



**HAL**  
open science

# Simulations numériques du transport et du mélange de mucus bronchique par battement ciliaire métachronal

Sylvain Chateau

► **To cite this version:**

Sylvain Chateau. Simulations numériques du transport et du mélange de mucus bronchique par battement ciliaire métachronal. Mécanique des fluides [physics.class-ph]. ED 353 Sciences pour l'ingénieur : Mécanique, Physique, Micro et Nanoélectronique; Université de Sherbrooke, 2018. Français. NNT : . tel-01948125

**HAL Id: tel-01948125**

**<https://theses.hal.science/tel-01948125>**

Submitted on 7 Dec 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Aix Marseille Université  
École Doctorale 353  
UFR Sciences  
Laboratoire de Mécanique, Modélisation  
et Procédés Propres (M2P2)

Université de Sherbrooke  
Faculté de génie  
Département de génie mécanique

# Simulations numériques du transport et du mélange de mucus bronchique par battement ciliaire métachronal

Thèse en cotutelle présentée pour obtenir le grade de:

Docteur d'Aix-Marseille Université

Discipline : Sciences pour l'ingénieur  
Spécialité : Mécanique et Physique des Fluides

et de

Docteur de l'Université de Sherbrooke

Spécialité : génie mécanique

Sylvain CHATEAU

Marseille France

19 Novembre 2018



# MEMBRES DU JURY

Umberto D'ORTONA	Aix-Marseille Université	Co-Directeur
Julien FAVIER	Aix-Marseille Université	Directeur
Sébastien PONCET	Université de Sherbrooke	Directeur
Franck NICOUD	Université de Montpellier	Rapporteur
Philippe PONCET	Université de Pau & Pays Adour	Rapporteur
Benjamin MAUROY	Université de Nice	Examineur
Stéphane MOREAU	Université de Sherbrooke	Examineur
Annie VIALLAT	Aix-Marseille Université	Examinatrice



# RÉSUMÉ

La clairance mucociliaire est un processus physico-chimique qui sert à transporter et éliminer le mucus bronchique. Pour cela, des milliards d'appendices de taille micrométrique, que l'on nomme *cils*, recouvrent l'épithélium respiratoire. Ces cils propulsent le mucus en suivant un motif périodique comprenant une phase de poussée rapide où leur pointe peut pénétrer dans le mucus, et une phase de récupération lente lors de laquelle ils sont totalement immergés dans le fluide périciliaire. Un dysfonctionnement de ce processus peut engendrer de nombreuses pathologies respiratoires.

Il a été observé que les cils ne battent pas aléatoirement, mais synchronisent leurs battements avec leurs voisins, formant des *ondes métachronales*. Toutefois, du fait de la difficulté des observations expérimentales, les propriétés de ces ondes restent mal connues. Dans cette thèse, nous utilisons la simulation numérique afin de reproduire un épithélium bronchique modèle et étudier l'émergence, ainsi que les capacités de transport et de mélange, de ces ondes.

Dans un premier temps, nous considérons des tapis de cils battant initialement avec un déphasage aléatoire. Nous observons qu'une rétroaction purement hydrodynamique de la part des fluides sur les cils permet la synchronisation de ces derniers, et amène à l'émergence d'ondes métachronales antiplectiques, symplectiques, ou synchrones.

Dans un second temps, nous analysons les capacités de transport et de mélange de ces trois types d'ondes. Les ondes antiplectiques se révèlent être les plus efficaces pour transporter et mélanger les fluides, et les plus avantageuses d'un point de vue énergétique. Pour les trois types de coordination ciliaire, le mélange est chaotique. Il est important près de la région ciliée, et faible dans les régions éloignées.

Par la suite, nous expliquons la meilleure efficacité des ondes antiplectiques sur les ondes synchrones et symplectiques par un phénomène d'aspiration-soufflage qui se produit au niveau de l'interface entre le mucus et le fluide périciliaire. Ce mécanisme permet à la pointe des cils battant en organisation antiplectique de pénétrer plus profondément dans le mucus durant la phase de poussée, et d'en être plus éloignées lors de la phase de récupération. La compétition entre ce phénomène et l'effet de lubrification du mucus grâce au fluide périciliaire est aussi étudiée aux travers de différents paramètres.

Puis, nous finissons par étudier les effets de l'asymétrie temporelle dans le battement des cils. Nous trouvons qu'une phase de poussée occupant environ 30% de la période de battement, comme ce qui est observé dans la nature, correspond à un optimum énergétique dans le cas des ondes antiplectiques.

Enfin, nous concluons sur les résultats de cette thèse, et discutons des perspectives d'études offertes.

**Mots-clés :** Méthode de Boltzmann sur réseau, Frontières Immergées, Cils, Mucus, Clairance mucociliaire, Ondes métachronales, Écoulement à faible nombre de Reynolds



# ABSTRACT

## Numerical simulations of the transport and mixing of bronchial mucus by metachronal cilia waves

The mucociliary clearance is a physico-chemical process whose aim is to transport and eliminate bronchial mucus. To achieve this, billions of micro-sized appendices, called *cilia*, cover the respiratory tracts. The cilia propel the mucus by following a periodical pattern, which includes a stroke phase where the cilia tip can enter the mucus layer, and a recovery phase where the cilia are completely immersed in the periciliary liquid. A dysfunction of this process can cause several respiratory diseases.

It has been observed that cilia do not beat randomly, but instead synchronize their beatings accordingly to their neighbours, which results in the so-called *metachronal waves*. However, since experimental observations are extremely difficult to perform, the properties of these waves remain poorly understood. In this thesis, we use numerical simulations in order to reproduce a model bronchial epithelium and study the emergence, as well as the transport and mixing capacities, of these waves.

In a first time, we consider carpets of cilia with a random phase lag between them. We observe that a purely hydrodynamical feedback from the fluids onto the cilia leads to ciliary synchronization, forming either antiplectic, symplectic, or synchronous waves.

In a second time, we analyze the transport and mixing capacities of these three kinds of wave. The antiplectic waves are found to be the best for displacing and mixing fluids, and the more efficient from an energetical perspective. For the three kinds of ciliary coordination, the mixing is found to be chaotic. It is strong near the ciliated area, and weak in the regions far away.

Then, we explain the better efficiency of the antiplectic metachronal waves over the synchronous and symplectic ones by a blowing-suction mechanism which occurs at the interface between the mucus and the periciliary liquid. This mechanism allows the tips of cilia beating in an antiplectic manner to better enter the mucus phase during the stroke phase, and to be more immersed in the periciliary liquid during the recovery phase. The competition between this phenomenon and the lubrication of the mucus due to the periciliary layer is also studied by varying several parameters.

After that, the effects of the temporal asymmetry present in the beating pattern of the cilia are studied. We find that a stroke phase which lasts 30 % of the total beating period, as observed in nature, leads to an energetical optimum in the case of antiplectic metachrony.

Finally, we conclude on the work done during this thesis, and discuss the potential perspectives.

**Keywords:** Lattice Boltzmann method, Immersed Boundary, Cilia, Mucus, Mucociliary clearance, Metachronal waves, Low-Reynolds number flow



*Je dédie cette thèse à mes parents, à mes frères, à ma sœur, et à Rena.*



# REMERCIEMENTS

Mes tout premiers remerciements vont à mes directeurs de thèse : M. Julien Favier, Maître de Conférences à Aix-Marseille Université, M. Umberto D'Ortona, Chargé de recherche au laboratoire M2P2, et M. Sébastien Poncet, Professeur associé à l'Université de Sherbrooke. Toujours disponibles, j'ai non seulement pu profiter tout au long de ces années de thèse de leur grande expertise scientifique, mais également de leur bonne humeur, de leurs encouragements, ainsi que de leur insatiable curiosité. Ce travail n'aurait pas été le même sans les qualités intellectuelles et humaines dont ils ont fait montre.

Je remercie M. Phillippe Poncet, Professeur à l'Université de Pau & des Pays de l'Adour, ainsi que M. Frank Nicoud, Professeur à l'Université de Montpellier, d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce manuscrit. Je remercie de même M. Stéphane Moreau, Professeur à l'Université de Sherbrooke et rapporteur principal pour l'UdeS, de l'intérêt porté à mes travaux depuis l'examen pré-doctoral jusqu'à ma soutenance. J'associe à ces remerciements Mme Annie Viallat, Directrice de recherche au CINAM, ainsi que M. Benjamin Mauroy, Maître de Conférences à l'Université de Nice, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'examiner mes travaux.

Mon travail ayant été principalement numérique, je remercie chaleureusement Mme Dominique Fougère, anciennement Ingénieur de recherche AMU, et M. Michel Pognant, Ingénieur d'étude AMU, pour le soutien informatique qu'ils m'ont fourni.

Je tiens également à remercier mon ancienne directrice de Master, Mme Pascale Aussillous, Maîtresse de Conférences à l'AMU, grâce à qui j'ai découvert le monde académique.

Les deux années passées au M2P2 m'auront permis de faire de très belles rencontres, et je tiens à remercier l'ensemble du personnel pour leur accueil chaleureux et amical. En particulier, merci à Juan, Eddy, Thomas, Rachael, Jinming, Roza, Pavan, Carlos, Sylvia, Rouae, Ahmed, David, Jérémy, Benjamin, Boris, Jiupeng, Tayyab, Nicolas, Adithya, Alex, Raffaele, Simon et Nelson pour tout les bons moments passés ensemble. J'ai aussi une pensée très forte pour tout les amis du Québec grâce à qui j'ai passé une année chaleureuse malgré la neige et le froid : merci à Ibaï, Maude, Aurélien, Chao, Michael, Dipali, Justine, Dominique, Prateek, Farnaz, Sergio, Manqi, Yu, Hao, Maël, et Philippe.

J'ai eu la chance de régulièrement pouvoir m'évader de la thèse pour aller grimper : merci à Alex, Clément, Norman, Guillaume, Aymeric, Lina, Jacques, les Thibauts, et Magalie.

Merci à Nathalie pour sa gentillesse et ses encouragements pour la suite.

Mes derniers remerciements vont à ma famille. Je remercie mes parents, Rémy et Anne-Marie Chateau, qui m'ont toujours soutenu et encouragé, et sans qui je n'aurais jamais pu faire d'aussi longues études. Je remercie aussi mon frère, Kévin, qui a toujours été présent pour moi lorsque j'avais besoin de parler, que ce soit de ma thèse ou d'autres choses. Enfin, je remercie Rena pour m'avoir supporté et soutenu au quotidien pendant ces trois années, malgré tout les hauts et les bas de la thèse, et d'être encore là avec moi aujourd'hui.



# TABLE DES MATIÈRES

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>1</b>
1.1	Simuler le système respiratoire – un défi numérique . . . . .	1
1.2	Universalité de la propulsion ciliaire . . . . .	3
1.3	Problématique et objectif de la thèse . . . . .	5
1.4	Organisation générale du manuscrit . . . . .	7
<b>2</b>	<b>État de l’Art</b>	<b>11</b>
2.1	Description du système biologique . . . . .	11
2.1.1	Structure et fonction du système respiratoire . . . . .	12
2.1.2	La clairance mucociliaire . . . . .	17
2.1.3	Maladies liées à la clairance mucociliaire . . . . .	24
2.2	Physique des écoulements rampants . . . . .	29
2.2.1	L’équation de Stokes . . . . .	29
2.2.2	The Scallop Theorem . . . . .	31
2.2.3	Briser la symétrie . . . . .	32
2.3	Revue des méthodes numériques . . . . .	38
2.3.1	Modéliser les forces par des singularités . . . . .	38
2.3.2	Les principaux modèles engendrés par les stokeslets . . . . .	42
2.3.3	Les modèles sans stokeslets . . . . .	53
2.3.4	Bilan des approches présentées . . . . .	65
2.3.5	La méthode de Boltzmann sur réseau . . . . .	65
2.3.6	Synthèse des principaux résultats . . . . .	75
<b>3</b>	<b>Solveur LBM-IB</b>	<b>77</b>
3.1	LBM multi-composants . . . . .	77
3.2	La méthode des frontières immergées . . . . .	78
3.2.1	L’étape d’interpolation . . . . .	80
3.2.2	L’étape de spreading . . . . .	81
3.3	Modélisation numérique de la clairance mucociliaire . . . . .	82
3.3.1	Hypothèses simplificatrices . . . . .	82
3.3.2	Paramètres impactant la clairance mucociliaire . . . . .	83
3.3.3	Modélisation géométrique et motif de battement . . . . .	84
<b>4</b>	<b>Émergence d’ondes métachronales</b>	<b>87</b>
4.1	Loi de rétroaction fluide . . . . .	87
4.2	Émergence . . . . .	89
4.3	Conclusion . . . . .	93
<b>5</b>	<b>Étude du transport</b>	<b>95</b>
5.1	Géométrie considérée . . . . .	96
5.2	Description de l’écoulement . . . . .	97

5.3	Étude des zones de transports . . . . .	97
5.4	Efficacité de poussée directionnelle . . . . .	102
5.5	Comparaison de l'efficacité hydrodynamique . . . . .	107
5.6	Coût énergétique des ondes métachronales . . . . .	109
5.7	Ratio de déplacement . . . . .	112
5.8	Étirement induit par les cils . . . . .	113
5.9	Quantification des effets inertiels . . . . .	114
5.10	Conclusion . . . . .	116
<b>6</b>	<b>Analyse des propriétés de mélange</b>	<b>119</b>
6.1	Géométrie considérée . . . . .	120
6.2	Couplage transport-mélange . . . . .	121
6.3	Mélange global . . . . .	121
6.4	Mélange local . . . . .	128
6.5	Temps caractéristiques advectif et diffusif . . . . .	132
6.6	Conclusion . . . . .	135
<b>7</b>	<b>Étude du déplacement de l'interface PCL-mucus</b>	<b>137</b>
7.1	Géométrie considérée . . . . .	137
7.2	Identification du mécanisme physique . . . . .	139
7.3	Principaux paramètres agissant sur le déplacement de l'interface . . . . .	142
7.4	Compétition entre les effets de lubrification et d'aspiration – soufflage . . . . .	147
7.5	Influence de l'orientation du plan de battement sur le mécanisme d'aspiration – soufflage de l'interface PCL-mucus . . . . .	155
7.6	Conclusion . . . . .	158
<b>8</b>	<b>Impact de l'asymétrie temporelle du battement sur le transport muco-ciliaire</b>	<b>161</b>
8.1	Influence du décalage de phase . . . . .	162
8.2	Évolution de l'optimum énergétique en fonction de l'aspiration/soufflage de l'interface PCL-mucus . . . . .	166
8.2.1	Évolution de l'optimum énergétique avec l'espacement inter-cils $\mathbf{b/L}$	167
8.2.2	Évolution de l'optimum énergétique avec la hauteur de PCL $\mathbf{h/L}$	171
8.2.3	Évolution de l'optimum énergétique avec le ratio de viscosité $\mathbf{r}_\nu$	174
8.3	Conclusion . . . . .	176
<b>9</b>	<b>Travaux en cours</b>	<b>179</b>
9.1	Cartographie de l'émergence d'ondes . . . . .	179
9.2	Rétroaction angulaire . . . . .	181
9.2.1	Observations expérimentales . . . . .	181
9.2.2	Loi de rétroaction angulaire . . . . .	183
9.2.3	Géométrie considérée . . . . .	184
9.2.4	Synchronisation angulaire . . . . .	184
9.2.5	Influence de la densité . . . . .	189
9.2.6	Influence du moment seuil et du coefficient de résistance à la rotation	190

---

TABLE DES MATIÈRES	xiii
9.2.7 Conclusion . . . . .	190
<b>Conclusion française</b>	<b>193</b>
<b>English conclusion</b>	<b>199</b>
<b>Contribution scientifique</b>	<b>205</b>
<b>LISTE DES RÉFÉRENCES</b>	<b>207</b>

---



# LISTE DES FIGURES

1.1	Différence de battement entre un flagelle et un cil . . . . .	4
1.2	Exemples de propulsion par cils/flagelles . . . . .	5
2.1	Vue schématique du système respiratoire . . . . .	13
2.2	Présentation de la structure d'un acinus . . . . .	14
2.3	Modèle idéalisé des voies respiratoires . . . . .	16
2.4	Vue schématique de l'épithélium respiratoire . . . . .	17
2.5	Structure interne d'un cil . . . . .	20
2.6	Micrographe électronique de la section transverse d'un cil montrant les 9+2 microtubules et leur structure interne . . . . .	21
2.7	Différente sorte de coordination métachronales . . . . .	23
2.8	Onde métachronale symplectique chez <i>Opalina</i> . . . . .	24
2.9	Bronches chez une personne asthmatique . . . . .	25
2.10	Différence entre des bronches normales et des bronches de personnes at- teintes de mucoviscidose . . . . .	27
2.11	Différence entre des bronches normales et des bronches de personnes at- teintes de BPCO . . . . .	28
2.12	Illustration du théorème de la Coquille . . . . .	33
2.13	Séquence de battement du nageur à trois bras optimisé . . . . .	35
2.14	Vue schématique d'un corps mince de rayon $a$ . . . . .	40
2.15	Propulsion par flagelle suivant un mouvement ondulatoire . . . . .	42
2.16	Singularités avec leur images miroirs . . . . .	43
2.17	Variations du motif elliptical de la pointe d'un cil avec les paramètres $K$ et $\theta$ . . . . .	44
2.18	Motifs de battement optimal 2D pour $Sp = 2$ et $Sp = 4$ . . . . .	49
2.19	La LBM est une approche mésoscopique . . . . .	67
2.20	Illustration du processus de streaming sur un lattice D2Q9 . . . . .	68
2.21	Arrangement discret des vitesses sur une cellule lattice . . . . .	69
2.22	Condition aux limites périodique en LBM . . . . .	72
2.23	Illustration du Half-way Bounce-Back . . . . .	73
3.1	Frontière solide immergée dans un fluide . . . . .	79
3.2	Comparaison entre un cas triphasique et un cas diphasique . . . . .	83
3.3	Vue du domaine de calcul . . . . .	86
4.1	Vue schématique d'un cil avec les forces qu'il applique sur le fluide . . . . .	90
4.2	Onde métachronale symplectique émergeant d'un état initial aléatoire des cils . . . . .	91
4.3	Onde antiplectique émergeant d'un état initial aléatoire des cils . . . . .	92
5.1	Différentes sortes de mouvement collectifs pour les cils . . . . .	98
5.2	Déplacement moyen normalisé dans la direction $x$ en fonction de $z/L$ . . . . .	99
5.3	Taux d'étirement et sa direction . . . . .	101

5.4	Efficacité de poussée directionnelle $\epsilon_{PN}$ sur un cycle de battement . . . . .	103
5.5	Photos successives de la vitesse fluide prises à 8 instants pendant le cycle de battement d'un cil . . . . .	104
5.6	Efficacité de poussée directionnelle moyenne $\langle \epsilon_{PN} \rangle$ sur un cycle de battement . . . . .	105
5.7	Débit volumétrique normalisé $Q_v$ en fonction du temps sur un cycle de battement des cils . . . . .	107
5.8	Volume total adimensionné de fluide déplacé par un tapis de cils . . . . .	108
5.9	Puissance dépensée par le système . . . . .	110
5.10	Comparaison de l'écoulement généré par une onde métachronale antiplectique et une onde métachronale symplectique pour un espacement inter-cils $a/L = 1.67$ . . . . .	111
5.11	Ratio de déplacement $\eta$ en fonction du décalage de phase $\Delta\Phi$ . . . . .	113
5.12	Taux d'étirement moyen dans les zones de transport et de mélange . . . . .	114
5.13	Volume total de fluide déplacé pour $Re = 0.02$ , $Re = 1$ , et $Re = 20$ . . . . .	115
6.1	Vue schématique du domaine choisi pour étudier le mélange . . . . .	120
6.2	Champ moyen de déplacement fluide normalisé dans la direction $x$ en fonction de $z/L$ . . . . .	122
6.3	Vue 2D du domaine rempli avec les 3 populations de traceurs pour $Re = 5 \cdot 10^{-2}$	123
6.4	Vue 3D du domaine rempli avec les 3 populations de traceurs pour $Re = 5 \cdot 10^{-2}$	124
6.5	Nombre de mélange $m/m_0$ en fonction du nombre de cycles de battement pour $Re = 2 \cdot 10^{-2}$ . . . . .	124
6.6	Logarithme du nombre de mélange, $\ln(m/m_0)$ . . . . .	125
6.7	Taux de mélange $\beta$ pour différents nombres de Reynolds . . . . .	127
6.8	Résultats obtenus pour la position A et $Re = 5 \cdot 10^{-2}$ . . . . .	129
6.9	Résultats obtenus pour la position B et $Re = 5 \cdot 10^{-2}$ . . . . .	130
6.10	Résultats obtenus pour la position C et $Re = 5 \cdot 10^{-2}$ . . . . .	131
6.11	Exposant de Lyapunov $\gamma$ en fonction du décalage de phase . . . . .	131
6.12	Fréquence de battement des cils $\omega/2\pi$ en fonction du coefficient de diffusion moléculaire $D$ . . . . .	133
7.1	Vue schématique du domaine. La PCL est en bleu, et le mucus en rouge. . . . .	138
7.2	Aspiration – soufflage de l'interface PCL-mucus – vecteurs vitesses . . . . .	140
7.3	Aspiration – soufflage de l'interface PCL-mucus – lignes de courants . . . . .	143
7.4	Vitesse moyenne normalisée $U^*$ en fonction de l'espacement inter-cils $b/L$ . . . . .	144
7.5	Vitesse moyenne normalisée $U^*$ en fonction de l'épaisseur de PCL $h/L$ . . . . .	145
7.6	Vitesse moyenne normalisée $U^*$ en fonction du rapport de viscosité $r_\nu$ . . . . .	146
7.7	Vitesse adimensionnée $\tilde{U}$ en fonction de l'espacement $b/L$ entre colonnes de cils dans la direction $y$ pour un rapport de viscosité $r_\nu = 10$ . . . . .	148
7.8	Vitesse moyenne $U_{synchron}^{av}$ générée par des cils synchrones, pour plusieurs rapports de viscosité, en fonction de l'espacement $b/L$ entre colonnes de cils dans la direction $y$ . . . . .	149
7.9	Compétition entre l'effet de lubrification et le mécanisme d'aspiration – soufflage de l'interface pour $r_\nu = 10$ . . . . .	150

