIER, D. (1999). Adaptive finite element computations of complex flows. *Int. J. Numer. Meth. Fluids*, 31, 189–202.

[43] PELLETIER, D., ZAKI, A. et FORTIN, A. (1994). Adaptive remeshing for hyperbolic transport problems. *Comp. Fluid Dyn.*, 3, 79–99.

[44] JOHNSON, C. et PITKÄRANTA, J. (1986). An analysis of the discontinuous galerkin method for a scalar hyperbolic equation. *Mathematics of Computation*, 46(173), 1–26.

[45] LACASSE, D. (2000). *Application d'une méthode d'éléments finis adaptative à des écoulements turbulents.* Mémoire de maîtrise, École Polytechnique de Montréal.

[46] UMEZU, M., FUJIMASU, H., YAMADA, T., FUJIMOTO, T., RANAWAKE, M., NOGAWA, A. et KIJIMA, T. (1995). Fluid dynamic investigation of me-

chanical blood hemolysis. Dans *5th International Symposium on Artificial Heart and Assist Devices*, Tokyo, Japan.

[47] ASTM F1841-97. (1997). *Standard Practice for Assessement of Hemolysis in Continuous Flow Blood Pumps.*

[48] CROUZEIX, M. et RAVIART, P. (1973). Conforming and non-conforming finite element methods for solving the stationary stokes equations. *RAIRO*, 3, 77–104.

[49] MILNOR, W. R. (1982). *Hemodynamics.* Williams & Wilkins, Baltimore.

[50] COONEY, D. O. (1976). *Biomedical Engineering Principles : An Introduction to Fluid, Heat, and Mass Transport Processes.* Biomedical Engineering and Instrumentation Series. Marcel Dekker inc.

[51] DE WACHTER, D., VERDONCK, P., DE VOS, J. et HOMBROUCKX, R. (1997). Blood trauma in plastic haemodialysis cannulae. *Int. J. Artif. Org.*, 20(7), 366–370.

[52] OFFEMAN, R. D. et WILLIAMS, M. C. (1979). Observations on shear-induced hemolysis. *Biomat. Med. Dev. Art. Org.*, 7(3), 393–420.

[53] YU, S. et ZHAO, J. (2000). A particle image velocimetry study on the pulsatile flow characteristics in straight tubes with an asymmetric bulge. *Proc. Instn. Mech. Engrs.*, 214, 655–671. Part C.

[54] DURST, F. et LOY, T. (1985). Investigations of laminar flow in a pipe with sudden contraction of cross sectional area. *Computers and Fluids*, 13(1), 15–36.

[55] BOWLEY, S. M. et MALINAUSKAS, R. A. (2003). Evaluation of parameters affecting bovine blood hemolysis testing. Dans *2003 Summer Bioengineering Conference*, Key Biscayne, FL.

[56] SKALAK, R. et CHIEN, S., éditeurs. (1987). *Handbook of Bioengineering*, chapitre 14. McGraw-Hill.

[57] FUNG, Y., PERRONE, N. et ANLIKER, M., éditeurs. (1972). *Biomechanics: It's Foundations and Objectives*, chapitre 4. Prentice-Hall.

[58] CHARM, S. et KURLAND, G. (1969). A comparison of couette, cone and plate and capillary tube viscometry for blood. *Bibl. anat.*, (10), 85–91.

[59] COKELET, G., MERRILL, E., GILLILAND, E. et SHIN, H. (1963). The rheology of human blood - measurement near and at zero shear rate. *Transactions of the Society of Rheology*, (VII), 303–317.

[60] CHIEN, S., USAMI, S., TAYLOR, H. M., LUNDBERG, J. L. et GREGERSEN, M. I. (1966). Effects of hematocrit and plasma proteins on human blood rheology at low shear rates. *J. Appl. Physiol.*, 21(1), 81–87.

[61] MALINAUSKAS, R. A. (1997). Plasma hemoglobin measurement techniques for the in vitro evaluation of blood damage caused by medical devices. *Artificial Organs*, 21(12), 1255–1267.

[62] FAIRBANKS, V. F., ZIESMER, S. C. et O'BRIEN, P. C. (1992). Methods for measuring plasma hemoglobin in micromolar concentration compared. *Clinical Chemistry*, 38(1), 132–140.

[63] HARBOE, M. (1959). A method for determination of hemoglobin in plasma by near-ultraviolet spectrophotometry. *Scandinav. J. Clin. Lab. Investigation*, 11, 66–70.

[64] Beckman Coulter inc. (2000). *Coulter STKS Analyzer with Reticulocyte Analysis, Reference Manual PN4237182C.*

[65] ROMERO, L., CHIUCHIARELLI, P. et DE FORTEZA, E. (2001). Evaluación del índice normalizado de hemólisis en dispositivos de asistencia circulatoria. Dans *Memorias II Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica*, La Habana, Cuba. Sociedad Cubana de Bioingeniería. articulo 00297.

[66] KLAUS, S., PAUL, R., MOTTAGHY, K., REUL, H. et GLASMACHER, B. (2001). Investigation of flow and material induced hemolysis with a couette type high shear system. *Mat.-wiss. u. Werkstofftech.*, 32, 922–925.

[67] BACON, C. et POUYET, J. (2000). *Mécanique des solides déformables.* HERMES Sciences Publications.

[68] SMITH, B. (1990). *Large animal internal medicine.* C.V. Mosby, St-Louis, MO.

[69] QIAN, K., WANG, S. et CHU, S. (1995). In vivo studies of pulsatile implantable impeller assist and total hearts. *Artif. Organs*, 19, 328–333.

[70] PORTER, G. (1962). Spectrophotometric method for quantitative plasma hemoglobin resulting from acute hemolysis. *J. Clin Lab Med*, 60, 339–48.