

Modélisation de la coagulation sanguine : propagation d'onde et application à des sujets cliniques

Nicolas Ratto, ICJ, École Centrale de Lyon

Directeurs : - Martine Marion

- Vitaly Volpert

Les dysfonctionnements de la coagulation sanguine sont l'une des causes majeures de mortalité dans les pays développés. Comprendre le fonctionnement de la coagulation est donc un enjeu crucial afin de connaître les risques de pathologies d'un individu et savoir lui appliquer un traitement. La coagulation est le résultat d'une cascade complexe de réactions chimiques ayant lieu dans le sang et se terminant par la production d'un caillot protégeant la blessure. Pour modéliser ce processus, il est courant d'utiliser des modèles de cinétique chimique auxquels des termes de mécanique des fluides, comme la convection, peuvent être ajoutés. Afin de calibrer ces modèles, des données expérimentales *in vitro* sont utilisées. Néanmoins, du fait de la grande complexité du processus et de la difficulté à faire des mesures, plusieurs modèles de coagulation existent, ayant chacun leurs spécificités.

L'objectif de cette thèse est de pouvoir, à partir des données expérimentales effectuées *in vitro*, parvenir à modéliser le phénomène de coagulation *in vivo*, en tenant compte notamment de l'écoulement sanguin et de la croissance du caillot. Tout d'abord, un modèle réduit de la coagulation sanguine est obtenu à partir d'un modèle complet de la coagulation en faisant des approximations justifiées biologiquement. Ce modèle est ensuite appliqué aux données expérimentales : les paramètres de celui-ci permettent de différencier les patients sains des patients malades (hémophilie, thrombose), ainsi que de mettre en place une méthode de dosage d'un traitement pour certaines pathologies.

Néanmoins, les données *in vitro* ne tiennent pas compte des effets spatiaux et de l'écoulement sanguin sur la coagulation. Afin de prendre en compte la présence d'un fluide, le processus de coagulation peut être modélisé par des systèmes de réaction-diffusion (avec éventuellement un terme de convection). Biologiquement, il a été observé que la coagulation s'effectue sous forme d'onde, et dans cette thèse, des questions liées à l'existence et l'initiation d'une onde sont traitées. Pour un système de réaction-diffusion modélisant la coagulation, il est montré que le système stationnaire associé possède des solutions positives disparaissant à l'infini, dites pulses, si, et seulement si, des solutions sous forme d'onde à vitesse positive existent. La démonstration de ce résultat s'appuie sur la méthode de Leray-Schauder, la conservation du degré topologique pour des problèmes elliptiques en domaines non bornés et des estimations *a priori* dans des espaces de Hölder à poids. La vitesse de l'onde correspond à la vitesse de propagation des facteurs chimiques produisant le caillot. Ainsi, l'existence de pulses donne les conditions de croissance du caillot, et détermine la quantité nécessaire de facteurs chimiques permettant l'initiation de l'onde de coagulation.

Ce résultat est ensuite étendu en prenant en compte un écoulement qui a pour effet d'éliminer les facteurs de coagulation ralentissant ainsi la vitesse de croissance du caillot. Le modèle réduit est couplé avec un terme de croissance du caillot et des équations de Navier-Stokes afin de rendre compte de la globalité du phénomène de coagulation. Cela permet de mettre en évidence la taille finale du caillot

et son impact sur l'écoulement sanguin pour les différentes pathologies (hémophilie, thrombose). Ainsi, à partir des données expérimentales *in vitro*, il est possible de reproduire par la modélisation le phénomène de coagulation *in vivo* tout en distinguant les individus sains et malades et permettant ainsi de prévoir les résultats obtenus par différents traitements.

Mots clefs : coagulation sanguine, modélisation mathématique, modèle réduit, systèmes de réaction-diffusion, méthode de Leray-Schauder, existence de pulses, équations de Navier-Stokes.

Modeling of the blood coagulation: wave propagation and application to clinical subjects

Blood coagulation dysfunction is one of the main causes of mortality and morbidity in developed countries. Understanding the coagulation process is crucial to treat blood coagulation disorders. Blood coagulation represents a complex cascade of chemical reactions leading to fibrin clot formation protecting the wound. To model this process, chemical kinetics models and more complete models describing blood coagulation in flow are considered. In order to calibrate these models, experimental *in vitro* data are used. However, due to the great complexity of the process and large parameter variation, different coagulation models exist.

The aim of this thesis is to model the phenomenon of blood coagulation *in vivo* using the data from *in vitro* experiments and taking into account blood flow and clot growth. First, a reduced model of blood coagulation is obtained from a more detailed coagulation model by making biologically justified approximations. This model is used for parameter identification from the experimental data. Furthermore, it allows the differentiation of healthy subjects from patients with different blood disorders (hemophilia, thrombosis) and the determination of the dosage of antithrombotic treatment.

Chemical kinetic models of blood coagulation do not take into account spatial aspects and the influence of blood flow. It is known that clot growth in a quiescent medium can be described as a reaction-diffusion wave. In this thesis, the existence and initiation of coagulation waves are studied. For a reaction-diffusion system of equations modeling blood coagulation, it is shown that there exists a positive stationary solution vanishing at infinity, called pulse solution, if and only if the reaction-diffusion wave of blood coagulation has a positive speed. The proof of this result is based on the Leray-Schauder method based on the topological degree for elliptic problems in unbounded domains and a priori estimates of solutions in some weighted Hölder spaces. The speed of the wave corresponds to the speed of clot growth. Thus, pulse existence determines the conditions of clot growth and necessary amount of blood factors enabling the initiation of the coagulation wave.

Clot growth is influenced by blood flow eliminating blood factors produced at the coagulation site, hence, slowing the clot growth rate. In order to study clot growth in flow, the reaction-diffusion system of equations for the concentrations of blood factors is considered together with the Navier-Stokes equations. Numerical simulations allow the determination of the final clot size and the impact of blood flow on various pathologies (hemophilia, thrombosis).

Thus, starting from *in vitro* experimental data through parameter identification for individual patients, mathematical modelling of blood coagulation in flow is used to describe clot growth in healthy and pathological situations and to determine the dosage of antithrombotic treatment.

Key words: blood coagulation, mathematical modeling, reduced model, reaction-diffusion systems, Leray-Schauder method, existence of pulses, Navier-Stokes equations.