7.10	Compétition entre l'effet de lubrification et le mécanisme d'aspiration – soufflage de l'interface pour $r_\nu = 20$ . . . . .	152
7.11	Compétition entre l'effet de lubrification et le mécanisme d'aspiration – soufflage de l'interface pour $r_\nu = 2$ . . . . .	153
7.12	Vitesse moyenne adimensionnée $U^* = U^{av}/U_{max}$ en fonction de l'angle maximal $\theta_m$ . . . . .	156
7.13	Visualisation de l'effet d'aspiration – soufflage pour des cils battant en organisation métachronale antiplectique avec $\Delta\Phi = \pi/4$ , $a/L = 1.44$ , $b/L = 0.18$ , $h/L = 0.91$ , et $r_\nu = 10$ . . . . .	157
7.14	Puissance moyenne adimensionnée $P^* = P/P_{\theta_0}$ et ratio énergétique $U^*/P^*$ en fonction de l'angle maximal $\theta_m$ . . . . .	158
8.1	Vitesse moyenne $U^{av}$ en fonction de $T_{stroke}/T_{osc}$ . . . . .	163
8.2	Puissance adimensionnée $P^*$ en fonction de $T_{stroke}/T_{osc}$ . . . . .	164
8.3	$U^{av}/P^*$ en fonction de $T_{stroke}/T_{osc}$ . . . . .	165
8.4	Vitesse $U^{av}$ et ratio énergétique $U^{av}/P^*$ en fonction de $T_{stroke}/T_{osc}$ . . . . .	166
8.5	Influence de l'espacement inter-cils $b/L$ sur l'évolution de la vitesse moyenne $U^{av}$ , de la puissance adimensionnée $P^*$ , et du ratio énergétique $U^{av}/P^*$ . . . . .	168
8.6	Ratio énergétique $U^{av}/P^*$ en fonction de $T_{stroke}/T_{osc}$ pour trois espacements inter-cils $b/L$ pour l'onde antiplectique $\Delta\Phi = \pi/4$ et l'onde symplectique $\Delta\Phi = -\pi/4$ . . . . .	170
8.7	Influence de la hauteur de PCL $h/L$ sur la vitesse moyenne $U^{av}$ , et sur le ratio énergétique $U^{av}/P^*$ . . . . .	172
8.8	Ratio énergétique $U^{av}/P^*$ en fonction de $T_{stroke}/T_{osc}$ (en %) pour différentes hauteurs de PCL . . . . .	173
8.9	Valeur des optima du ratio énergétique $U^{av}/P^*$ en fonction de $h/L$ pour les trois types de coordination ciliaire . . . . .	174
8.10	Influence du ratio de viscosité $r_\nu$ sur l'évolution de la vitesse moyenne $U^{av}$ et du ratio énergétique $U^{av}/P^*$ . . . . .	175
9.1	Cartographie de l'émergence d'ondes métachronales . . . . .	180
9.2	Épithélium respiratoire reconstitué . . . . .	181
9.3	Recirculation globale du mucus due au mouvement ciliaire . . . . .	182
9.4	Cellules de recirculation . . . . .	182
9.5	Synchronisation angulaire des battements de cils battant initialement avec des déphasages et des directions aléatoires . . . . .	185
9.6	Vues en coupe de l'amplitude et de la direction de la vitesse fluide générée par la synchronisation angulaire de cils battant initialement aléatoirement . . . . .	188
9.7	Influence de la densité ciliaire sur l'organisation angulaire des cils . . . . .	189
9.8	Influence de la valeur seuil $M_0$ de mise en rotation des cils et du paramètre de résistance à la rotation $\lambda_f$ sur l'organisation angulaire . . . . .	191



# LISTE DES TABLEAUX

2.1	Comparaison des différents modèles pour l'étude de la clairance mucociliaire	66
3.1	Algorithme LBM-IB développé par Li <i>et al.</i> [139] . . . . .	82



# CHAPITRE 1

## Introduction

### Sommaire du chapitre

---

1.1	Simuler le système respiratoire – un défi numérique . . . . .	1
1.2	Universalité de la propulsion ciliaire . . . . .	3
1.3	Problématique et objectif de la thèse . . . . .	5
1.4	Organisation générale du manuscrit . . . . .	7

---

### 1.1 Simuler le système respiratoire – un défi numérique

Le système respiratoire est l'appareil nous permettant d'approvisionner notre corps en oxygène. Néanmoins, de nombreux problèmes peuvent en affecter le bon fonctionnement. Ceux-ci peuvent avoir des origines génétiques, infectieuses, environnementales, ou bien encore accidentelles. De par la complexité de cet organe, il est nécessaire de faire intervenir différentes spécialités pour son étude (médecine, biologie, chimie, physique, etc.), chacune utilisant ses propres outils et/ou méthodes. Il est ainsi possible aujourd'hui d'utiliser un large éventail de solutions techniques afin de mieux caractériser le fonctionnement de notre appareil respiratoire.

D'un point de vue médical, il y a un besoin urgent de pouvoir simuler l'appareil respiratoire afin de mieux comprendre et traiter des maladies respiratoires telles l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), ou bien la mucoviscidose. En effet, ces maladies ont un coût humain extrêmement élevé. Ainsi, l'asthme affecte environ 5% de la population mondiale et cause 1 mort sur 250 dans le monde [51]. Si l'on regarde les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), ce chiffre ne cesse d'augmenter. Ainsi, 183 millions de personnes étaient atteintes d'asthme dans le monde dans les années 1990, contre 255 millions en 2018, ce qui représente une augmentation de presque 40% de personnes atteintes en moins de 30 ans. Bien qu'une partie de ce chiffre soit due à l'augmentation de la population mondiale, cela est majoritairement dû à la détérioration de la qualité de l'air du fait de la pollution atmosphérique. Selon l'OMS, la BPCO concerne

environ 64 millions de personnes dans le monde, et en tue près de 3 millions par an. Il a notamment été prédit que cette affection, principalement due au tabagisme, deviendra la troisième cause de décès à l'échelle mondiale d'ici 2030. Aux USA, cette maladie est d'ores et déjà la troisième cause de mortalité [80]. En ce qui concerne la mucoviscidose, cette maladie affecte environ 70000 personnes de par le monde (30000 aux USA, 6000 en France, en majorité de descendance caucasienne [93]), et le taux de mortalité annuel est d'environ 1 à 2%. L'espérance de vie d'une personne atteinte de mucoviscidose est estimée à environ 37 ans.

En des termes purement financiers, ces maladies ont aussi un coût sur la société qui ne peut être négligé. Ainsi, en Europe seulement, le coût de l'asthme est estimé à plus de 19.3 milliards d'euros pour les malades situés dans la tranche d'âge 15–64 ans [1]. Le coût annuel de la BPCO aux USA est pour sa part estimé à plus de 50 milliards de \$US [80], tandis que les soins liés au traitement de la mucoviscidose sont estimés à 306332 \$US par personne atteinte [224].

Afin d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes, et dans une moindre mesure réduire les coûts financiers de ces maladies, une meilleure compréhension de ces pathologies est nécessaire. Néanmoins, les observations *in-vivo* requises sont extrêmement difficiles à réaliser, tant d'un point de vue technique qu'éthique. Une alternative consiste à étudier des poumons de donneurs décédés, voire d'effectuer des observations sur des animaux dont l'anatomie est relativement proche de l'homme (cochons et agneaux principalement). Néanmoins, ces méthodes ont leurs limites, et ne permettent pas d'observer un poumon humain en train de fonctionner en temps réel, ce qui mènerait à de grandes avancées et lèverait le voile sur de nombreuses questions. Ainsi, la simulation numérique du système respiratoire complet est aujourd'hui devenue l'un des grands défis scientifique biomédical de ce début de siècle, car il serait alors possible d'effectuer un grand nombre de mesures sur des "poumons" modèles dans un environnement contrôlé. Cela pourrait ainsi permettre de prévoir les implications et éventuelles difficultés liées à une opération chirurgicale, ou bien encore de prévoir la dispersion et l'impact des polluants et autres particules nocives que nous inhalons quotidiennement. À une époque où la pollution augmente un peu plus chaque jour (usage de pesticides, rejets automobiles, etc.), ces questions sont de première importance. Néanmoins, le défi est de taille : les poumons ont une géométrie extrêmement complexe, quasi-fractale, où se produisent une multitude de processus physico-chimiques à des échelles physiques séparées de plusieurs ordres de grandeur. Tout cela rend la simulation complète du système respiratoire impossible pour le moment, tant du point de vue technique (la puissance de calcul nécessaire n'existe pas), que du point de vue théorique

---

(aucun modèle ne permet de prendre en compte l'intégralité des phénomènes physiques liés aux poumons, dont beaucoup sont encore mal compris). C'est pourquoi on se limite généralement à isoler les processus physiques clés, et à ne simuler qu'une portion réduite des poumons.

Une grande majorité des maladies respiratoires affectent le transport mucociliaire, c'est-à-dire le processus permettant d'évacuer les micro-particules indésirables que l'on respire. Ce processus est gouverné par l'action combinée de milliards de cils micrométriques recouvrant l'intérieur de nos voies respiratoires, dont le mouvement de battement permet le transport de mucus de nos bronches jusqu'au pharynx<sup>1</sup>, où ce dernier pourra être soit avalé et digéré dans l'estomac, soit expectoré lors d'éternuements. Un dysfonctionnement de ce processus engendre de nombreuses complications qui peuvent s'avérer plus ou moins handicapantes pour la personne touchée. Dans le pire des cas, le mucus peut devenir stagnant, ce qui favorise le développement de nombreuses infections, pouvant conduire au décès du malade. Une clairance suffisante du mucus est donc vitale pour être en bonne santé. Dans le cas des personnes atteintes de mucoviscidose, une restauration de cette clairance défectueuse afin de permettre l'élimination des micro-organismes est l'un des objectifs majeurs des thérapies qui cherchent à soigner cette maladie [123]. Néanmoins, il est pour cela tout d'abord nécessaire de comprendre comment celle-ci s'effectue. Nous chercherons donc à identifier quels sont les mécanismes physiques clés intervenant dans ce processus, ainsi qu'à quantifier l'influence des principaux paramètres physiques et géométriques agissant sur la capacité des cils à transporter le mucus. Cette étude, basée sur les interactions hydrodynamiques s'effectuant entre les cils et le mucus, s'inscrit dans un contexte bien plus général : celui de la *propulsion ciliaire*.

## 1.2 Universalité de la propulsion ciliaire

À l'instar des cellules ciliées présentes dans nos voies respiratoires, un très grand nombre d'organismes vivants utilisent des flagelles et/ou des cils afin de générer de la propulsion fluide. Ceux-ci sont des structures contractiles ressemblant à des cheveux, mis en mouvement par des processus biochimiques, que l'on va retrouver sur les surfaces libres des cellules eucaryotes<sup>2</sup> et procaryotes<sup>3</sup>. Chez les procaryotes, les flagelles sont en règle générale

---

1. C'est pourquoi on parlera parfois "d'escalator mucociliaire".

2. Une cellule eucaryote a son matériel génétique sous forme d'ADN contenu dans des chromosomes à l'intérieur d'un noyau. Les eucaryotes comprennent tous les organismes vivants à l'exception des bactéries et des archaea.

3. Un procaryote est un organisme uni-cellulaire ne possédant pas de noyau, et dans la très grande majorité pas d'organite membrané (structures spécialisées contenues dans le cytoplasme).

---

des appendices extérieurs, plus longs et moins nombreux que les cils, utilisés à des fins de locomotion. On désigne ainsi couramment ces derniers sous le terme de *micro-nageurs*<sup>4</sup>. Au contraire, chez les cellules eucaryotes, la propulsion est plutôt assurée par des cils. Ceux-ci sont usuellement des appendices intérieurs, utilisés afin de déplacer des matériaux divers, tels par exemple des nutriments ou des protéines à l'intérieur d'organismes vivants. En règle générale, les écoulements générés par les couches ciliées sont caractérisés par des vitesses inférieures à  $100 \mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ , et des fréquences de battement inférieures à 20 Hz [13]. Ces deux modes de propulsion, par flagelles ou par cils (voir figure 1.1), sont toutefois interchangeables et peuvent être utilisés pour accomplir la même fonction par des espèces différentes [19].

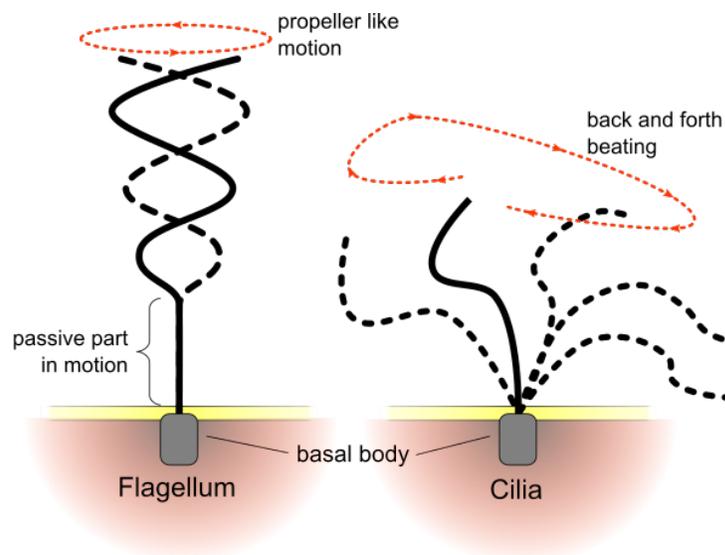


Figure 1.1 Différence de battement entre un flagelle et un cil. Image issue de [119].

La propulsion ciliaire est donc omniprésente dans la nature, et de nombreux exemples peuvent être cités. La figure 1.2 présente différents organismes utilisant la propulsion par cils ou par flagelles afin de se déplacer dans un environnement fluide. *Chlamydomonas reinhardtii*<sup>5</sup> utilise ses deux flagelles de manière symétrique, avec toutefois un léger décalage

4. Les micro-nageurs naturels sont des organismes vivants de tailles micrométriques (bactéries, spermatozoïdes, algues, etc.) qui utilisent des moteurs moléculaires pour faire tourner, onduler ou glisser des cils et/ou flagelles. Du fait de leur taille, ces organismes évoluent dans un régime fluide où les effets visqueux sont prépondérants, ce qui est très différent du régime inertiel auquel nous sommes habitués. Aussi, leur nage n'est efficace que si les deux demi-périodes du battement ne sont pas identiques, c'est-à-dire que les mouvements "aller" et "retour" ne doivent pas suivre le même chemin.

5. Il est intéressant de noter que sur les flagelles de *Chlamydomonas reinhardtii* se trouvent également de petits appendices appelés *mastigonemes* similaires à des cils. Leur fonction est pour le moment inconnue, mais une hypothèse est que ces derniers permettraient aux flagelles de *Chlamydomonas reinhardtii* d'augmenter ou de réduire la résistance visqueuse ressentie par ses flagelles.

de phase  $\Delta\Phi$  se produisant dans leurs battements qui permet d'induire un changement de direction [169], tandis que le spermatozoïde ne possède qu'un seul flagelle qu'il actionne de façon hélicoïdale afin de se propulser [206]. Au contraire des deux précédents organismes, les *pleurobrachies* possèdent des rangées de cils régulièrement répartis à l'extérieur de leurs corps. Chez l'homme, ce sont ainsi des cils qui sont responsables de l'asymétrie gauche-droite du cœur lors des premiers stades du développement embryonnaire [149], du transport des nutriments dans le cerveau de chaque mammifère [60], du transport de mucus dans notre système digestif [103], ainsi que du transport de mucus dans nos voies respiratoires comme mentionné précédemment [188]. Ces exemples illustrent bien la généralité de ce phénomène que l'on retrouve partout dans la nature dans des environnements très différents (fluides Newtoniens ou complexes, régimes visqueux ou inertiels). Cette universalité soulève de nombreuses questions, et notamment sur le rôle des interactions hydrodynamiques entre cils et/ou flagelles dans l'émergence de mouvements globaux plus complexes.

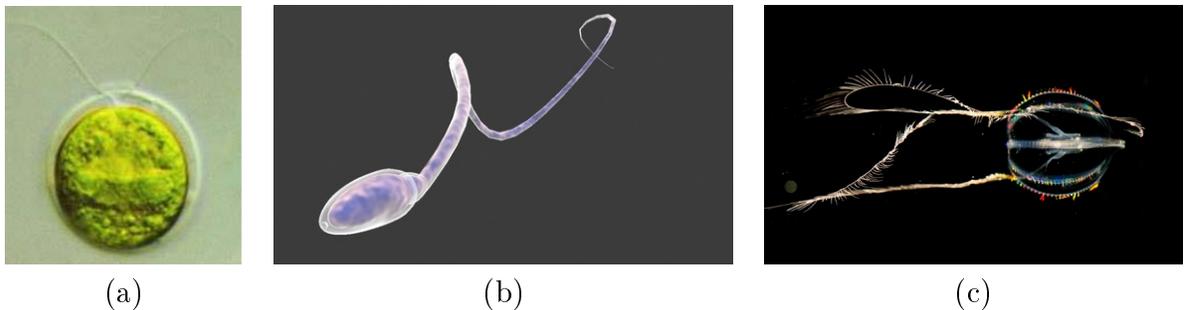


Figure 1.2 (a) *Chlamydomonas reinhardtii*. Image issue de [120]. (b) Spermatozoïde. (c) Pleurobrachie. Image issue de [157].

### 1.3 Problématique et objectif de la thèse

Il a été montré numériquement, dès la fin des années 90, que les interactions hydrodynamiques entre des cils initialement dans des étapes différentes de leur cycle de battement suffisent à provoquer leur synchronisation [75]. Il a en outre été observé que dans certains cas, les cils verrouillent leur battement sur celui des cils voisins avec un léger décalage de phase  $\Delta\Phi$ , amenant ainsi à l'émergence d'ondes métachronales [55, 75, 154, 158], connues pour grandement influencer le transport ciliaire [12, 18, 47, 55, 66, 74, 75, 78, 99, 107, 109, 110, 112, 132, 135, 153, 158, 165, 202, 227]. Néanmoins, la quasi totalité des travaux qui étudient l'émergence d'ondes métachronales considèrent des cils battant dans un fluide monophasique, au contraire de ce qui s'observe dans nos poumons. Comme nous le verrons au paragraphe §2.1.2, le liquide des voies respiratoires est en effet composé de deux couches

fluides superposées bien distinctes : le fluide périciliaire (PCL) et le mucus au-dessus. Ces études négligent donc la présence et le rôle de l'interface fluide-fluide dans le processus de l'émergence d'ondes. En outre, ces études n'observèrent à chaque fois l'émergence que d'un seul type d'onde, c'est-à-dire soit antiplectique ( $\Delta\Phi > 0$ ), soit symplectique ( $\Delta\Phi < 0$ ).

Concernant leur efficacité à transporter les fluides, la très grande majorité des études observent que les ondes antiplectiques sont plus efficaces que les ondes symplectiques [47, 66, 78, 109, 227], mais sans expliquer l'origine de cette meilleure efficacité. En ce qui concerne la capacité de ces ondes à mélanger les fluides, seul Ding *et al.* [47] l'ont étudiée, mais dans un environnement monophasique uniquement. En outre, que ce soit pour leur efficacité à transporter ou bien à mélanger les fluides, une étude paramétrique de grande ampleur, prenant en compte les deux couches fluides et le rôle de l'interface PCL-mucus, manque. Enfin, plusieurs asymétries existent dans le mouvement de battement des cils, dont notamment une asymétrie temporelle avec une phase de poussée plus rapide que la phase de récupération. Nous nous interrogerons ainsi sur la raison d'être de cette asymétrie, à notre connaissance non étudiée dans la littérature.

La problématique de cette thèse est d'étudier, dans un contexte diphasique, le rôle des interactions hydrodynamiques entre cils dans le processus d'émergence des ondes métachronales; ainsi que de comparer et quantifier l'efficacité de ces ondes à transporter et mélanger les fluides sans négliger le rôle de l'interface fluide-fluide. Nous tâcherons également de trouver une explication physique quant à la raison de leur efficacité à déplacer les fluides. L'objectif de cette thèse est donc de répondre à la question suivante :

- Des ondes métachronales symplectiques et antiplectiques peuvent-elles émerger dans un environnement fluide diphasique par l'action des forces hydrodynamiques seules, et quels sont les mécanismes physiques se cachant derrière l'efficacité de ces ondes à transporter et à mélanger les fluides ?

Afin d'apporter des réponses à cette problématique, nous procéderons par étapes, et tâcherons de répondre, dans l'ordre, aux sous-questions suivantes :

1. Des ondes métachronales peuvent-elles émerger dans un environnement fluide diphasique en prenant en compte uniquement une rétroaction du fluide sur le mouvement des cils ? Si oui, quel(s) type(s) d'onde(s) émerge(nt) ?
2. Existe-t-il une onde particulière, c'est-à-dire un décalage de phase  $\Delta\Phi$  entre deux cils successifs, pour lequel le transport mucociliaire est maximisé ? Qu'en est t-il d'un point de vue énergétique ?
3. De même, existe t-il une onde particulière qui génère un plus fort mélange des particules que l'on inhale ? Comment ces particules, issues de la pollution atmosphérique

ou bien d'aérosols médicamenteux, sont-elles mélangées ? Les particules inspirées et déposées à l'interface mucus-air peuvent-elles pénétrer la couche de fluide périciliaire et atteindre l'épithélium ?

4. Quel est le mécanisme physique à l'origine de la meilleure (ou moins bonne) efficacité des ondes métachronales à transporter les fluides par rapport au mouvement synchrone ? Quelle est la différence majeure entre les ondes antiplectiques et symplectiques à l'origine de la meilleure efficacité des ondes antiplectiques à transporter le mucus, comme observé expérimentalement et numériquement ?
5. Comment la dynamique de battement du cil est-elle déterminée ? Autrement dit, y a-t-il un paramètre ou un critère qui gouverne l'existence de l'asymétrie temporelle telle qu'observée chez les cils de l'épithélium respiratoire ?

## 1.4 Organisation générale du manuscrit

Le plan du présent manuscrit est maintenant introduit :

- Au chapitre 2, un état de l'Art, à l'interface des différents domaines concernés, est fait. Ce dernier comprend une description complète du système biologique étudié en §2.1. La structure et le fonctionnement global du système respiratoire sont donnés en §2.1.1, et une présentation du processus de la clairance mucociliaire est faite en §2.1.2. Une revue des principales maladies impactées ou impactant ce processus est faite en §2.1.3. Puis, les bases théoriques nécessaires à l'étude des écoulements visqueux sont données en §2.2. Enfin, une revue des différents modèles numériques élaborés pour étudier la propulsion ciliaire, avec les principaux résultats obtenus par chaque modèle, est faite en §2.3. En §2.3.4, une conclusion sur ces différents modèles est donnée, ainsi que les raisons derrière le choix du solveur lattice Boltzmann - Immersed Boundary (LBM-IB), développé par Li *et al.* [139].
  - Au chapitre 3, l'algorithme du solveur LBM-IB, ainsi que la modélisation du problème, sont expliquées pas à pas. La prise en compte du caractère multiphasique de l'écoulement est tout d'abord détaillée en §3.1, puis la méthode des frontières immergées est expliquée en §3.2. Enfin, la modélisation géométrique du problème, les hypothèses simplificatrices, ainsi que les conditions aux limites utilisées, sont détaillées en §3.3.
  - Au chapitre 4, nous étudierons l'émergence d'ondes métachronales dans un contexte 3D diphasique. La loi de rétroaction fluide utilisée pour tenir compte des interactions hydrodynamiques entre cils, utilisant un paramètre de couplage  $\alpha$ , est tout d'abord
-

- expliquée en §4.1. Puis, en §4.2, nous détaillerons comment des ondes métachronales, antiplectiques et symplectiques, ont pu émerger dans un environnement fluide diphasique.
- Au chapitre 5, une étude paramétrique détaillée est effectuée afin de caractériser les capacités de transport des ondes métachronales antiplectiques et symplectiques. La géométrie considérée est détaillée en §5.1. Puis, les différentes métachronies sont introduites en §5.2, et les zones de transport sont identifiées en §5.3. Une efficacité de poussée directionnelle, quantifiant la capacité du système à transporter le mucus dans la même direction est introduite en §5.4. L'efficacité hydrodynamique est comparée en §5.5, et le coût énergétique en §5.6. Une perspective énergétique est introduite en §5.7 afin de vérifier si un meilleur transport va de paire avec une meilleure efficacité, et l'étirement induit par les cils est étudié en §5.8. Enfin, les effets inertiels sont quantifiés en §5.9, et une conclusion sur le transport est faite en §5.10.
  - Au chapitre 6, les capacités de mélange des ondes métachronales sont étudiées. La géométrie considérée est donnée en §6.1, et le couplage transport-mélange est étudié en §6.2. Le mélange est étudié d'un point de vue global en §6.3, et d'un point de vue local en §6.4 par l'utilisation d'exposants de Lyapunov. Enfin, en §6.5, deux échelles de temps caractéristiques, l'une associée au mélange par advection fluide et l'autre associée au mélange par diffusion moléculaire, sont introduites afin de comparer les influences respectives de ces deux phénomènes. Une conclusion sur le mélange est donnée en §6.6.
  - Au chapitre 7, l'identification du mécanisme physique responsable de la meilleure efficacité des ondes antiplectiques sur les ondes symplectiques est faite. La géométrie considérée est d'abord introduite en §7.1, puis le mécanisme, basé sur un effet d'aspiration/soufflage de l'interface PCL-mucus, est introduit en §7.2. Ce dernier est étudié en détails en §7.3 aux travers de différents paramètres. En §7.4, l'importance de ce mécanisme physique est comparée à l'effet de lubrification dû à la couche périciliaire. En §7.5, l'influence de l'asymétrie d'orientation du plan de battement des cils sur le mécanisme d'aspiration/soufflage de l'interface est étudiée. Une conclusion sur le phénomène d'aspiration/soufflage de l'interface est par la suite donnée en §7.6.
  - Au chapitre 8, l'influence de l'asymétrie temporelle présente dans le battement du cil sur le transport mucociliaire est étudiée. L'influence du décalage de phase est tout d'abord étudiée en §8.1, où des optima énergétiques sont identifiés pour chaque type de métachronie. En §8.2, l'influence du mécanisme d'aspiration/soufflage de l'interface sur les optima énergétiques précédemment obtenus est mise en évidence
-

aux travers de différents paramètres. Enfin, une conclusion sur l'asymétrie temporelle du battement des cils est faite en §8.3.

- Au chapitre 9, des résultats préliminaires, offrant de nouvelles perspectives d'études, sont présentés. En §9.1, une cartographie de l'émergence des ondes métachronales en fonction du paramètre de couplage  $\alpha$  est effectuée. Puis, en §9.2, une nouvelle loi de rétroaction fluide plus complète et permettant la rotation du plan de battement des cils est introduite. Les premiers résultats obtenus avec cette loi sont ensuite comparés avec ce qui est observé expérimentalement, et de nouvelles pistes d'études sont données.
  - Une conclusion générale sur les travaux effectués dans cette thèse et sur les perspectives offertes est faite en français au chapitre A, et en anglais au chapitre B.
-



# CHAPITRE 2

## État de l'Art

### Sommaire du chapitre

---

2.1	Description du système biologique . . . . .	11
2.1.1	Structure et fonction du système respiratoire . . . . .	12
2.1.2	La clairance mucociliaire . . . . .	17
2.1.3	Maladies liées à la clairance mucociliaire . . . . .	24
2.2	Physique des écoulements rampants . . . . .	29
2.2.1	L'équation de Stokes . . . . .	29
2.2.2	The Scallop Theorem . . . . .	31
2.2.3	Briser la symétrie . . . . .	32
2.3	Revue des méthodes numériques . . . . .	38
2.3.1	Modéliser les forces par des singularités . . . . .	38
2.3.2	Les principaux modèles engendrés par les stokeslets . . . . .	42
2.3.3	Les modèles sans stokeslets . . . . .	53
2.3.4	Bilan des approches présentées . . . . .	65
2.3.5	La méthode de Boltzmann sur réseau . . . . .	65
2.3.6	Synthèse des principaux résultats . . . . .	75

---

Dans ce chapitre, nous présentons tout d'abord le système biologique étudié. Puis, dans une seconde partie, nous introduisons les bases physiques théoriques nécessaires à l'étude des écoulements visqueux (c'est-à-dire, les écoulements se produisant à très faibles nombres de Reynolds, comme cela est le cas dans la présente étude). Enfin, dans une troisième et dernière partie, nous effectuons une revue de la littérature et présentons les différents modèles mathématiques et numériques élaborés pour l'étude des écoulements générés par propulsion ciliaire.

### 2.1 Description du système biologique

La structure du système respiratoire est ici présentée, ainsi que le déroulement d'un cycle respiratoire. Puis, le mécanisme de la clairance mucociliaire est introduit, ainsi que les

différents acteurs y intervenant : le mucus, le fluide périciliaire, et les cils. Enfin, une courte revue des principales maladies, impactées ou impactant ce processus, est faite en fin de section. Le lecteur peut se référer à West [235] pour une description détaillée du système respiratoire, ainsi qu'aux thèses de Karamaoun [104] et de Mamba [146].

### 2.1.1 Structure et fonction du système respiratoire

Le système respiratoire humain se divise en trois parties :

1. Deux poumons, au niveau de la cage thoracique, d'un poids d'environ 1 kg chez l'adulte. Le poumon droit se divise en trois parties, et est plus grand que le poumon gauche, plus petit du fait de la présence du cœur. Ce dernier se divise en seulement deux parties ;
2. les voies respiratoires, qui sont composées du nez, de la bouche, du pharynx, du larynx, de la trachée, des bronches, et des *bronchioles*<sup>1</sup> ;
3. les muscles respiratoires, dont le principal est le diaphragme qui sépare le thorax de l'abdomen [168]. Néanmoins, lors d'efforts importants, un autre muscle –le muscle abdominal– intervient afin d'aider celui-ci à fournir suffisamment d'oxygène aux cellules.

La structure et la fonction des poumons sont intimement liées. En effet, leur fonction principale est d'assurer les échanges gazeux entre notre corps et l'air ambiant : absorption de l'oxygène lors de l'inspiration, et rejet du dioxyde de carbone lors de l'expiration. Pour cela, l'Évolution les a dotés d'une structure ramifiée, semblable à un arbre, afin de maximiser la surface d'échange entre l'air et le sang (environ 70–100 mètres carrés) tout en minimisant le volume occupé ( $\sim 5\text{--}6$  L chez un adulte) [73, 166, 232, 235]. Du fait de cette grande surface, les poumons sont la première zone d'échange du corps humain avec l'extérieur, ce qui explique leur grande sensibilité aux polluants, allergènes, et agents infectieux.

Un cycle respiratoire consiste en une inspiration d'air depuis le nez jusqu'aux *alvéoles*<sup>2</sup>, suivie d'une expiration où l'air circule en sens inverse. Ces cycles s'effectuent à une fréquence d'environ 12 à 18 cycles par minute [235], pour un débit d'air en condition normale d'environ 5 L/min. Cependant, lors d'un effort, ce débit peut devenir beaucoup plus important.

---

1. On désigne généralement par le terme *bronchiole* les bronches de faibles diamètres (les plus petites étant les bronchioles respiratoires, situées avant les conduits alvéolaires).

2. Les alvéoles sont des sacs sphériques et fins où se produisent les échanges gazeux. Une alvéole constitue une unité respiratoire basique.

---

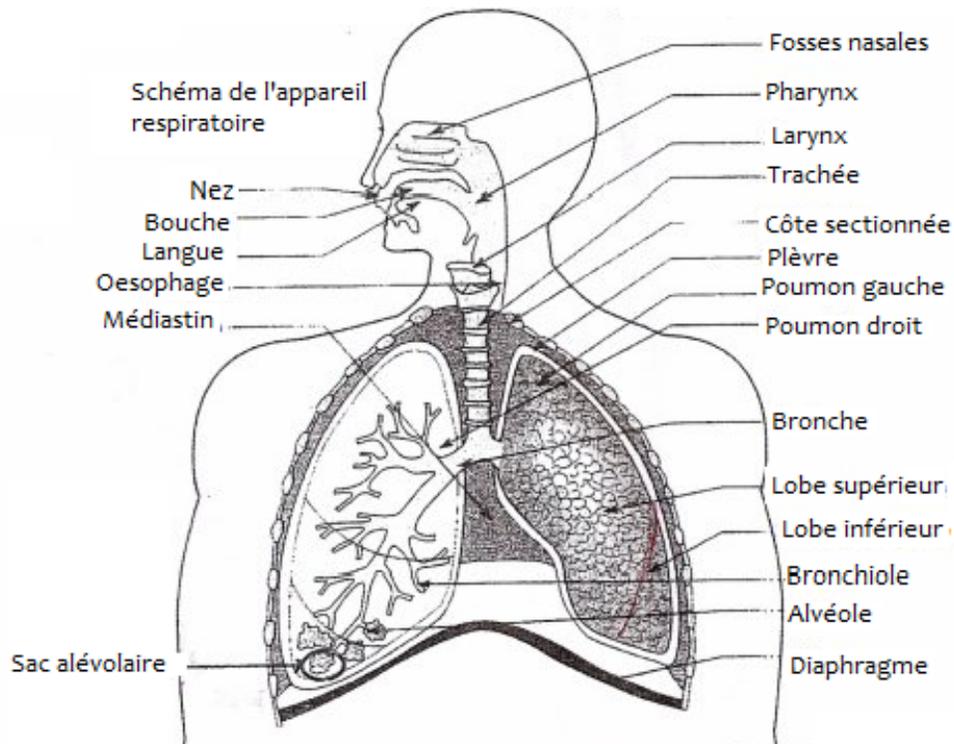


Figure 2.1 Vue schématique du système respiratoire. Image issue de [85].

Lors d'une inspiration, l'air inspiré, par le nez ou la bouche, est conduit à travers le pharynx et le larynx vers la trachée, un tube cartilagineux d'environ 21–27 cm de long pour un diamètre aux alentours de 2 cm [17]. A partir de la trachée partent ensuite deux bronches, une pour chaque poumon, que l'on appelle les *bronches primaires*. Ces bronches vont par la suite se diviser de façon dichotomique, générant à chaque division deux bronches plus petites et plus courtes, jusqu'aux bronches terminales, appelées *bronchioles terminales*. Ces bronchioles terminales se divisent en bronchioles respiratoires, qui commencent à se garnir d'*alvéoles pulmonaires*. Les bronchioles respiratoires elles-même se divisent ensuite en *conduits alvéolaires* entièrement fournis en alvéoles pulmonaires. Leur diamètre est d'environ  $200\ \mu\text{m}$  [161] et occupe un volume d'environ 2.5–3L [235], soit une grosse partie des poumons.

La partie qui s'étend des bronchioles respiratoires jusqu'au sacs alvéolaires est appelée la *région acineuse*, et comprend les *acini* qui sont des structures composées d'alvéoles pulmonaires disposées en forme de grappe, comme montré sur la figure 2.2. Un acinus constitue une unité respiratoire fondamentale, et l'on désigne par *génération* l'ensemble des éléments (voies respiratoires et alvéoles) localisés à un même niveau de subdivision. Ainsi, la trachée sera la génération 0, les deux bronches primaires la génération 1, et ainsi

de suite jusqu'aux dernières générations. En moyenne, on dénombre 23 générations<sup>3</sup>, mais ce chiffre peut varier entre 18 et 30 [96, 97, 232, 233]. Cette variabilité résulte du fait que l'arbre bronchique doit remplir l'intégralité d'un espace fini, déterminé par la forme de la cavité abdominale. Ainsi, ses extrémités doivent être réparties de façon homogène, et donc atteindre et remplir l'intégralité de l'espace disponible. Tandis que certains de ces espaces sont rapidement remplis, limitant alors la progression de l'arbre bronchique, d'autres nécessitent plus de branches pour remplir l'espace. Toutes les bronches ont la même configuration cylindrique, mais le tissu les composant peut varier. Ainsi, la trachée et les bronches supérieures ont des parois cartilagineuses, qui disparaissent petit à petit dans les bronches et les alvéoles, et sont alors remplacés par des muscles doux [168].

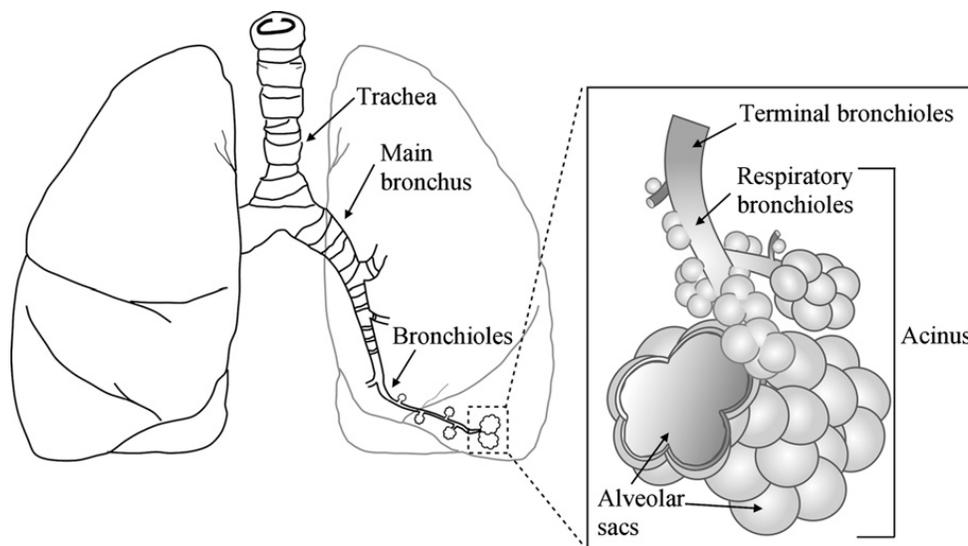


Figure 2.2 Présentation de la structure d'un acinus où se produisent les échanges gazeux [211].

La *région bronchique* des poumons englobe les 17 premières générations, et est aussi appelée *zone conductive* car il n'y a pas encore d'échanges gazeux à ce niveau. En conséquence, les bronches de cette région sont généralement appelées *bronches conductives* et font partie de ce que l'on appelle la *zone anatomique morte*, terme qui désigne les régions où aucun échange gazeux ne se produit et où l'air est principalement transporté par convection forcée. Ceci contraste avec les 7 dernières générations, qui forme la *zone respiratoire*, où l'air est principalement transporté par diffusion. En effet, les très faibles dimensions des alvéoles (diamètre inférieur à 0.6 mm) font que le temps caractéristique diffusif est très faible devant le temps caractéristique convectif.

3. Puisque le nombre de branches double à chaque division, on dénombre ainsi plus de 8 millions de sacs alvéolaires [231].

Il existe des variations au niveau des bifurcations, et toutes n'ont pas exactement les mêmes longueur, diamètre, et angle. Néanmoins, le modèle le plus utilisé pour modéliser la géométrie des poumons est celui de Weibel [232], qui fait l'hypothèse d'une division uniforme dichotomique des bronches en se basant sur des mesures expérimentales moyennes de l'arbre respiratoire (Fig. 2.3). Partant de ce modèle, les caractéristiques géométriques des bifurcations furent étudiées par Pedley [166], qui obtint une loi d'évolution pour le rapport des diamètres entre une bronche fille et une bronche mère,  $d_{n+1}/d_n \approx 0.79$ ; et une relation qui fixe le rapport de la longueur sur le diamètre :  $L/d = 3.5$ . Un modèle plus compliqué, celui de Horsfield [98], existe et est pour sa part basé sur des mesures expérimentales des longueurs, des diamètres et des angles des bifurcations. Il a ainsi été mesuré que l'angle entre deux générations est d'environ 34 degrés lorsque les bronches ont un diamètre supérieur à 0.4 cm, et qu'il peut monter jusqu'à 100 degrés pour les bronches de diamètre inférieur à 0.1 cm. Il est intéressant de noter que la diminution de la taille des bronches à chaque division, qui s'associe à une augmentation du nombre de conduits, induit une augmentation exponentielle du volume et de la surface d'échange à chaque nouvelle génération [235]. La figure 2.3 présente le modèle idéalisé de Weibel avec les différentes zones respiratoires. Notons sur cette figure que l'aire de passage totale, formée par l'ensemble des sections transversales des conduits respiratoires, augmente significativement à chaque nouvelle génération.

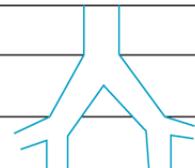
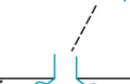
Il est à noter qu'il est nécessaire d'avoir un différentiel de pression entre l'air extérieur ambiant et celui contenu dans nos poumons afin de générer l'écoulement d'air. Lors de l'inspiration, ce gradient de pression est créé par la dilatation des poumons sous l'action du diaphragme, qui se contracte d'environ 1 cm, et qui induit une augmentation du volume des poumons d'environ 250 cm<sup>3</sup>. Il en résulte que la pression alvéolaire passe en dessous de la pression atmosphérique, ce qui génère l'aspiration de l'air vers les alvéoles pulmonaires. Lorsque les deux pressions sont égales, la phase d'inspiration se termine, et l'on passe à l'expiration. Lors de cette dernière, le diaphragme se relâche, et c'est l'élasticité des poumons qui va chasser l'air de par leur contraction, en augmentant la pression alvéolaire au dessus de la pression atmosphérique [235]. Effectivement, la surface des bronches est faite de fibre élastiques, d'une épaisseur égale à environ 10% du rayon de la bronche, ayant un module de Young<sup>4</sup>  $E = 6.10^3$  Pa et un ratio de Poisson<sup>5</sup>  $\nu_P = 0.49$  [90], ce qui les rend très flexible.

---

4. Le module d'Young est la constante liant la contrainte de traction (ou de compression) et le début de la déformation d'un matériau élastique isotrope

5. Le ratio de Poisson caractérise la contraction d'un matériau dans la direction perpendiculaire à la direction où s'exerce l'effort

---

	Generation			Diameter, cm	Length, cm	Number	Total cross-sectional area, cm <sup>2</sup>		
	Conducting zone	Trachea			0	1.80	12.0	1	2.54
Bronchi			1	1.22	4.8	2	2.33		
			2	0.83	1.9	4	2.13		
			3	0.56	0.8	8	2.00		
Bronchioles			4	0.45	1.3	16	2.48		
Terminal bronchioles			5	0.35	1.07	32	3.11		
Transitional and respiratory zones				16	0.06	0.17	$6 \times 10^4$	180.0	
				Respiratory bronchioles			17	↓	↓
				18	↓	↓	↓	↓	
				19	0.05	0.10	$5 \times 10^5$	$10^3$	
				T <sub>3</sub>	20	↓	↓	↓	↓
				T <sub>2</sub>	21	↓	↓	↓	↓
				T <sub>1</sub>	22	↓	↓	↓	↓
	Alveolar sacs			T	23	0.04	0.05	$8 \times 10^6$	$10^4$

Source: Levitzky MG: *Pulmonary Physiology, Eighth Edition*:  
www.accessmedicine.com  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figure 2.3 Modèle idéalisé des voies respiratoires, adapté par [138] depuis [231].

La partie intérieure des bronches, où l'air peut circuler, est appelée le *lumen*. Ce lumen est entouré par une fine couche de tissu interne ( $\sim 0.3 \mu\text{m}$  d'épaisseur) appelée *épithélium respiratoire*, et qui est entourée de capillaires sanguins permettant des échanges avec le sang au niveau des bronchioles respiratoires. Sur cet épithélium, on trouvera des cellules possédant des cils émergeant de leur surface apicale. Ce sont ces cils qui propulsent le mucus depuis les bronches profondes (loin de la trachée) jusqu'aux bronches supérieures, puis jusqu'à la trachée. Le mucus est alors transporté dans le larynx où il est généralement avalé afin d'être digéré, ou bien expectoré. Il n'y a pas de mucus ou de cellules ciliées au niveau des alvéoles. L'épithélium respiratoire est attaché à une membrane basale, qui est elle-même attachée à une couche de muscle. En contractant ces muscles, il est possible de contrôler l'ouverture ou la fermeture des bronches. On appelle ces phénomènes respectivement la *bronchodilatation* et la *bronchoconstriction*. On s'en sert notamment pour traiter certaines maladies respiratoires liées à une obstruction des bronches [59] et ils sont aussi des symptômes de ces maladies en cas de dysfonctionnement.

Notons que des facteurs divers tels l'âge, le sexe, la condition physique et la bonne santé affectent la capacité pulmonaire. En outre, en dehors de cette fonction d'échange, les poumons servent aussi à la métabolisation de composés chimiques, à filtrer les particules indésirables, et ont également un rôle de réservoir sanguin [136, 236].

## 2.1.2 La clairance mucociliaire

Lorsque l'on respire, un grand nombre de particules étrangères (bactéries, poussières, polluants, allergènes) peuvent pénétrer notre organisme [94]. Ainsi, par exemple, une personne fumeuse ou bloquée dans le trafic routier peut inhaler jusqu'à 50000 particules en une seule inspiration. Le corps humain a en conséquence développé trois mécanismes afin de se protéger contre ces particules : la toux, la clairance alvéolaire, et la clairance mucociliaire qui se produit sur la surface épithéliale du système respiratoire. Cet épithélium couvre une surface totale d'environ  $40 - 75 \text{ m}^2$  [86] ( $2500 \text{ cm}^2$  de la trachée jusqu'aux premières bronchioles [152]), et un transport continu de particules vers notre gorge s'y effectue afin que le mucus les transportant soit évacué.

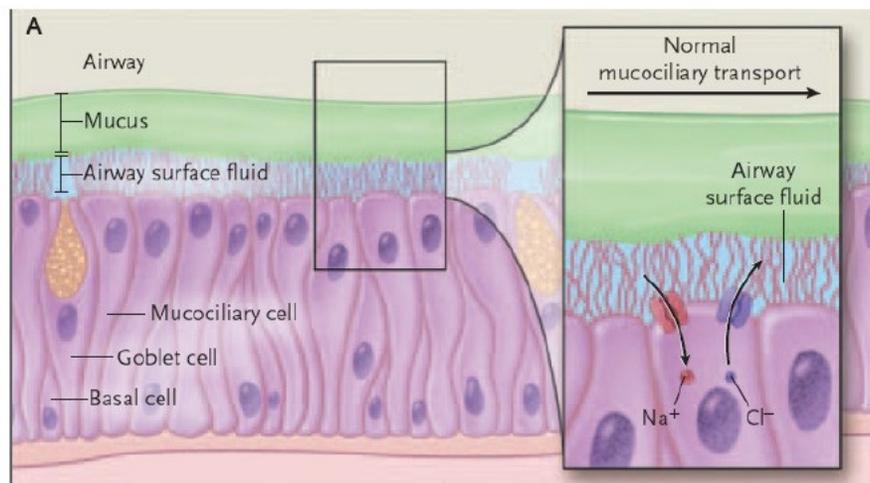


Figure 2.4 Vue schématique de l'épithélium respiratoire. Image issue de [87].

La figure 2.4 donne une vue en coupe de l'épithélium respiratoire, ainsi que des différents éléments y intervenant. Sur celle-ci, on peut voir que l'épithélium est composé de cellules basales et de cellules caliciformes sur lesquelles émergent des touffes de cils immergées dans un fluide appelé "liquide de surface des voies respiratoires" (Airways Surface Liquid, ASL). Enfin, de nombreux transferts d'ions se produisent au niveau de la surface épithéliale.

### 2.1.2.1 Le liquide de surface des voies respiratoires

Le liquide de surface des voies respiratoires, ou ASL, recouvre la surface épithéliale et sert à piéger les particules étrangères. Du fait d'une différence dans la concentration en mucines au sein de l'ASL, celui-ci est généralement considéré par la communauté scientifique comme étant la superposition de deux couches fluides distinctes : la PCL et le mucus. Néanmoins, notons qu'encore aujourd'hui cela est sujet à débat [21, 54].

La PCL, d'une épaisseur d'environ  $6 - 7 \mu\text{m}$ , est située entre la surface épithéliale d'où émergent les cils et le mucus. Principalement composée d'eau et de quelques mucines de faibles masses moléculaires, cette couche est souvent considérée comme un fluide Newtonien semblable à l'eau, bien que de nouveaux résultats expérimentaux [44] lui attribuent une viscosité bien plus élevée. Son rôle est de servir de lubrifiant pour le mucus afin de faciliter son glissement, ainsi que de permettre aux cils de battre sans rencontrer une trop grande résistance visqueuse. Il a été montré que la PCL est déplacée approximativement à la même vitesse que le mucus, et que ce transport dépend de la présence d'une couche de mucus au-dessus [148]. Enfin, l'existence d'une couche de PCL est nécessaire pour assurer la clairance mucociliaire [117, 171], et un optimum pour la vitesse de clairance mucociliaire fut trouvé numériquement par [135] pour une épaisseur de PCL de  $6.8 \mu\text{m}$ .

Au dessus de la PCL se trouve le mucus, un fluide complexe dont la rhéologie est encore aujourd'hui un sujet d'intenses recherches. En effet, le mucus, bien que composé à 95% d'eau, contient aussi les mucines ( $\sim 2\%$ ), des macro-molécules qui sont des glycoprotéines à forte teneur en sucres. Ces macromolécules, dont la longueur est estimée à environ  $0.5-10 \mu\text{m}$ , se décomposent en deux types : monomériques et oligomériques [218]. Additionnellement, le mucus est composé de 1% de protéines, 1% de lipides, 1% de sels organiques, 0.02% d'ADN, et de débris cellulaires [128]. Celui-ci a un comportement hautement non Newtonien, et présente ainsi des propriétés de rhéofluidifiante, de viscoplasticité, et de viscoélasticité. L'enchevêtrement des macromolécules qui le composent, qui forme un réseau gélatineux 3D, lui confère également un comportement fortement thixotropique [125–127].

Le mucus n'est pas réparti uniformément dans le système respiratoire : ainsi, l'épaisseur de mucus est généralement d'environ  $5-10 \mu\text{m}$  dans les voies respiratoires conductives, tandis que dans la région respiratoire, son épaisseur est d'environ 2 à 4 % du rayon de la bronche [41, 243]. Néanmoins, cela dépend de nombreux facteurs, comme la présence ou non d'une pathologie ou bien de la qualité de l'air inhalé, et son épaisseur peut atteindre  $70 \mu\text{m}$  [237]. Il est intéressant de noter que la rhéologie du mucus change à mesure que l'on pénètre au plus profond du système respiratoire. Celui-ci finit par devenir Newtonien dans la région respiratoire du fait que la concentration en mucines diminue [72, 73]. Ce mucus Newtonien a une tension de surface  $\sigma = 20 \text{ mN.m}^{-1}$ , une viscosité dynamique  $\mu = 10^{-3} \text{ kg.m}^{-1}.\text{s}^{-1}$ , et une densité  $\rho_m = 10^3 \text{ kg.m}^{-3}$  [90]. Au niveau des voies respiratoires conductives, le mucus est secrété par les cellules caliciformes qui le délivrent à un taux d'environ 10 mL par jour chez l'adulte [220]. Notons que la viscosité du mucus peut également varier de plusieurs ordres de grandeur durant une même journée [115]. Il a notamment été observé que celle-ci diminue si la température du milieu augmente [3], et que la présence de contaminants et

de particules dans l'air inspiré peut également agir sur sa viscosité [142, 177]. La vitesse du mucus n'est pas uniforme dans le système respiratoire : Smith *et al.* [204] proposent une valeur moyenne de  $40 \mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ .

Le mucus a plusieurs rôles : il sert de barrière physique contre les agents infectieux et les poussières, mais aussi à humidifier l'air s'écoulant dans le système respiratoire, ainsi qu'à capturer les particules indésirables. Ses propriétés rhéologiques sont biochimiquement optimisées pour lui permettre d'assurer une clairance efficace, tout en lui procurant des propriétés d'adhésion et d'élasticité suffisamment fortes pour le maintenir sur la surface épithéliale malgré le cisaillement constant auquel il est soumis. Un mucus pathologique, qui présente une rhéologie altérée, peut donc directement affecter la progression des maladies.

### 2.1.2.2 Les cils

Les autres acteurs de la clairance mucociliaire sont les cils, qui vont être trouvés par touffes d'environ 200 à 300 cils à la surface de l'épithélium, avec une densité d'environ 5–8 cils/ $\mu\text{m}^2$  sur une touffe [48, 200]. Ce sont des extensions cytoplasmiques de l'épithélium, ayant un ratio d'environ 30 : 1 entre leur longueur et leur diamètre. Leur but est de propulser le fluide environnant. Les cils du corps humain peuvent être classés en trois grandes catégories : les cils primaires qui ont un rôle sensitif, les cils vibratiles qui ont un rôle de moteur de la propulsion fluide, et les cils nodaux qui ne sont présents que lors du développement embryonnaire.

Dans le cas de la clairance mucociliaire, les cils sont en très grande majorité de type vibratile. La structure interne de ces derniers est composée de 9 paires de microtubules placées régulièrement en cercle autour d'une paire de microtubules centraux. Cette combinaison de microtubules forme un *axonème*, mentionné dans la littérature comme étant une structure de type "9 + 2". Les microtubules sont eux-mêmes formés de dimères de tubulines qui s'attachent mutuellement d'une extrémité à l'autre, formant ainsi un microtubule creux. La membrane entourant les microtubules est une bi-couche de lipides. La paire de microtubule qui est située au centre est liée aux autres par des ponts radiaux que l'on peut observer sur les figures 2.5 et 2.6. Les résultats expérimentaux d'Olson et Linck [162] tendent à montrer que ces derniers seraient assimilables à des ressorts élastiques.

Les 9 microtubules sont reliés aux membranes et entre eux par des molécules de dynéines qui agissent comme des moteurs internes et génèrent la courbure des cils. En effet, en présence d'ATP (adénosine triphosphate), les bras des dynéines vont convertir l'énergie libérée lors de l'hydrolyse de l'ATP pour la convertir en énergie mécanique, et ainsi se déplacer dans un mouvement que l'on peut assimiler à une "marche", où les deux têtes de

la molécule vont s'attacher puis se détacher des microtubules. L'action combinée de tous les bras de dynéines (4000 au minimum) permet le mouvement du cil. La force exercée par une molécule de dynéine a été expérimentalement évaluée être autour de 6 pN [212]. La distance entre deux microtubules est d'environ 60 nm. Le diamètre des cils varie entre 0.2 et 0.3  $\mu\text{m}$ , et leur longueur entre 5  $\mu\text{m}$  dans les plus petites bronchioles, jusqu'à 7  $\mu\text{m}$  dans les bronches les plus larges [200].

La figure 2.5 montre une vue de la structure interne des cils, et la figure 2.6 montre la structure interne des microtubules avec plus de détails. Pour chaque paire, il y a un microtubule "A" (Fig. 2.6 (a)) dont la section transversale est circulaire, et un microtubule "B" (Fig. 2.6 (b)) dont la section transversale forme un "C". La paire centrale (Fig. 2.6 (d)) impose la direction de la courbure. Les ponts radiaux sont visibles sur Fig. 2.6 (c) et connectent une gaine centrale (Fig. 2.6 (f)) aux microtubules de type "A". Il est possible de voir les bras des molécules de dynéines dans les régions foncées près des microtubules (Fig. 2.6 (e)).

Enfin, notons que les cils peuvent également avoir un rôle sensoriel. En effet, certains réagissent aux espèces chimiques les entourant, ainsi qu'à la température de la cellule.

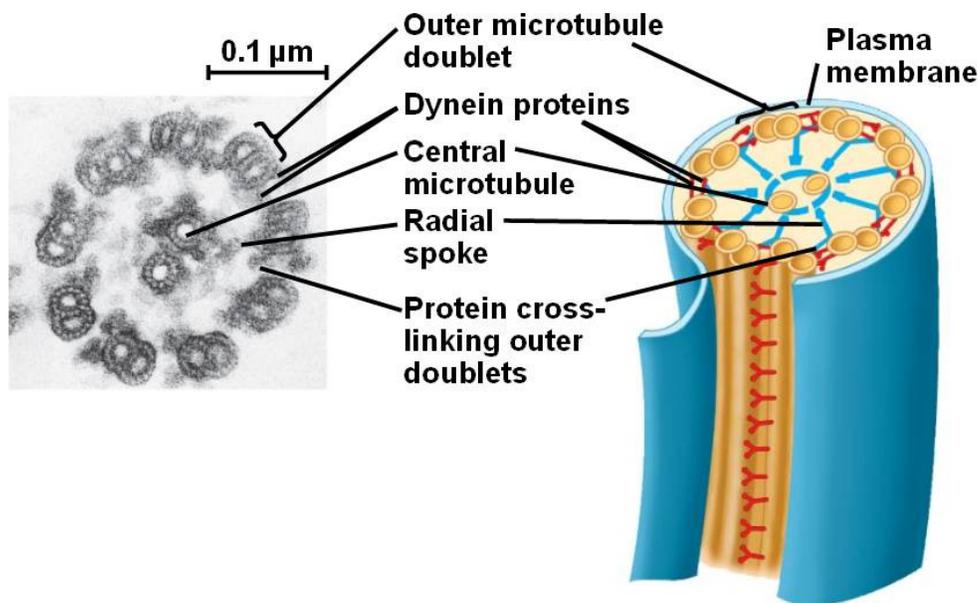


Figure 2.5 Gauche : Vue de la structure interne d'un cil grâce à un microscope électronique. Droite : représentation schématique d'un cil. Image issue de [4].

### 2.1.2.3 Mouvement d'un cil

Le mouvement d'un cil peut être décomposé en deux étapes : une phase de poussée et une phase de récupération. Lors de la phase de poussée, le cil est droit et orthogonal à

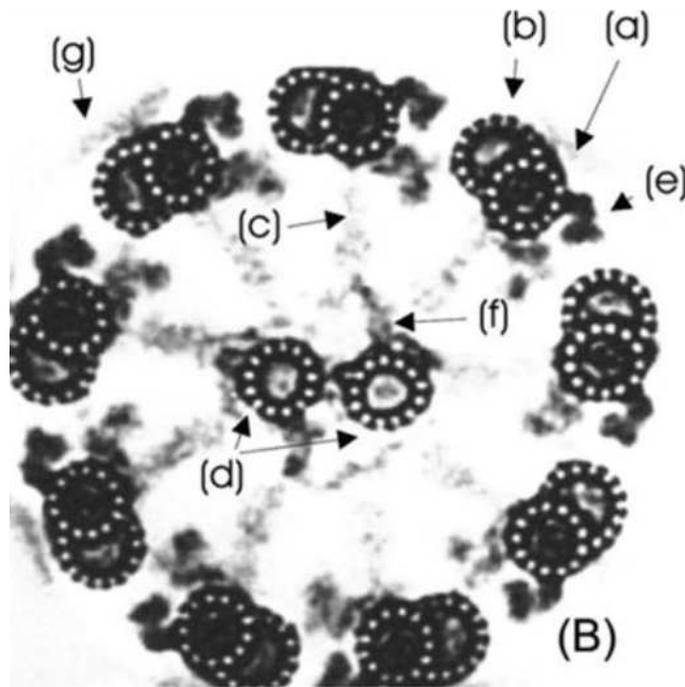


Figure 2.6 Micrographie électronique de la section transverse d'un cil montrant les 9 + 2 microtubules et leur structure interne. Image issue de [33].

l'écoulement afin de maximiser son effet de poussée. Au contraire, pendant la phase de récupération, le cil se courbe afin de se rapprocher de la surface épithéliale. Il est intéressant de noter que les phases de poussée et de récupération se passent dans le même plan pour les cils respiratoires [34, 191], ce qui n'est pas la norme, la grande majorité des cils ayant une phase de récupération se produisant dans un plan légèrement incliné par rapport à la phase de poussée. Lors de la phase de poussée, qui dure environ  $1/3$  de la période totale de battement, les pointes des cils peuvent pénétrer dans le mucus [237], et le propulse à une vitesse estimée à  $3 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$  [230]. Leur fréquence de battement est estimée être entre 10 et 20 Hz, et semble dépendre de la température [122, 223]. Enfin, il faut noter que l'asymétrie spatiale des cils joue un rôle prépondérant pour générer de la propulsion en régime d'écoulement de Stokes [108].

Les cils sont très présents dans la trachée et dans les premières générations de bronches, mais deviennent moins nombreux à mesure que l'on s'enfonce dans l'arbre bronchique. Dans la région respiratoire, il n'y plus aucun cil, et le transport de mucus est alors assuré par la respiration et la toux, qui peut expulser l'air à plus de  $200 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$  et ainsi cisailer le mucus. Cette valeur est relativement impressionnante lorsqu'on la compare à la vitesse de l'air lors d'une expiration normale ( $\sim 5 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$  [184]).

### 2.1.2.4 Mouvement collectifs des cils

Il a été observé expérimentalement que les cils ne battent pas aléatoirement en règle générale [199], mais au contraire adaptent leur battement en accord avec celui de leurs voisins, donnant ainsi naissance à une onde métachronale (MCW), que l'on peut observer à la surface formée par la pointe des cils. Les ondes MCW émergent lorsque des cils voisins battent avec un décalage de phase  $\Delta\Phi$  constant entre eux. Ces ondes peuvent donc se déplacer selon deux directions : parallèlement à la direction de battement des cils, ou bien perpendiculairement à celle-ci. Souvent, la propagation de l'onde se fait dans la direction parallèle à la direction de battement des cils. Dans ce cas, si  $0 < \Delta\Phi < \pi$ , alors l'onde MCW se déplace dans la direction opposée à l'écoulement et sera dénommée *onde antipectique*. Au contraire, si  $-\pi < \Delta\Phi < 0$ , l'onde se déplace dans la même direction que l'écoulement, et est alors dénommée *onde symplectique*. Lorsque  $\Delta\Phi$  est nul, tous les cils battent de façon synchrone. Enfin, lorsque le décalage de phase entre cils voisins vaut  $\Delta\Phi = \pm\pi$ , une onde stationnaire apparaît.

On appellera *onde orthopectique* une onde se propageant dans la direction perpendiculaire à la direction de battement. Dans le cas de la clairance mucociliaire, la direction de propagation des ondes MCW est une combinaison d'une propagation transverse et perpendiculaire : deux types d'ondes peuvent alors être distingués : si la direction de battement des cils se fait à droite de la direction de propagation de l'onde, cette dernière sera dénommée *onde dexipectique*, tandis que si la direction de battement des cils se fait à gauche de la direction de propagation, alors l'onde sera dénommée *laepectique*.

La figure 2.7 donne une vue schématique du type de métachronie rencontrée en fonction des décalages de phase  $\Delta\Phi_x$  et  $\Delta\Phi_y$  entre cils voisins selon les directions  $x$  (c'est-à-dire parallèle à la direction de battement) et  $y$  (c'est-à-dire perpendiculaire à la direction de battement). Par la suite, nous ne considérons que les ondes antipectiques et symplectiques, et l'appellation "décalage de phase  $\Delta\Phi_x$  dans la direction  $x$ " sera simplement référée par "décalage de phase  $\Delta\Phi$ ", car le décalage de phase  $\Delta\Phi_y$  dans la direction transverse est toujours nul pour ces ondes.

La figure 2.8 présente un exemple d'onde métachronale symplectique observée chez *Opalina*, un parasite de la famille des Opalinidae, qui évolue à  $Re \approx 0.02$ . Cependant, notons que la synchronisation des cils ou flagelles est observée chez un très grand nombre d'organismes, sur une très large gamme de nombre de Reynolds ( $Re \in [10^{-5}; 10^2]$ ). Ainsi, des ondes métachronales antipectiques peuvent être observées à la surface des pleurobrachies, qui sont des cténophores évoluant dans un environnement fluide tel que  $Re > 100$ . Le fait

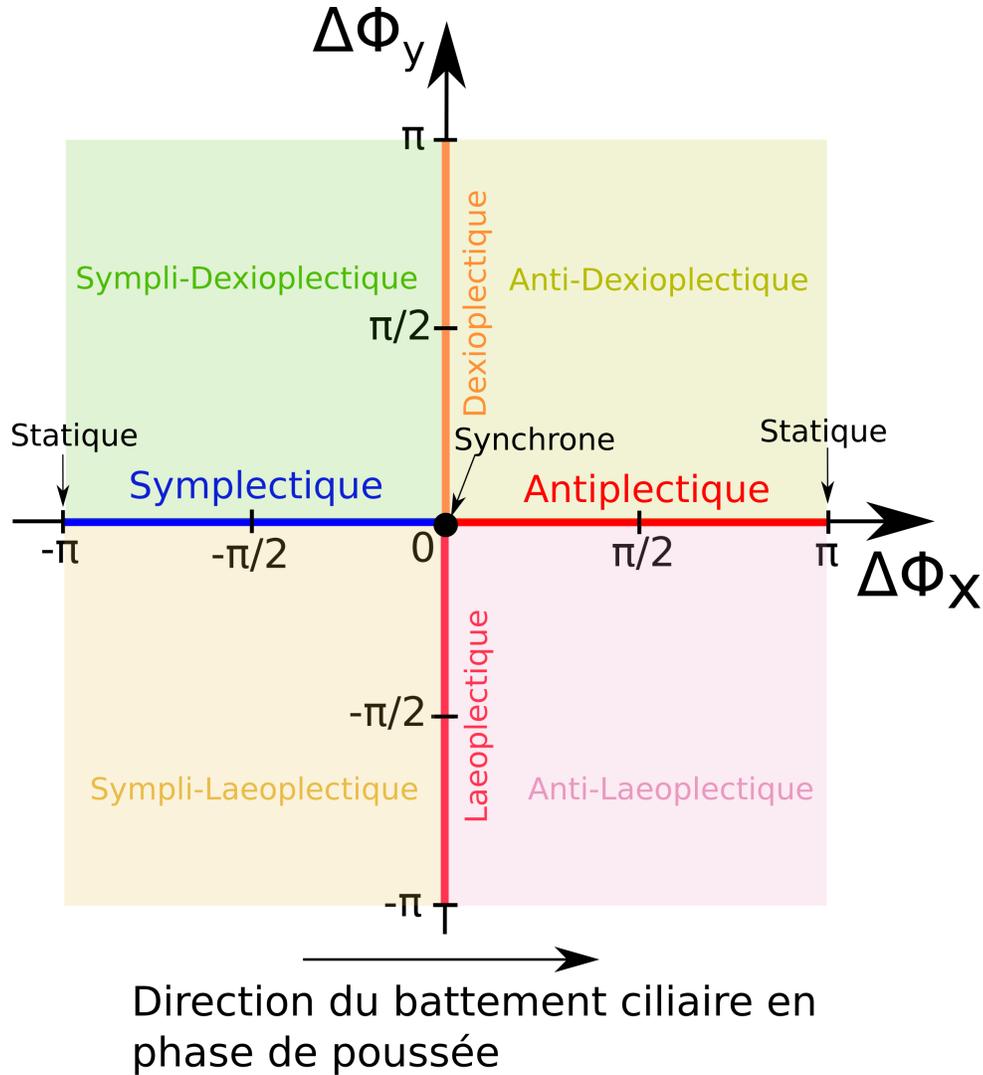


Figure 2.7 Vue schématique des différents types d'ondes MCW rencontrées en fonction du décalage de phase  $\Delta\Phi$  entre cils voisins.  $\Delta\Phi_x$  est le décalage de phase dans la direction de battement des cils, et  $\Delta\Phi_y$  le décalage de phase dans la direction transverse. Dans ce schéma, la direction de battement du cil coïncide avec l'axe  $\Delta\Phi_x$ .

que les mêmes types d'ondes puissent être observés chez des organismes évoluant dans des régimes d'écoulements totalement différents intrigue ainsi la communauté scientifique depuis de nombreuses années, et amène à se demander quel est le mécanisme physique se cachant derrière la capacité des ondes métachronales à transporter les fluides et leur efficacité.

Notons ici que les travaux expérimentaux de Gheber *et al.* [67] sur un œsophage de grenouille ont montré qu'une modification de la viscosité du mucus peut causer, en dehors d'une diminution de la fréquence de battement des cils, un changement dans la métachro-

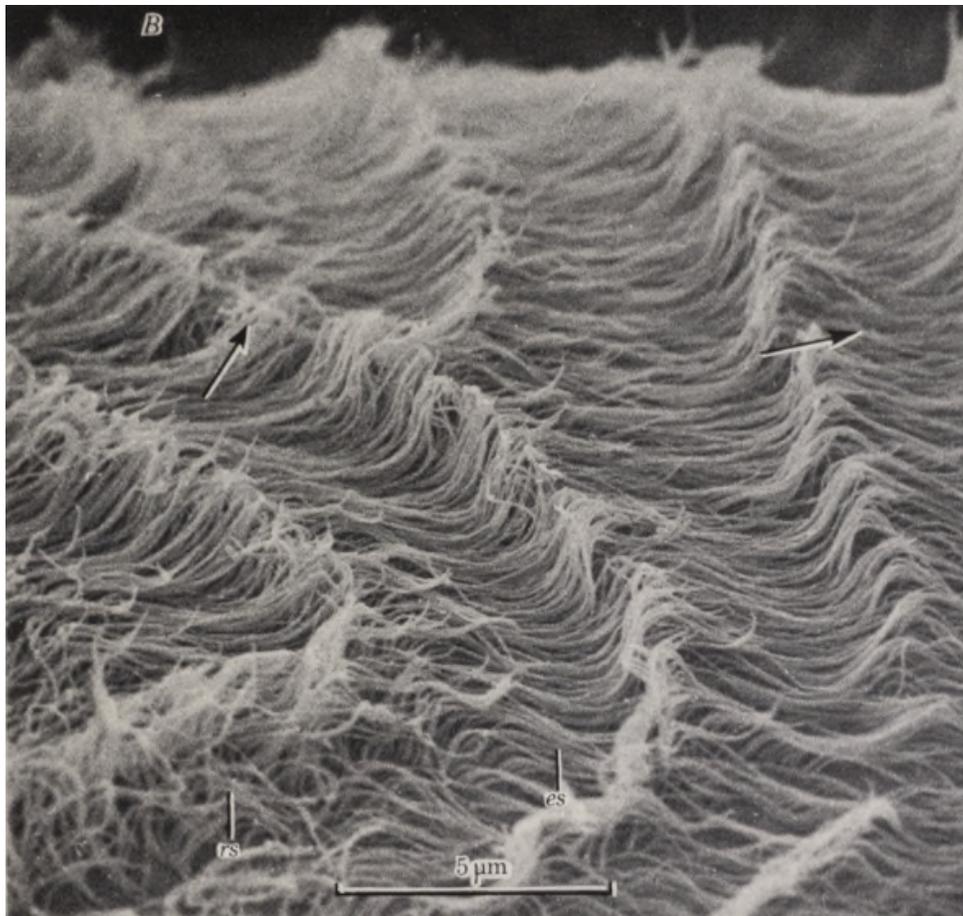


Figure 2.8 Onde métachronale symplectique observée par microscopie électronique chez *Opalina*, un parasite de la famille des Opalinidae qui évolue à  $Re \approx 0.02$ . Image issue de [214].

nie. Ainsi, en augmentant la viscosité du milieu, ils ont observé que le degré de corrélation des cils diminue dans la direction où la poussée s'effectue, tandis qu'il reste identique (voir augmente) dans la direction transverse. La longueur des ondes MCW a également cru de 50%, et la direction de l'onde s'est modifiée pour finalement devenir plus ortho-plectique. Ils ont expliqué ces résultats par une diminution de l'asymétrie temporelle du battement. Ces résultats expérimentaux tendent fortement à montrer que les interactions hydrodynamiques ont un rôle prépondérant dans l'émergence des ondes MCW.

### 2.1.3 Maladies liées à la clairance mucociliaire

De nombreuses maladies sont directement liées à la clairance mucociliaire (MCC). La combinaison d'une hypersécrétion de mucus et d'une faible densité de cils, ou de cils dyskinétiques, provoque généralement une mauvaise clairance mucociliaire, ce qui cause une accumulation de mucus propice au développement d'infections microbiennes. En outre,

une épaisseur de mucus trop importante peut mener à l'obstruction pure et simple d'une bronchiole, supprimant ainsi tout un pan du réseau formé par les bronches [53]. Dans la suite, une revue rapide des principales maladies impactant ou étant impactées par la MCC est faite.

### 2.1.3.1 L'asthme

L'asthme est une maladie chronique qui affecte les bronches. Cette maladie est très commune : environ 5% des adultes et 10% des enfants sont concernés dans le monde. L'asthme peut apparaître à n'importe quel âge. Ses symptômes sont une toux lorsqu'un effort est requis, des difficultés à respirer, un sentiment d'oppression au niveau de la poitrine, et un sifflement perceptible lors de l'expiration. L'asthme est caractérisé par deux phénomènes : une contraction des muscles qui entourent les bronches causant une inflammation, puis un œdème à l'intérieur des bronches et une plus grande sécrétion de mucus. Il en résulte une réduction de l'écoulement d'air dans les voies respiratoires. Les conditions extérieures, telles que le froid, le tabac, ou bien la pollution atmosphérique peuvent empirer la condition de la personne et initient généralement une crise. La figure 2.9 représente schématiquement les changements physiologiques dans les bronches lorsqu'une personne asthmatique a une crise.

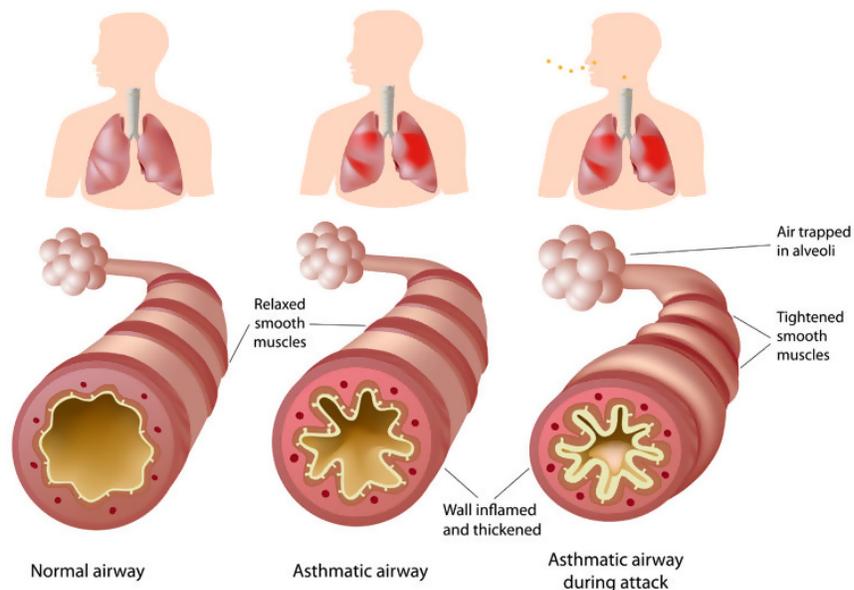


Figure 2.9 Différence entre des bronches normales et les bronches d'une personne asthmatique. Image issue de [180].

Les travaux précurseurs de Hilding [92] ont montré que la clairance mucociliaire est altérée chez une personne asthmatique. En particulier, il est observé que les personnes ayant un asthme de modéré à sévère possèdent moins de cils vibratiles. Certains des cils restant sont

également non fonctionnels (immobiles ou dyskinétiques), et leur fréquence de battement est réduite [217]. En outre, leur orientation est moins bien organisée, et donc les cils sont moins efficaces à transporter le mucus [129]. La surface épithéliale est en outre détériorée, et le mucus secrété est différent de celui d'une personne saine.

Néanmoins, de nouveaux traitements prometteurs, tant pour les asthmes sévères (thermoplastie bronchique, thérapies anti-IL-5 et anti-IgE, etc.), que modérés et légers, sont actuellement développés [23, 49].

### 2.1.3.2 La mucoviscidose

La mucoviscidose est la plus commune des maladies génétiques fatales affectant les jeunes adultes et enfants dans le monde. Il est estimé qu'environ 1 nouveau né sur 3000 a la mucoviscidose [160] (1 sur 2500 si l'enfant est d'ascendance caucasienne). Cette maladie affecte principalement les poumons, mais aussi d'autres organes tels que le foie, les reins, le pancréas et les intestins. En dépit d'énormes efforts de recherches à ce niveau, aucun traitement ne peut aujourd'hui empêcher la mort de la personne atteinte, dont l'espérance de vie grâce aux avancées de la médecine est aujourd'hui de 37 ans (contre 14 ans en 1969 dans les pays industrialisés).

Différents degrés de cette pathologie existent, et les symptômes peuvent varier en sévérité d'un individu à l'autre. Toutefois, dans tous les cas, les principaux symptômes sont une difficulté à respirer, le fait de tousser du mucus et d'avoir de nombreuses infections au niveau des sinus, une faible croissance, de la stéatorrhée (i.e., la présence d'un excès de gras dans les selles), et l'infertilité chez les hommes [95].

La mucoviscidose est due à la présence d'une mutation dans les deux copies du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) qui code les protéines membranaires. Cela signifie qu'une personne peut être porteuse de la maladie mais ne pas être affectée si seulement un seul de ses gènes est affecté. On estime ainsi qu'environ 4% des personnes d'ascendance caucasienne sont aujourd'hui porteuses d'un gène défectueux. Notons qu'à l'heure actuelle, plus de 2000 mutations de ce gène ont été identifiées. Néanmoins, chez 85% des personnes ayant la mucoviscidose, la même mutation est retrouvée [176]. Lorsque les deux gènes CFTR sont affectés par une mutation, on observe alors une absorption d'ions sodium  $\text{Na}^+$  anormalement élevée, ainsi qu'une trop faible sécrétion d'ions  $\text{Cl}^-$ , provoquant une diminution du volume d'eau secrété par les muqueuses, et en conséquence un épaissement du mucus par déshydratation [16]. Ce mucus épais et visqueux ne peut alors plus être transporté par les cils et devient stagnant, ce qui cause le développement de nombreuses infections et inflammations des voies respiratoires. De plus,

une hypersécrétion de mucus est générée en réponse aux inflammations, aggravant encore la situation. Il a en outre été observé que l'acidité de l'ASL augmente, ce qui amène à une diminution de l'activité antimicrobienne [83]. La figure 2.10 présente une vue schématique d'une bronche chez une personne atteinte de la mucoviscidose.

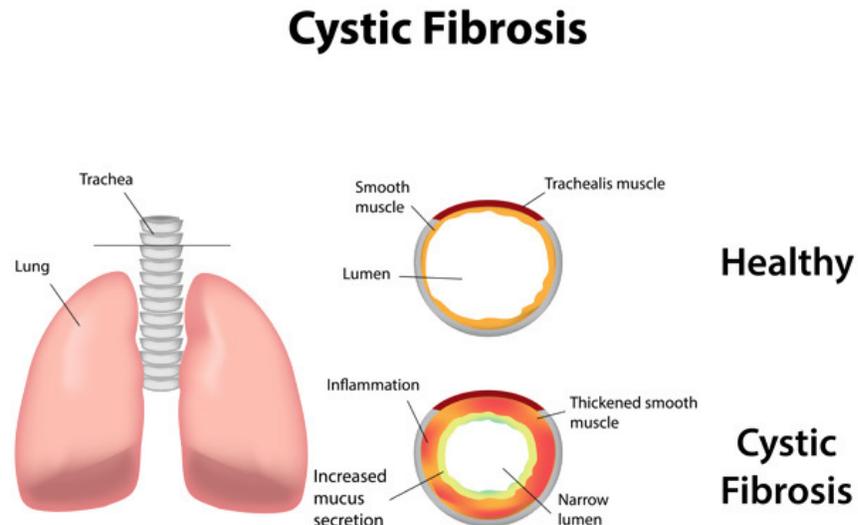


Figure 2.10 Différence entre des bronches normales et des bronches de personnes atteintes de mucoviscidose. Image issue de [5].

Jusqu'à peu, le traitement médical de la mucoviscidose était uniquement palliatif, et reposait sur le soin des séquelles générées par la maladie au niveau des voies respiratoires. Ainsi, l'inhalation d'antibiotiques est couramment utilisée afin de limiter les infections bactériennes, tandis que les macrolides servent à réduire l'inflammation des bronches [50].

À l'heure actuelle, des traitements sont développés, ou déjà en cours d'utilisation, comme par exemple l'inhalation de solution saline hypertonique afin de réhydrater le mucus [69], l'inhalation de dornase qui détruit les débris d'ADN présents dans le mucus, diminuant ainsi sa viscosité [178], l'inhalation de mannitol qui permet d'améliorer la clairance [2], ou bien encore la physiothérapie respiratoire. Néanmoins, pour le moment, seule la transplantation de poumons permet d'augmenter l'espérance de vie des patients significativement [183]. Toutefois, de nouvelles pistes de traitements, prenant avantages des propriétés rhéologiques du mucus, sont actuellement en cours de développement. Parmi celles-ci, un nouvel appareil d'aide à la respiration, le SIMEOX, dont le principe repose sur la déstructuration à l'échelle moléculaire du mucus par cisaillement de l'interface mucus-air, est actuellement développé par la société Physio-Assist. Ici, c'est de la thixotropie et de la rhéofluidifiante dont l'appareil tire avantage : le mucus est cisailé au début de la phase expiratoire, ce qui cause sa fluidification et permet son transport. Puis, après un temps de reprise thixotrope (évalué à environ 17s pour une reprise à 90% sur du mucus synthétique présentant les

mêmes propriétés que le mucus d'une personne atteinte de mucoviscidose [124]), le mucus reprend sa structure originelle et redevient stagnant lors de la phase inspiratoire, l'empêchant ainsi de repartir en sens inverse. Un objectif à long terme de ce projet est ainsi de simuler, après avoir implémenté une loi rhéologique appropriée pour le mucus qui tient compte de la thixotropie et de la rhéofluidifiante [124], une configuration PCL-mucus-air soumise à l'action de ce dispositif.

### 2.1.3.3 La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est définie comme étant une maladie des poumons résultant d'une obstruction progressive et irréversible des bronches. Il en résulte un débit d'air amoindri, qui fait que les individus avec la BPCO sont incapables de faire des activités physiques simples telles que monter un escalier. La cause principale de la BPCO est le tabagisme. Lam *et al.* [130] ont observé que le fait de fumer induit une diminution de la clairance mucociliaire du fait d'un rapetissement des cils, ce qui rend l'épithélium respiratoire dysfonctionnel. Les cils des fumeurs "sains" sont plus petits que les cils des non fumeurs, et les cils des fumeurs ayant la BPCO sont encore plus petits que ceux des fumeurs sains. Même après avoir complètement arrêté de fumer, le battement des cils nasaux reste altéré [118]. Au contraire des personnes atteintes d'asthme, l'utilisation de bronchodilatateurs aide les personnes atteintes de la BPCO à mieux respirer. La figure 2.11 donne une vue schématique des bronches chez un individu atteint de BPCO.

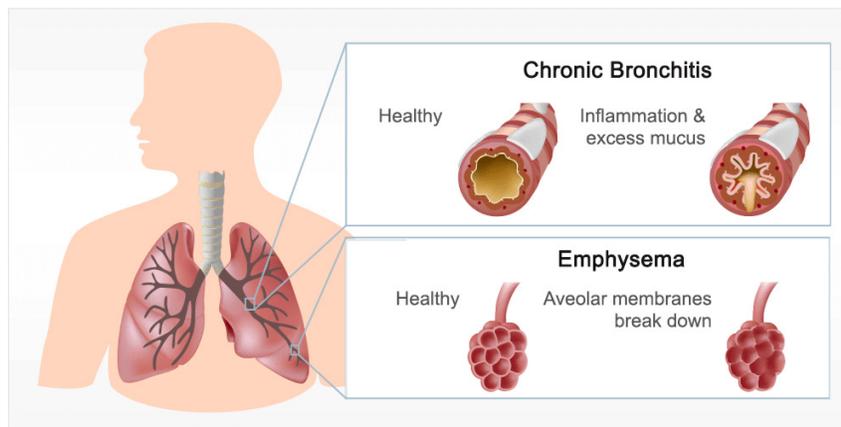


Figure 2.11 Différence entre des bronches normales et des bronches de personnes atteintes de BPCO. L'emphysème est une forme particulière de BPCO. Image issue de [6].

## 2.2 Physique des écoulements rampants

Dans cette partie, les bases théoriques nécessaires à l'étude des écoulements visqueux sont introduites. Le lecteur peut se référer à [63, 81] pour une description plus détaillée des écoulements rampants.

### 2.2.1 L'équation de Stokes

De manière générale, le mouvement d'un fluide Newtonien incompressible isotherme, de viscosité dynamique  $\eta$ , masse volumique  $\rho$ , est décrit par les équations de Navier-Stokes et de continuité :

$$\begin{cases} \rho \left( \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} \right) = -\nabla p + \eta \Delta \mathbf{u} + \mathbf{F} \\ \frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{u}) = 0 \end{cases} \quad (2.1)$$

où  $\mathbf{u} = \mathbf{u}(\mathbf{x}, t)$  est la vitesse,  $p = p(\mathbf{x}, t)$  la pression,  $\mathbf{x}$  le vecteur position, et  $t$  le temps. La première équation décrit la conservation de la quantité de mouvement, tandis que la deuxième représente l'équation de conservation de la masse. La première équation relie la vitesse  $\mathbf{u}$  à la pression  $p$  et aux forces extérieures  $\mathbf{F}$  par unité de volume appliquées sur le fluide. Cette équation nous indique que le transport de la quantité de mouvement peut être dû soit à la viscosité, soit à la convection de l'écoulement lui-même.

Il est possible de comparer dans ces équations l'importance relative du terme inertiel  $\mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u}$  par rapport au terme visqueux  $\frac{\eta}{\rho} \Delta \mathbf{u}$ . Si l'on suppose que  $L$  est la longueur caractéristique du problème, et que  $U$  est l'échelle de vitesse caractéristique, il vient immédiatement que :

$$\frac{\mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u}}{\frac{\eta}{\rho} \Delta \mathbf{u}} \sim \frac{UL}{\nu} = Re \quad (2.2)$$

avec  $\nu$  la viscosité cinématique du fluide, et l'on reconnaît ici l'expression du nombre de Reynolds  $Re$ . Ainsi, dans l'hypothèse où  $Re \ll 1$ , il est possible de négliger le terme inertiel  $\mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u}$  de l'équation (2.1), qui devient :

$$\rho \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = -\nabla p + \eta \Delta \mathbf{u} + \mathbf{F} \quad (2.3)$$

Dans l'équation (2.3), le terme  $\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t}$  représente le déséquilibre entre les forces motrices et la dissipation visqueuse, qui est quasi-instantanée chez les écoulements à très faibles nombres de Reynolds. L'écoulement peut ainsi être considéré comme étant en permanence à l'équilibre :  $\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = 0$ .

Enfin, le fluide considéré étant incompressible, il est possible de simplifier l'équation de conservation de la masse, pour obtenir une équation représentant la contrainte d'incompressibilité :

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad (2.4)$$

On obtient alors le problème de Stokes quasi-statique :

$$\begin{cases} \eta \Delta \mathbf{u} = \nabla p + \mathbf{F} \\ \nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \end{cases} \quad (2.5)$$

On notera que l'équation de conservation de la masse se réduit à une contrainte d'incompressibilité ici, car la masse volumique ne joue plus aucun rôle dans ce problème. Elle pourra néanmoins intervenir au travers des forces extérieures, comme la force de gravité  $\mathbf{f} = \rho \mathbf{g}$  par exemple, avec  $\mathbf{g}$  l'accélération de la pesanteur. Néanmoins, notons que du fait des petites dimensions généralement considérées, le poids n'intervient que très rarement dans les problèmes microfluidiques. Les termes inertiels liés à la vitesse et non linéaires ayant disparu, l'équation de Stokes traduit une relation linéaire entre la vitesse du fluide et les contraintes, et l'on a ainsi une simple équation aux dérivées partielles linéaire. L'une des conséquences de cette linéarité est que la force  $\mathbf{F}$  appliquée sur un solide varie linéairement avec sa vitesse  $\mathbf{u}$  :

$$\mathbf{F} = R\mathbf{u} \quad (2.6)$$

où  $R$  représente la matrice de résistance. Si la vitesse change de signe, alors la force changera de signe pareillement.

Il faut noter que dans la quasi majorité des écoulements rampants, le fluide est incompressible. Il est alors possible de reformuler l'équation de Stokes de deux façons [63] :

- Si les conditions aux limites du problème que l'on souhaite étudier dépendent du champ de vitesse, on préférera prendre le rotationnel de l'équation (2.5) :

$$\Delta \omega = \frac{1}{\mu} \text{rot} \mathbf{F} \quad (2.7)$$

où  $\omega$  représente le rotationnel du champ de vitesse, et en l'absence de forces extérieures, il vient que :

$$\Delta \omega = 0 \quad (2.8)$$


---

- Si les conditions aux limites du problème que l'on souhaite étudier dépendent de la pression, on prendra plutôt la divergence de l'équation (2.5) pour obtenir :

$$\Delta p = \frac{1}{\mu} \operatorname{div} \mathbf{F} \quad (2.9)$$

Et en l'absence de forces extérieures :

$$\Delta p = 0 \quad (2.10)$$

où l'on retrouve ici l'équation de Laplace.

Il est intéressant de noter que la viscosité a disparu des équations (2.8) et (2.10) : en effet, pour des nombres de Reynolds faibles, les lignes de courant resteront ainsi toujours identiques quelque soit la valeur de la viscosité ; et cette dernière ne détermine que l'amplitude relative du gradient de pression et de la vitesse.

Les micro-nageurs évoluent dans de tels environnements, où le nombre de Reynolds est très faible (typiquement compris entre  $10^{-5}$  et  $10^{-1}$ ). On appelle ces écoulements contrôlés par la viscosité des *écoulements rampants*. Pour de tels écoulements, seule la diffusion est responsable du transport de la quantité de mouvement.

## 2.2.2 The Scallop Theorem

L'équation (2.5) est linéaire et indépendante du temps. Aussi, pour un fluide Newtonien, les mouvements se produisant à  $Re \approx 0$  sont réversibles temporellement. C'est la propriété de *réversibilité* des équations de Stokes : lorsqu'un solide se déplace dans un écoulement rampant et génère un déplacement du fluide, puis revient à sa position initiale en suivant le mouvement inverse, alors les particules fluides suivront les mêmes lignes de courant, mais en sens inverse, retrouvant au final leur position initiale. La force moyenne générée par un mouvement réversible temporellement est nulle, ce qui implique qu'il est impossible pour un organisme de se propulser en utilisant de tels mouvements.

C'est ce phénomène qu'explique E. M. Purcell dans son célèbre article "*Life at low Reynolds number*" [172] où il énonce son "théorème de la Coquille". Dans ce dernier, il prend l'exemple d'une coquille Saint-Jacques théorique ne disposant que d'un unique degré de liberté, qu'il imagine évoluer dans un environnement à très faible nombre de Reynolds. Dans son habitat habituel ( $Re \gg 1$ ) où l'inertie est présente, la coquille peut se déplacer en combinant deux mouvements spatialement symétriques : un mouvement d'ouverture lent, et un mouvement de fermeture rapide générant une forte propulsion en avant par la

création d'un jet d'eau. Bien que le déplacement suivi lors de la phase d'ouverture et de fermeture ait été le même, l'inertie permet à ce mouvement spatialement symétrique de générer un déplacement. Le nombre de Reynolds de ce type de mouvement est typiquement  $\mathcal{O}(10^5)$  [207].

Cependant, si notre coquille imaginaire se retrouvait maintenant placée dans un environnement à très faible nombre de Reynolds ( $Re \ll 1$ ), elle ne pourrait plus se déplacer de cette manière car à l'issue de ses mouvements d'ouverture/fermeture, chaque particule fluide aurait suivi les mêmes lignes de courants, et en conséquence la coquille retrouverait sa position initiale, quelles qu'aient été les vitesses d'ouverture et de fermeture, comme cela est illustré sur la figure 2.12.

Notons que la propriété de réversibilité de l'équation de Stokes nous indique aussi que si  $\mathbf{u}$  est une solution de l'équation de Stokes, alors  $-\mathbf{u}$  l'est aussi, en contraste avec l'équation de Navier-Stokes qui ne possède pas cette propriété. Chacune des combinaisons linéaires possibles de  $\mathbf{u}$  sera également une solution : c'est la propriété d'*additivité* des solutions de l'équation de Stokes. En outre, l'absence de temps dans l'équation de Stokes signifie qu'il n'y a en réalité pas d'échelle temporelle liée au problème : pour un mouvement réciproque, il est impossible de faire la distinction entre un déplacement s'effectuant selon les  $t$  positifs des  $t$  négatifs. En conséquence, seule la présence d'une asymétrie spatiale dans le battement permet de faire la différence, et la propulsion des micro-nageurs doit ainsi être abordée d'un point de vue géométrique. Une conséquence de cette linéarité est que l'écoulement dépend instantanément des conditions aux limites, et si la frontière cesse de bouger, alors le fluide cesse de se déplacer. Le théorème de la Coquille nous indique également qu'un unique degré de liberté dans le mouvement ne peut être suffisant pour générer un déplacement moyen non nul lors d'une période d'actuation.

Ce théorème n'est valide que sous certaines hypothèses : le nageur présentant un mouvement réciproque doit être isolé et situé dans un fluide Newtonien au repos où aucune force extérieure n'intervient.

### 2.2.3 Briser la symétrie

Pour générer de la propulsion, les micro-organismes se doivent donc d'avoir un mouvement non réversible dans le temps. En d'autres termes, il leur est nécessaire d'introduire une brisure de symétrie dans leur mouvement. Plusieurs solutions peuvent alors être utilisées afin de s'affranchir du théorème de la Coquille [133]. Parmi celles ci, certaines sont particulièrement pertinentes dans le contexte de la clairance mucociliaire, et relèvent de l'utilisation :

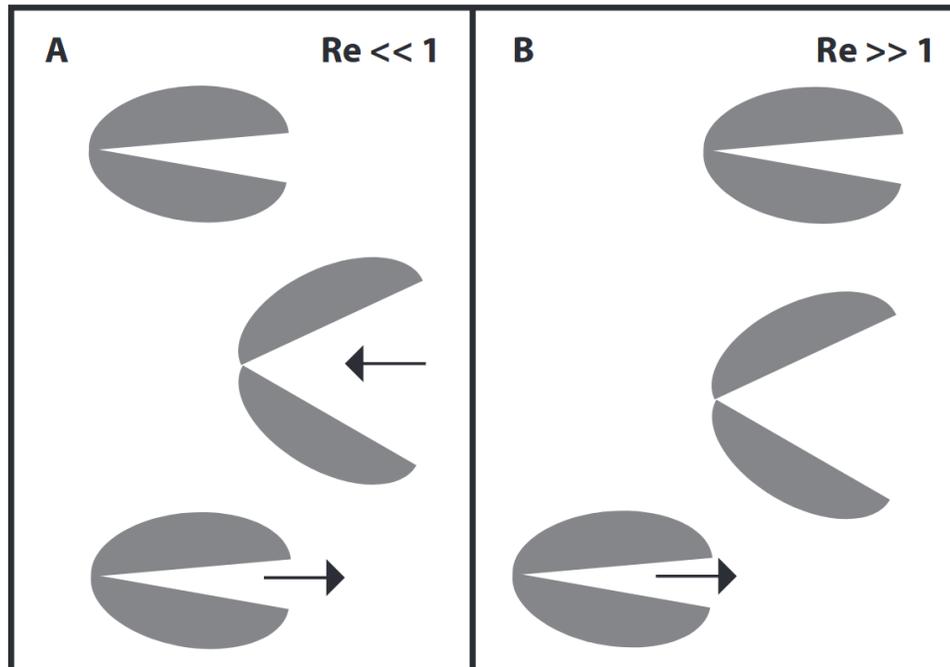


Figure 2.12 Illustration du théorème de la Coquille. (A) À faibles nombres de Reynolds, le mouvement réciproque de la coquille n'induit aucun déplacement à la fin du cycle d'ouverture/fermeture. (B) À forts nombres de Reynolds, le mouvement réciproque de la coquille induit un déplacement à la fin du cycle d'ouverture/fermeture grâce à l'action de l'inertie. Image issue de [190].

1. *de mouvements non-réciproques*
2. *des interactions hydrodynamiques entre solides*
3. *de l'environnement physique*

### 2.2.3.1 Mouvements non-réciproques

Cette catégorie fait référence aux mouvements spatialement asymétriques, que l'on peut décomposer en deux sous-types : *l'asymétrie spatiale du battement*, et *l'asymétrie d'orientation du plan de battement*.

**Asymétrie spatiale du battement** Dans le cas des organismes vivants, cette asymétrie peut se présenter sous plusieurs formes, aussi bien chez les cellules procaryotes qu'eucaryotes. Néanmoins, chez les cellules utilisant des flagelles, cette asymétrie sera souvent présente sous la forme d'une onde se propageant le long de leurs appendices, conduisant à des mouvements plans, hélicoïdaux, ou bien doublement hélicoïdaux. [19, 61, 140]. Au contraire, chez les cellules ciliées, comme c'est le cas des cellules du système respiratoire, cette asymétrie sera généralement présente sous la forme d'une phase de poussée où les

cils sont droits, rigides, et orthogonaux à l'écoulement, et d'une phase de récupération où les cils se courbent et se rapprochent de la surface solide. De cette façon, la différence entre la surface balayée lors de la phase de poussée et celle balayée lors de la phase de récupération est non nulle à l'issue d'un cycle de battement, ce qui permet de générer de la propulsion. Ce mouvement (tout comme le mouvement de certains flagelles) est dû au glissement relatif des paires de microtubules entre elles par l'action de moteurs moléculaires. Toutefois, le mécanisme permettant à ces moteurs de différencier les phases de poussée et de récupération est encore le sujet d'intenses recherches [189]. L'influence de cette asymétrie sera étudiée au chapitre 8.

Enfin, notons qu'il est possible d'utiliser d'autres types de mouvements non-réciproques afin de produire du déplacement, ce qui est particulièrement pertinent dans le développement de micro-nageurs artificiels. On cherchera alors, en règle générale, à trouver des mouvements ayant au minimum 2 degrés de liberté, c'est-à-dire couvrant une surface finie dans l'espace des paramètres lors d'une période d'actuation comme c'est le cas chez les cellules ciliées. Le micro-nageur artificiel le plus simple usant de ce principe est le célèbre "nageur à trois-liens" imaginé par Purcell [172]. Celui-ci, par la mise en mouvement plane de 2 bras rotatifs reliés à un bras central, permet de générer de la propulsion. Des mouvements plus complexes ont ensuite été imaginés, et notamment le "nageur à trois-liens optimisé", visible sur la figure 2.13, pour lequel le motif géométrique de battement imaginé par Purcell a été optimisé d'un point de vue cinématique et énergétique [213]. Notons ici qu'il n'est pas obligatoire que les deux de degrés de liberté aient une origine géométrique : il est en effet possible de produire une brisure de symétrie en jouant sur d'autres paramètres physiques, tels par exemple le volume ou la courbure d'un appendice [58]. Enfin, une dernière façon de générer de la propulsion est par l'utilisation de matériaux élastiques. Ainsi, des filaments flexibles, actionnés réciproquement à l'une de leurs extrémités (l'autre étant libre), peuvent effectuer un mouvement spatialement asymétrique si les forces élastiques s'exerçant sur le filament contrebalancent les forces de traînée [133, 238]. L'allure du filament est ainsi concave lors du mouvement "aller" et convexe lors du mouvement "retour", ce qui permet de générer de la propulsion.

**Asymétrie du plan d'orientation du battement** Une autre solution tient dans le fait d'adopter un plan d'actuation différent lors du mouvement aller et du mouvement retour. Prenons l'exemple de bâtonnets rigides attachés à une surface, battant selon un plan normal à la surface lors de la première moitié de leur cycle, puis revenant à leur position d'origine lors de la seconde partie en suivant un plan incliné par rapport à la

---

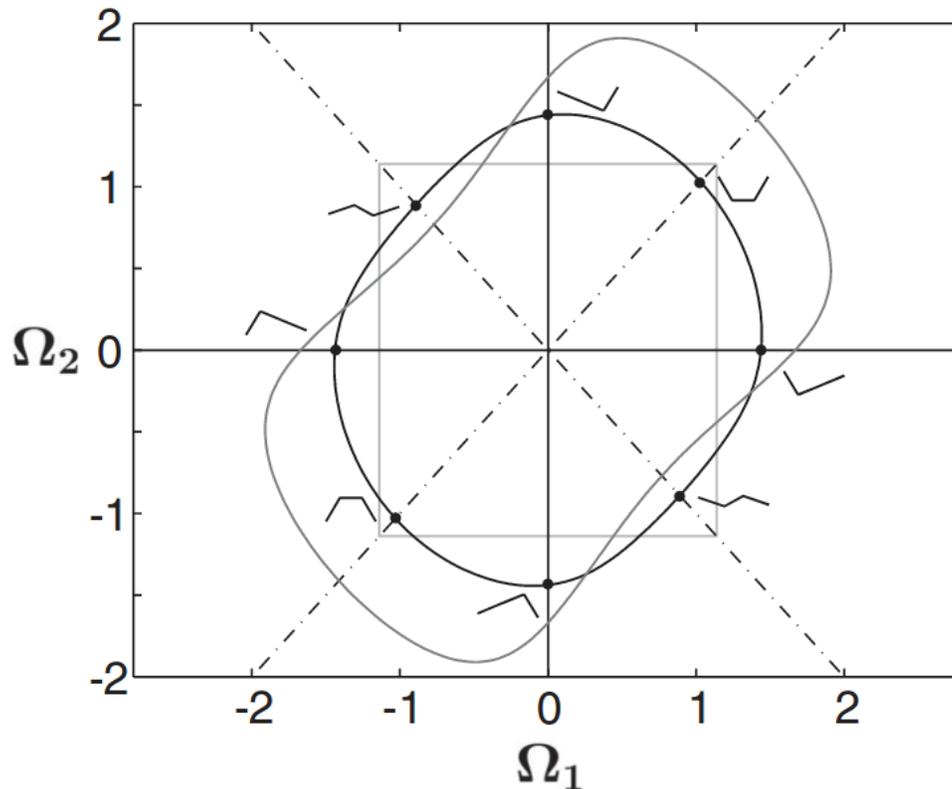


Figure 2.13 Séquence de battement du nageur à trois bras optimisé développé par [213] dans le diagramme de phase  $(\Omega_1, \Omega_2)$ . La courbe noire correspond à la séquence de mouvement menant à une efficacité maximale, la courbe grise celle produisant la vitesse maximale, et la courbe grise légère est le motif imaginé par Purcell. Image issue de [213].

normale. Le mouvement résultant, bien que géométriquement identique, générera de la propulsion du fait de la brisure de symétrie liée à la présence du mur. On retrouvera cette asymétrie dans la quasi-totalité des battements ciliaires, à l'exception notoire des cils respiratoires pour lesquels le plan de battement est purement vertical [34, 191]. Cette "anomalie" soulève plusieurs questions qui seront traitées en détails au chapitre 7.

### 2.2.3.2 Utilisation des interactions hydrodynamiques

Le théorème de la Coquille n'est valable que dans un environnement où le fluide est au repos, et le nageur isolé. Cela n'est néanmoins pas le cas en règle générale, et de nombreuses perturbations hydrodynamiques ont lieu en milieu naturel, généralement liées à l'action de cellules voisines. Il est ainsi possible que deux appendices présentant tous deux le même cycle d'actuation spatialement symétrique soient à même de générer de la propulsion à partir du moment où il existe un décalage de phase  $\Delta\Phi$  entre leurs battements respectifs. C'est ainsi que l'on observera souvent des comportements collectifs liés au dé-

calage de phases entre cellules ciliées voisines. On retrouve ainsi dans cette catégorie les ondes métachronales, dont l'impact sur le transport mucociliaire sera étudié en détails au chapitre 5. D'autres types de synchronisation existent, notamment entre flagelles. Ainsi, il a été observé que deux spermatozoïdes voisins synchronisent leur nage afin de réduire la résistance visqueuse ressentie [240], et certaines algues telles *chlamydomonas reinhardtii* possèdent deux flagelles dont les battements se synchronisent avec un léger décalage de phase [175].

### 2.2.3.3 Utilisation de l'environnement physique

Une hypothèse importante liée au théorème de la Coquille est que le fluide considéré est un fluide Newtonien. Cela est cependant rarement le cas lorsque des fluides biologiques sont impliqués. Au contraire, ils exhibent souvent des propriétés rhéologiques très complexes. Dans le cas du mucus, plusieurs de ses propriétés peuvent être exploitées afin de générer de la propulsion :

- *sa visco-élasticité* – Le mucus est un fluide viscoélastique, c'est-à-dire que sa viscosité diminue si le taux de cisaillement augmente. Il est ainsi possible de prendre avantage de cela en jouant sur la vitesse à laquelle le mucus est mis en mouvement, produisant ainsi un déplacement non nul à la fin d'un cycle d'actuation. Cela a notamment été démontré expérimentalement par Qiu *et al.* [174] qui, en utilisant un micro-nageur artificiel effectuant un mouvement réciproque dans un fluide viscoélastique à  $Re \ll 1$ , ont réussi à générer de la propulsion. Notons que le micro-nageur ainsi conçu pouvait également se déplacer dans un fluide rhéo-épaississant. Cette propriété, liée au comportement non-Newtonien du mucus, est très importante car elle nous indique qu'un battement spatialement asymétrique des cils n'est pas requis pour générer de la propulsion. De même, il est utile de se remémorer que même si la PCL est souvent considérée comme étant un fluide Newtonien, ceci n'est pas exactement le cas ; et cela implique donc que les cils battent dans une couche de PCL moins visqueuse lors de la phase de poussée.
- *ses propriétés thixotropes* – Sous l'action d'une contrainte exercée pendant un certain laps de temps  $T_1$ , la viscosité du mucus va se modifier progressivement. Néanmoins, lorsque l'on cesse d'appliquer cette contrainte, la viscosité du mucus ne recouvrera sa viscosité initiale qu'après un temps de reprise thixotrope  $T_2 > T_1$ . Cela vient du fait que des effets de mémoire sont présents chez les fluides polymériques, et ainsi jouer sur la relaxation des contraintes permet de générer de la propulsion chez les fluides possédant des propriétés thixotropes.

Enfin, notons que la présence d'un milieu diphasique tel que celui observé dans le cadre de la clairance mucociliaire n'est pas suffisante à elle seule pour générer de la propulsion, mais qu'elle peut améliorer celle-ci grâce au rapport de viscosité existant entre les deux fluides. Ainsi, un cil de l'épithélium respiratoire dont la pointe pénètre dans le mucus lors de la phase de poussée peut tirer avantage de cet écart de viscosité au même titre qu'une personne nageant le crawl lorsque ses bras pénètrent dans l'eau. La situation est cependant inversée ici : alors qu'en effectuant ce mouvement le nageur cherche à se propulser, les cils cherchent à propulser le mucus.

Notons également qu'une autre caractéristique liée au caractère diphasique de la clairance mucociliaire est l'effet de lubrification qui se produit au niveau de l'interface PCL-mucus, et qui permet au mucus de glisser plus facilement sur la PCL. Cela est possible grâce à la plus faible viscosité de cette dernière qui permet un cisaillement plus important au niveau de l'interface.

#### **2.2.3.4 Optimisation par l'asymétrie temporelle du battement**

Bien que l'asymétrie temporelle du battement ne soit pas à même de fournir de la propulsion par elle-même, elle peut en revanche grandement améliorer la propulsion en présence d'une autre asymétrie (spatiale par exemple) [107]. Son influence dans le cadre de la clairance mucociliaire sera étudiée au chapitre 8.

## 2.3 Revue des méthodes numériques

Du fait que les observations *in vivo* du battement des cils respiratoires sont extrêmement difficiles à effectuer, un grand travail numérique a déjà été fait sur le sujet, notamment grâce aux nombreux modèles développés pour étudier la propulsion ciliaire. Dans ce qui suit, un bref aperçu des différents modèles existant est donné. Premièrement, nous expliquons le principe derrière l'utilisation des "stokeslets" ou charges ponctuelles, puis nous présentons les différentes méthodes engendrées par ceux-ci. Puis, une revue des modèles n'utilisant pas de stokeslets est fait. Enfin la méthode de Boltzmann sur réseau est introduite comme une alternative à toutes ces méthodes. Les résultats numériques majeurs obtenus sur la clairance mucociliaire utilisant les différents modèles sont aussi présentés tout au long de ce chapitre. Pour une revue complète concernant les méthodes utilisant des stokeslets, le lecteur peut se référer à Brennen et Winet [19], et à Smith *et al.* [204].

### 2.3.1 Modéliser les forces par des singularités

L'étude des écoulements rampants générés par battement ciliaire a été rendue possible par l'utilisation de méthodes reproduisant l'écoulement au moyen de distribution de singularités généralement appelées *charges ponctuelles* ou bien encore *stokeslets* [82, 164], que nous introduisons ci-dessous.

#### 2.3.1.1 Introduction au stokeslets

Il a été démontré dès le milieu des années 70 que si l'on considère, dans un écoulement à très faible nombre de Reynolds, l'intensité et la direction d'une force ponctuelle étant à l'origine d'un système de coordonnées  $\mathbf{x}$  comme étant  $8\pi\mu\alpha$ , où  $\alpha$  désigne l'intensité et la direction d'un stokeslet, alors les solutions pour la vitesse et la pression du fluide peuvent s'écrire sous la forme [37] :

$$\begin{aligned} \mathbf{u}(\mathbf{x}, \alpha) &= \alpha/r + (\alpha \cdot \mathbf{x})\mathbf{x}/r^3 \\ p(\mathbf{x}, \alpha) &= 2\mu\alpha \cdot \mathbf{x}/r^3 \end{aligned} \tag{2.11}$$

où  $r = |\mathbf{x}|$ . L'implication majeure de ceci est la possibilité de construire des singularités d'ordres plus élevés en combinant cette solution et ses dérivées. L'écoulement généré par des flagelles put ainsi être étudié pour la première fois en superposant de telles solutions [71, 82]. Par la suite, il fut montré que les solutions de nombreux écoulements complexes pouvaient être trouvées grâce à la superposition de ces singularités, utilisant pour cela les solutions exactes obtenues pour des géométries simples, telles par exemple des sphéroïdes se déplaçant dans un écoulement [36, 37]. Parmi les solutions établies, une est particuliè-

rement importante pour la modélisation des cils : la solution obtenue pour la translation d'un sphéroïde allongé d'axe majeur  $a$  et d'axe mineur  $b$ . En décomposant sa vitesse en une composante parallèle  $U_s$  et perpendiculaire  $U_n$  par rapport à l'axe principal, et en considérant la force exercée sur un élément contenu entre deux plans perpendiculaires à l'axe majeur de ce sphéroïde et séparés d'une distance  $d_s$ , il a été montré que la force pouvait elle aussi être décomposée en deux composantes :

$$F_s = -C_s U_s d_s; \quad F_n = -C_n U_n d_s \quad (2.12)$$

où  $C_s$  et  $C_n$  sont des constantes dépendantes de  $\mu$ ,  $a$ , et  $b$ , mais indépendantes des vitesses fluides  $U_s$  et  $U_n$  et de la position de l'élément. Pour un sphéroïde allongé mince, que l'on peut assimiler à un cil, les coefficients  $C_s$  et  $C_n$  ont la forme suivante :

$$C_s = \frac{2\pi\mu}{\ln(2a/b) - \frac{1}{2}} [1 + O(\epsilon^2)] \quad (2.13)$$

$$C_n = \frac{4\pi\mu}{\ln(2a/b) - \frac{1}{2}} [1 + O(\epsilon^2)] \quad (2.14)$$

Néanmoins, les solutions mentionnées ci-dessus ne sont exactes que pour un nombre de Reynolds nul. Ainsi, il est nécessaire de prendre en compte la contribution des effets inertiels, malgré le fait qu'ils soient très faibles, lorsque l'on étudie le champ lointain généré par les stokeslets. En effet, ces effets auront alors une influence aussi importante que celle des termes visqueux. Cependant, en linéarisant les termes inertiels du champ lointain (approximation d'Oseen), on peut modéliser l'écoulement à l'aide de ces solutions.

### 2.3.1.2 La théorie des corps minces

L'idée derrière la théorie des corps minces est d'obtenir des solutions simplifiées pour l'écoulement autour du solide lorsque le corps considéré est suffisamment mince. La figure 2.14 présente un corps mince de longueur  $l$ , et rayon  $a$  tel que  $l \gg a$ , entouré par un fluide de viscosité  $\mu$  gouverné par les équations de Stokes. Le but est de trouver la bonne distribution de stokeslets le long de l'axe  $s$  qui assurera la condition de non-glissement au point A de la figure 2.14. Pour cela, il faut évaluer la vitesse fluide induite en ce point avec la vitesse du solide (déjà connue).

Le champ lointain d'un stokeslet d'ordre 1 décroît en  $r^{-1}$ , et son influence est ainsi prédominante par rapport à la contribution des singularités d'ordre supérieur (doublet, quadruplet,

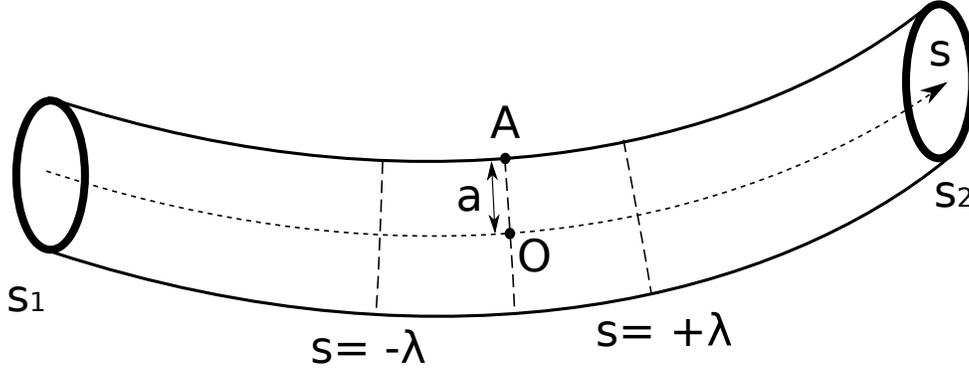


Figure 2.14 Vue schématique d'un corps mince de rayon  $a$ .

etc.) qui décroissent en  $r^{-2}$ . Aussi, une simplification utile de la théorie des corps minces est de supposer que la vitesse fluide induite au point A par une singularité quelconque (un doublet par exemple) sera, dans le champ lointain, dominée par les stokeslets d'ordre 1. L'objectif premier est donc de trouver la bonne combinaison de stokeslets d'ordre 1 sur l'axe du corps mince, puis d'imposer ensuite la condition de non-glissement à la paroi en utilisant des singularités d'ordre supérieur dont l'effet ne se fera sentir que dans le champ proche. L'effet de toutes les singularités dont l'influence décroît plus vite que  $r^{-1}$  dans le champ lointain peut être déterminé en les intégrant depuis les distances  $s_i = \pm\lambda$  depuis le point O, avec  $s_1, s_2 \ll \lambda \ll a$  où  $s_1$  et  $s_2$  sont les distances séparant le point O des extrémités du corps mince. Cependant, afin de s'affranchir des effets indésirables dus à la proximité des extrémités du corps mince, ce calcul doit être effectué à une distance qui en soit raisonnablement éloignée [219].

En utilisant des distributions de charges, les solutions correspondant à un cylindre de longueur  $2l$ , de rayon  $a$  et se déplaçant dans un fluide visqueux, ont été obtenues [43, 219]. Le mouvement perpendiculaire à l'axe est tel que :

$$C_n = \frac{4\pi\mu}{\ln(2l/a) + C_1} + O\left[\frac{\mu}{(\ln l/a)^3}\right] \quad (2.15)$$

tandis que le mouvement tangentiel à l'axe donne :

$$C_s = \frac{2\pi\mu}{\ln(2l/a) + C_2} + O\left[\frac{\mu}{(\ln l/a)^3}\right] \quad (2.16)$$

où  $C_2 = C_1 - 1$ , avec  $C_1$  une variable qui dépend de la variation locale du rayon du cylindre. Pour un cylindre de rayon constant :  $C_1 = \ln 2 - \frac{1}{2} = 0.193$ , et pour un sphéroïde arrondi,  $C_1 = \frac{1}{2}$ .

### 2.3.1.3 Coefficients de force résistifs

En décomposant les vitesses et les forces de chacun des éléments du corps mince comme présenté en §2.3.1.1; et si la courbure locale du corps mince est bien plus grande que son rayon, alors il est possible d'obtenir les solutions pour un corps mince rigide se translatant dans un fluide visqueux. Notons que les expressions de  $C_n$  et  $C_s$  prennent toujours la forme donnée dans les équations (2.15) et (2.16), et que les coefficients  $C_1$  et  $C_2$  sont toujours des fonctions de la géométrie du corps mince considéré. Dans la théorie des coefficients de force résistifs, les forces appliquées sur chacun des éléments du cil/flagelle sont calculées en considérant le mouvement du segment considéré par rapport au fluide à l'infini, ainsi que les coefficients  $C_n$  et  $C_s$ .

Hancock [82] et Gray et Hancock [71] ont utilisé cette méthode dans leurs travaux afin de modéliser des ondes se propageant le long d'un flagelle, illustré sur la figure 2.15. Ici, puisque l'organisme se déplace de façon unidirectionnelle, le mouvement de chaque élément du flagelle est la combinaison d'une translation et d'une oscillation due au passage de l'onde. Gray et Hancock [71] ont ainsi réparti la contribution axiale des stokeslets selon une partie tangentielle et une partie normale comme expliqué précédemment, et proposent les coefficients de force suivants :

$$C_s = 2\pi\mu / \left( \ln \left( \frac{2\lambda}{a} \right) - \frac{1}{2} \right) \quad (2.17)$$

$$C_n = 2C_s \quad (2.18)$$

### 2.3.1.4 Effets de bords

Lors de l'étude de systèmes biologiques, il faut tenir compte de la présence de parois, telles par exemple la surface épithéliale recouvrant les voies respiratoires. Dans la proximité de telles frontières, des images miroirs doivent être construites afin de satisfaire exactement la condition de non-glissement. Cependant, ces images miroirs sont difficiles à trouver et altèrent le champ lointain généré par les stokeslets. En effet, au contraire des écoulements potentiels inertiels où des singularités identiques suffisent à imposer la condition de non-glissement à la paroi, cela se révèle plus compliqué pour les écoulements rampants pour lesquels il faut trouver les singularités à ajouter pour construire la bonne image miroir.

La figure 2.16 donne une représentation schématique de stokeslets avec leur image miroir, ainsi que le champ lointain généré. Il est possible d'observer que, pour chacun des cas,

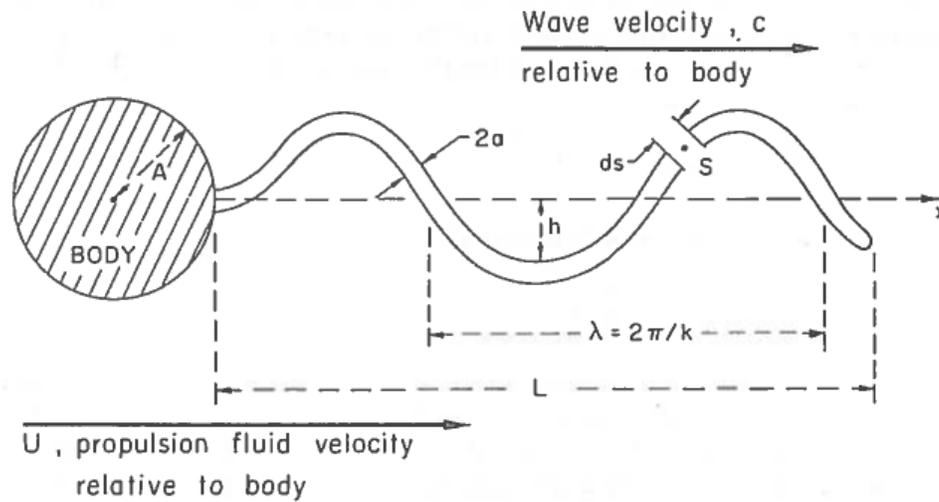


Figure 2.15 Propulsion par flagelle suivant un mouvement ondulatoire. Schéma issu de Brennen et Winet [19]

trois singularités sont nécessaires pour satisfaire la condition de non-glissement, ce qui par conséquent modifie le champ lointain. Il est suspecté que cela a d'importantes conséquences sur la dynamique du cil ou du flagelle près du mur [13]. Enfin, la présence des murs impacte fortement les solutions données par la théorie des coefficients de force résistifs, et en particulier les valeurs des coefficients de force résistifs (qui dépendent de la géométrie).

### 2.3.2 Les principaux modèles engendrés par les stokeslets

Différents modèles utilisant des stokeslets ont été développés au fil des ans. Dans cette partie, les quatre principaux modèles ayant servi à étudier la clairance mucociliaire sont présentés, et leurs avantages et limitations discutés. Notons toutefois qu'il existe des variantes à ces modèles qui ne seront pas détaillées ici.

#### 2.3.2.1 Le modèle de l'enveloppe

Parmi les différents modèles utilisés pour l'étude de la propulsion ciliaire, le modèle de l'enveloppe [10, 11, 18, 19, 132, 153, 181, 215, 221, 227] fait l'hypothèse que les cils sont si densément répartis qu'il est possible de considérer leur pointe comme une surface oscillante.

Considérons que ce mouvement suit un motif elliptique, tel que présenté sur la figure 2.17. Ici, les cils sont régulièrement répartis selon un plan  $(x, y)$  de telle sorte que leur base est située en  $z = 0$ . La pointe de chaque cil suit un mouvement oscillant d'amplitude  $h_s$  selon la direction  $x$ , et un mouvement oscillant d'amplitude  $h_n$  dans la direction  $z$ . Leur fréquence d'oscillation est  $\omega$ , et le décalage de phase entre deux cils dans la direction  $x$

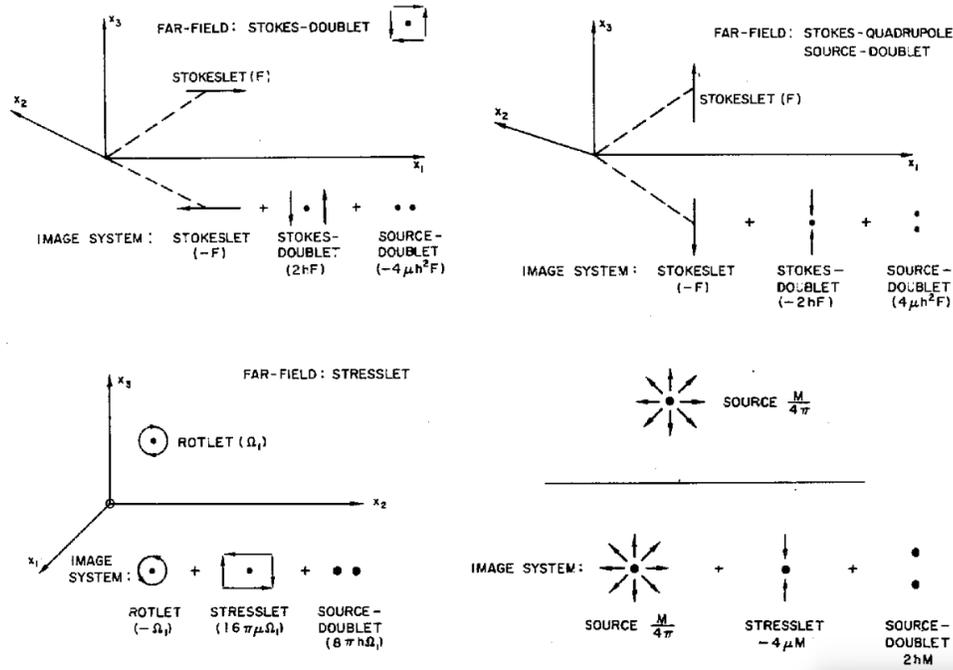


Figure 2.16 Les images miroirs de singularités dans un plan de non-glisement  $(x_1, x_2)$  pour un stokeslet tangentiel à la frontière, un stokeslet normal à la frontière, un rotlet dont l'axe est parallèle à la frontière, et une source. De Brennen et Winet [19]

est  $\Delta\Phi$ , ce qui génère une onde métachronale de vitesse  $c$  et de longueur d'onde  $\lambda$ . Loin de l'enveloppe, le mouvement oscillant induit une vitesse tangentielle  $U$  selon la direction des  $x$  positifs dans le fluide.

Il est possible de définir un paramètre  $K = \frac{h_s^2 - h_n^2}{h_s^2 + h_n^2}$  caractérisant le mouvement de la pointe des cils lorsque le mouvement tangentiel de la pointe des cils domine le mouvement normal d'un angle  $(\theta - \pi/2)$ . Pour  $K = -1$ , le mouvement de la surface est purement dans la direction transverse, et si  $K = 1$  le mouvement est une translation selon la direction  $x$ . Il a été montré que, si les amplitudes  $h_s$  et  $h_n$  sont petites comparées à la longueur d'onde  $\lambda$ , et que le nombre de Reynolds  $Re = \omega/k^2\nu$  est petit, alors il était possible d'écrire la vitesse translationnelle du fluide  $U$  comme [18] :

$$\frac{U}{c} = \frac{1}{2}k^2(h_s^2 + h_n^2) \left[ \frac{(\beta + 1)}{2\beta}(1 - K^2)^{\frac{1}{2}} \cos \theta - \frac{(\beta - 1)}{2\beta} - K \right] \quad (2.19)$$

où

$$\beta = \frac{1}{2}[(1 + Re^2)^{\frac{1}{2}} + 1]^{1/2} \quad \text{et} \quad k = 2\pi/\lambda$$

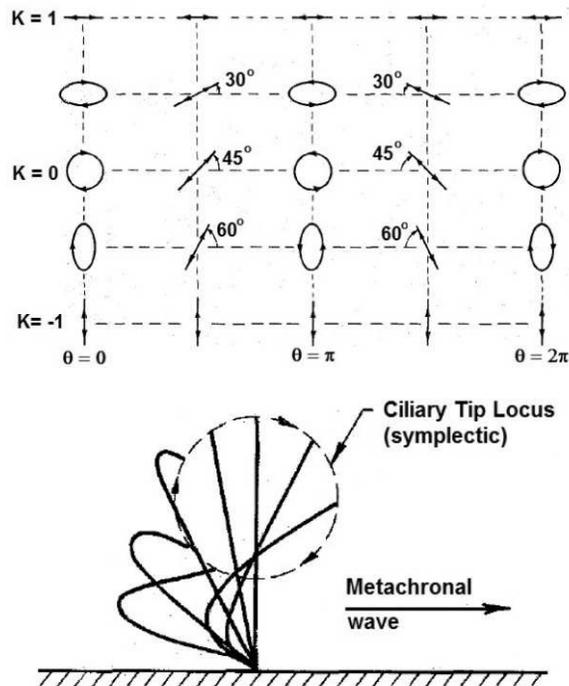


Figure 2.17 Variations du motif elliptique de la pointe d'un cil avec les paramètres  $K$  et  $\theta$ . La surface épithéliale est située en bas et est horizontale, avec le fluide situé au dessus. L'onde présentée ici se déplace vers la droite et correspond à une onde symplectique. Schémas issus de Brennen et Winet [19].

Dans l'équation (2.19), la vitesse  $U$  est quadratique en  $kh_n$  et  $kh_s$  qui sont les amplitudes sans dimensions. Puisque ces amplitudes sont petites, la vitesse résultante  $U$  est bien plus faible : la surface oscillante se déplace plus vite dans les directions  $x$  et  $y$  que le fluide. Le second terme de l'équation (2.19) vient des termes inertiels des équations de Navier-Stokes. Lorsque l'on considère un nombre de Reynolds faible ( $Re \ll 1$ ), alors  $\beta \rightarrow 1$ , et l'expression de la vitesse fluide peut s'écrire :

$$\frac{U}{c} = \frac{1}{2}k^2(h_s^2 + h_n^2) \left[ (1 - K^2)^{\frac{1}{2}} \cos \theta - K \right] \quad (2.20)$$

**Avantages :** Ce modèle permet de considérer des densités très élevées de cils. Il est également moins coûteux en temps de calcul que les modèles résolvant précisément l'écoulement autour d'un organisme cilié, où de nombreux cils ou flagelles exécutent un mouvement complexe (déformation périodique) tout en interagissant entre eux.

**Limitations :** Ce modèle n'est valide que pour de très fortes densités de cils. De plus, cette méthode est limitée à de très faibles amplitudes d'oscillations ( $h_s$  et  $h_n$  devant être faibles comparées à  $\lambda$ ). Cette méthode impose en outre une condition de non-glissement

et d'imperméabilité au niveau de la surface oscillante. Ce modèle ne permet pas non plus la prise en compte de la vitesse oscillatoire des cils, et permet seulement de calculer des distributions de forces moyennées en temps sur les cils. Avec ce modèle, l'écoulement est analysé en reproduisant des motifs de battements ciliaires expérimentaux, et les interactions fluides-structures ne sont pas prises en compte. Enfin, les stokeslets ne peuvent être utilisés que pour des fluides ayant une viscosité constante.

**Principaux résultats :** Taylor [215] utilise ce modèle et obtient que deux spermatozoïdes nageant côte à côte synchronisent rapidement le battement de leurs flagelles.

Blake [10] étudie la propulsion ciliaire de micro-organismes en considérant deux types de couches ciliées infinies : l'une plane, et l'autre cylindrique. Il conclut que la solution pour la propulsion des organismes ciliés se situe entre celle d'une sphère finie, et celle d'un plan infini ; notant toutefois que le caractère plan de la surface influence plus la vitesse que le caractère fini.

Brennen [18] étudie la variation de la vitesse translationnelle  $U$  du fluide avec les paramètres  $K$  et  $\theta$ , et trouve deux optima de même amplitude : l'un pour une onde symplectique avec  $K = -1/\sqrt{2}$  et  $\theta = 0$  ; et l'autre pour une onde antiplectique avec  $K = +1/\sqrt{2}$  et  $\theta = \pi$ .

Notons ici que d'autres modèles n'utilisant pas les stokeslets font aussi l'approximation que la couche ciliée peut être considérée comme une enveloppe oscillante. Parmi ceux-ci Lauga [132] utilise un modèle monophasique permettant la prise en compte d'effets non-Newtoniens chez un fluide polymérique et obtient que, si la vitesse de propulsion d'un organisme dans un fluide Newtonien est  $U_N$ , sa vitesse de propulsion dans un fluide non-Newtonien est :  $U/U_N = (1+De^2\eta_s/\eta)/(1+De^2)$ , où  $\eta_s$  est la viscosité du fluide Newtonien,  $\eta$  la viscosité du fluide polymérique sans cisaillement, et  $De$  le nombre de Deborah, produit de la fréquence de l'onde MCW et du temps de relaxation du fluide. Michelin et Lauga [153] utilisent pour leur part une version améliorée de ce modèle permettant la prise en compte de fortes déformations de la surface, et trouvent que les ondes métachronales permettent aux cils de propulser les cellules tout en réduisant l'énergie dissipée dans le fluide. Enfin, Vélez-Cordero et Lauga [227] étudient la propulsion, générée par la faible déformation d'une couche ciliée d'un fluide non-Newtonien rhéofluidifiant et rhéoépaississant. Ils obtiennent que si la surface oscillante se déforme à la fois dans les directions parallèle et tangentielle à la direction de propagation de l'onde, alors la dépendance de la viscosité avec la contrainte amène à une vitesse non nulle du fluide dans le champ lointain. Au contraire, l'influence du caractère non-Newtonien est nulle si la surface est inextensible. Ils

observent aussi que les propriétés de rhéofluidifiante et de rhéoépaississement produisent systématiquement des effets opposés. Notamment, la rhéofluidifiante induit à chaque fois les vitesses fluides les plus élevées et une meilleure efficacité dans le transport, le plus fort gain étant obtenu pour les ondes métachronales antiplectiques.

### 2.3.2.2 Le modèle de la sous-couche

L'idée du modèle de la sous-couche est de se concentrer uniquement sur les interactions entre un cil particulier et le fluide environnant [12, 66, 74–76, 141, 158]. Le but est ici d'établir sur chaque élément d'un cil la distribution correcte de stokeslets, ainsi que la distribution d'images miroirs correspondantes afin de satisfaire la condition de non-glissement au mur. Pour l'obtention des forces exercées sur le fluide, il est possible d'utiliser soit la théorie des coefficients de force résistifs, soit la théorie des corps minces. La vitesse de chaque point du cil est reliée par une équation linéaire aux différentes forces s'exerçant sur le cil, et en imposant la vitesse à ces points, il est possible de remonter à la distribution de forces recherchée. L'écoulement  $\mathbf{q}(\mathbf{x})$ , où  $\mathbf{x}$  est le vecteur position, est par la suite considéré être généré par l'ensemble des vitesses induites par les stokeslets en chacun des points.

Notons que ce modèle est souvent utilisé dans des études qui modélisent également la structure interne des cils [56, 74–76, 134, 158]. Cette approche, qui cherche à reproduire la mécanique d'activation des cils, est décrite en §2.3.3.6.

**Avantages :** Ce modèle permet de tenir compte des interactions fluide-structure entre un cil isolé et le fluide. Notamment, il est possible de calculer les forces et moments de torsion induits par les cils sur le fluide environnant, tout en obtenant l'écoulement moyen généré au-dessus de la couche ciliée.

**Limitations :** Ce modèle est très compliqué. De plus, il ne prend pas en compte les vitesses oscillatoires des cils. Il a ainsi été montré que, puisque la vitesse d'un cil est d'environ 3 fois celle de la vitesse moyenne de l'écoulement, la vitesse "d'interaction" ne devrait pas être omise lors du calcul des forces sur les nœuds solides [241]. Cette méthode permet donc seulement de calculer des distributions de forces moyennées en temps sur les cils, et donc uniquement des profils de vitesse moyennés en temps. De plus, comme mentionné en §2.3.1, des images miroirs doivent être considérées afin de satisfaire la condition de non-glissement au mur. Une autre limitation de cette méthode est le fait qu'il est nécessaire d'avoir suffisamment d'espace entre les cils. En effet, ce modèle suppose que la partie du cil en mouvement est en interaction avec un fluide au repos. Ceci restreint donc cette méthode à l'étude d'un petit nombre d'organismes ciliés. Ainsi, les profils de vitesse de cils battant en métachronie sont obtenus en superposant les écoulements induits par plusieurs

cils séparément. Notons toutefois que des modèles s'affranchissant de cette limitation ont été développés [74–76, 158]. Comme cela a déjà été expliqué, seuls des fluides à viscosité constante peuvent être étudiés avec les stokeslets. En outre, les solutions obtenues par ce modèle permettent uniquement de considérer des ondes antiplectiques ou symplectiques (pour lesquelles le motif de battement est strictement dans le plan). Enfin, puisque ce modèle est basé sur l'existence d'une fonction de Green, il ne peut permettre d'étudier l'influence des effets inertiels, et cela tout particulièrement si les cils ont une fréquence de battement élevée [106].

**Principaux résultats :** Blake [12] utilise cette méthode pour étudier le battement mé-tachronal de colonnes de cils régulièrement réparties et attachées à un mur plat infini. Dans ce travail, le mouvement du corps mince reproduit le motif de battement des micro-organismes *Opalina*, *Paramecium*, et *Pleurobrachia*. Il trouve que la vitesse près du mur et jusqu'à une demie hauteur de cil est très faible, puis qu'elle augmente rapidement jusqu'à une vitesse presque équivalente à celle du cil. Il observe également qu'un contre-écoulement se produit en présence d'ondes antiplectiques (*Paramecium*, et *Pleurobrachia*). Il étudie également la force, le moment de torsion à la base des cils, et le travail. Pour une onde antiplectique, il trouve ainsi que la force exercée par un cil en phase de poussée est importante et positive, tandis qu'elle est faible et négative durant la phase de récupération. Cependant, puisque la phase de récupération prend plus de temps à s'accomplir, la force totale exercée lors d'un cycle de battement est très faible. Au contraire, il observe qu'en présence d'ondes symplectiques (*Opalina*), les forces et les moments de torsion sont plus importants lors de la phase de récupération. Quant au travail, il obtient que la phase de poussée de l'onde antiplectique consomme plus d'énergie que la phase de récupération, tandis que dans le cas de l'onde symplectique il est plus important lors de la phase de récupération. À l'aide de ce modèle, Blake conclut qu'un organisme présentant une organisation antiplectique du battement des cils est moins efficace à transporter les fluides que s'il présente une organisation synchrone. Il prédit aussi qu'une organisation symplectique augmenterait considérablement l'écoulement généré.

Le contraire est néanmoins trouvé par Gauger *et al.* [66] qui, utilisant la même méthode que Blake, obtiennent que les ondes antiplectiques sont les plus efficaces pour un espacement inter-cils particulier. Cependant, ils considèrent dans leur travail une phase de poussée lente et une phase de récupération rapide, ce qui va à l'opposé de ce qui est observé dans la nature.

C'est également en usant d'une version améliorée de cette méthode permettant la simulation de configurations multi-cils que Gueron *et al.* [75] ont observé pour la première fois

---

l'émergence d'ondes métachronales en considérant une rétroaction purement hydrodynamique des fluides sur les cils. Pour cela, ils ont développé un modèle simple afin de décrire les interactions hydrodynamiques des cils se mouvant dans le fluide. Le problème était résolu en deux temps : premièrement, ils résolvent une équation moteur dont le but est de reproduire les forces internes s'exerçant sur les cils et résultant de l'action des bras de dynéines et des ponts radiaux (les structures en formes de T reliées à l'axonème). Ces forces sont à l'origine du mouvement des cils, et peuvent être modifiées à volonté en considérant des équations moteurs différentes. Puis, l'équation moteur est injectée dans un système d'équations dynamiques liant les forces de traînée aux vitesses, ce qui permet l'obtention d'un motif de battement réaliste. En particulier ils retrouvent ainsi, pour la gamme de viscosité étudiée (de 1 à 5 fois celle de l'eau), les résultats expérimentaux de Machemer [144] concernant le décroissement exponentiel de la fréquence de battement lorsque la viscosité augmente. Ils observent aussi la synchronisation de deux cils voisins en quelques cycles de battement, comme observé expérimentalement par Gray [70]. Les fréquences de battements résultantes correspondent également à la fréquence de l'écoulement sur une gamme de mesures s'étendant de 29 à 55 Hz. Dans cette étude, l'influence d'un cil voisin se fait négligeable passé 2 longueurs de cils. Enfin, le résultat le plus important de cette étude est l'observation de la formation d'ondes métachronales antiplectiques. Cependant, ce modèle ne permet pas d'observer l'émergence d'ondes symplectiques, et l'état initial des cils n'est pas aléatoire, mais entièrement synchronisé. Leurs simulations s'effectuent en outre dans un cadre monophasique.

Gueron et Levit-Gurevich [74] ont démontré que pour un cil isolé battant dans l'eau, le travail effectué durant la phase de poussée est approximativement 5 fois celui effectué lors de la phase de récupération. En outre, ils ont montré que les configurations multi-cils s'avèrent avantageuses d'un point de vue énergétique. Enfin, ayant modélisé la structure interne du cil, ils ont pu approximer le nombre de bras de dynéines devant participer au mouvement, et ont conclu que la quasi totalité des bras participent au mouvement.

Niedermayer *et al.* [158] ont également utilisé cette méthode pour étudier la synchronisation et le verrouillage de phase entre cils voisins disposés en colonne dans un environnement monophasique. Ils y décrivent les cils comme étant des oscillateurs de phase se déplaçant sur des trajectoires circulaires ayant un rayon variable. Ils trouvent que ce degré de liberté supplémentaire est nécessaire pour briser la symétrie des interactions entre cils voisins, et donc permettre le couplage entre cils. Pour deux cils, ils obtiennent à chaque fois un verrouillage de phase, pourvu que la densité de cils excède un seuil critique dépendant de la différence intrinsèque de fréquence entre les deux cils. Pour des cils ayant la même

---

fréquence, ceux-ci se synchronisent entièrement, et aucun décalage de phase entre eux ne subsiste. Dans les deux cas, à mesure que la différence de phase entre deux cils diminue, la traînée diminue aussi, faisant ainsi augmenter la fréquence de battement des cils. Pour une colonne de cils dont les fréquences de battement sont identiques et suffisamment flexibles, ils observent la formation d'ondes métachronales. Ces dernières sont stables seulement si leur longueur d'onde est supérieure à 4 fois l'espacement entre deux cils.

Une approche différente consiste à laisser les cils adapter leur battement afin de trouver le motif de battement optimal d'un point de vue énergétique. En effet, bien que tous les cils aient une structure interne relativement similaire, des observations expérimentales ont rapporté que des cils issus de cellules différentes peuvent montrer des motifs de battement qualitativement différents [199]. La question est donc de déterminer comment le motif de battement d'un cil est-il choisi ? Dans ce contexte, Eloy et Lauga [56] puis Lauga et Eloy [134] ont calculé l'allure et la cinématique optimale de cils d'un point de vue énergétique en combinant la théorie des corps minces avec une modélisation de la structure interne en  $9+2$  des cils. Ils considèrent dans cette étude un unique cil élastique, attaché à sa base à un mur, et mesurent son coût énergétique en sommant le travail positif effectué par les moments moléculaires internes. Le motif de battement résultant, obtenu en minimisant le coût énergétique, est en bon accord avec les données expérimentales et présente un cycle de battement en deux temps. La figure 2.18 montre un exemple de motif de battement obtenu par Eloy et Lauga [56]. Grâce à cette méthode, ils retrouvent le motif de battement d'un cil isolé.

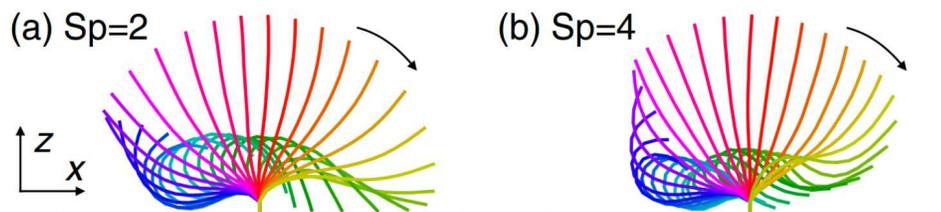


Figure 2.18 Motifs de battement optimal 2D pour (a) un nombre de Sperme  $Sp = 2$  et (b) un nombre de Sperme  $Sp = 4$ . La vision stroboscopique montre le cil chaque  $1/32$  instant de la période. L'énergie dissipée dans le fluide représente, respectivement, 38% et 90% du coût énergétique total pour  $Sp = 2$  et  $Sp = 4$ . De Eloy et Lauga [56]

Similairement à leurs travaux, Osterman et Vilfan [165] ont calculé le motif de battement ciliaire ayant l'efficacité de pompage optimale pour des cils isolés et groupés. Ils trouvent que maximiser l'efficacité de pompage d'un cil isolé induit un motif de battement contre-intuitif, courbé et symétrique. Mais, pour des cils densément répartis, ils retrouvent des

motifs de battement très similaires à ceux de micro-organismes tels que les paramécies. Les motifs de battements obtenus, tout comme dans Eloy et Lauga [56] et Lauga et Eloy [134], présentent une phase de poussée rapide et une phase de récupération lente. Ils obtiennent une efficacité de poussée maximale pour des cils battant en organisation antiplectique, et observent qu'accroître la densité de cils résulte aussi en un accroissement de l'efficacité.

Néanmoins, tous ces résultats ont été obtenus pour des cils évoluant dans un environnement monophasique.

### 2.3.2.3 Le modèle de la couche de traction

En s'inspirant du modèle de la sous-couche, Wu *et al.* [241] ont développé le modèle de la couche de traction dans lequel les stokeslets sont remplacés par une distribution continue équivalente à l'intérieur de la couche de cils (c'est à dire par une force de volume non-stationnaire). A l'intérieur de ce champ de force, les équations de Stokes sont résolues. Dans ce modèle, les vitesses oscillatoires des cils et l'écoulement moyen généré sont tous deux pris en compte.

Notons qu'une version permettant de considérer la région ciliée (donc la région sous la surface oscillante) comme étant un milieu poreux a également été développée par [99].

**Avantages :** Ce modèle présente les mêmes avantages que le modèle de la sous-couche, à ceci près qu'il permet de prendre en compte les composantes oscillatoires de la vitesse. Enfin, bien qu'il ne soit intrinsèquement pas conçu pour modéliser des fluides non-Newtoniens, certains auteurs réussissent à y incorporer des effets viscoélastiques [113, 202].

**Limitations :** Ce modèle présente les mêmes limitations que le modèle de la sous-couche. Le fait qu'il permette de prendre en compte les composantes oscillatoires de la vitesse le rends néanmoins plus compliqué.

**Principaux résultats :** Blake et Winet [14] utilisent cette méthode pour étudier le transport de mucus dans les poumons en utilisant un motif de battement ciliaire idéalisé. La PCL et le mucus sont tous deux pris en compte, et le mucus est modélisé comme un fluide Newtonien. Cependant, ils ne calculent qu'un écoulement moyenné en temps. Ils observent que de petites pénétrations de la pointe des cils dans le mucus augmentent considérablement l'écoulement. Cependant, leurs résultats prédisent que le transport moyen de PCL est très faible, mais les résultats expérimentaux de Matsui *et al.* [148] montrent le contraire.

King *et al.* [113] étudient une configuration diphasique 2D en considérant un mucus viscoélastique, et prennent également en compte les effets de l'expiration en imposant une contrainte de cisaillement au niveau de l'interface mucus-air. Ils trouvent que le transport

de mucus augmente à mesure que la pression chute. De même, le transport est augmenté si le cisaillement à l'interface, la vitesse des cils, ou bien la hauteur de PCL augmentent. Au contraire, le transport de mucus diminue si la viscosité de la PCL augmente, à moins que la viscosité du mucus ne soit déjà bien plus élevée que celle de la PCL. Pour une épaisseur totale donnée pour les deux couches fluides, il trouvent une hauteur de PCL optimale maximisant le transport de la couche de mucus.

Hussong *et al.* [99] étudient le transport induit par ondes métachronales dans les régimes visqueux et inertiels, et concluent que ces ondes sont efficaces dans les deux régimes. Un des résultats majeurs de cette étude est l'observation que la métachronie peut passer de symplectique à antiplectique, avec une inversion de l'écoulement, à mesure que la vitesse de l'onde est augmentée, de telle sorte que des effets inertiels peuvent alors avoir lieu.

Plus récemment, Smith *et al.* [202] ont développé un modèle très détaillé, mais aussi très complexe, de l'écoulement dans la PCL. En considérant une onde antiplectique de longueur d'onde  $\lambda = 50L$  afin d'éviter les collisions, ils trouvent que la PCL est significativement mise en mouvement par l'écoulement cisailé du mucus, et cela même lors de la phase de récupération des cils. Cependant, l'espacement inter-cils considéré dans leur étude est bien trop large comparé aux configurations biologiques, et en conséquence une conclusion définitive concernant le mouvement de la PCL ne peut être donnée.

Smith *et al.* [203] étudient une configuration 2D triphasique PCL-mucus-air, où les cils sont modélisés comme un milieu poreux actif, tandis que le mucus est modélisé par un fluide viscoélastique. Notons que dans cette étude, il est imposé aux interfaces *PCL-mucus* et *mucus-air* d'être strictement planes, en considérant de très forts effets de tension de surface. Ils prédisent ainsi un très faible écoulement de la PCL ; et observent que les gradients de pression présents dans la PCL, causés par les effets de tension de surface, sont vitaux pour assurer le transport de mucus. Enfin, ils obtiennent pour un mucus viscoélastique une vitesse très légèrement inférieure à celle d'un mucus Newtonien.

#### 2.3.2.4 Le modèle des stokeslets régularisés

La méthode des stokeslets régularisés, développée par Cortez [42], repose sur le lissage des forces imposées par les stokeslets. Au lieu de considérer les forces comme étant imposées en un point précis, ces dernières sont imposées à l'intérieur d'une zone sphérique nommée "blob", où elles varient de façon continue, avec un pic au centre de la sphère, pour finalement s'annuler sur la surface de la sphère. Le rayon  $\epsilon$  de la sphère est alors un paramètre numérique qui peut être contrôlé quelque soit la discrétisation choisie pour la frontière solide, au moyen d'une fonction Gaussienne de type "cut-off" ; et si  $\epsilon \rightarrow 0$ , on retrouve

une fonction delta de Dirac et un stokeslet "standard". Dans cette méthode, la pression et le champ de vitesse sont alors des fonctions linéaires du forçage, d'expressions connues, et dont il suffit d'obtenir les coefficients. Les expressions pour la vitesse et la pression ne diffèrent de celles données par la méthode des stokeslets "standards" que dans les régions proches des blobs.

Notons que Montenegro-Johnson *et al.* [155] ont développé une méthode quelque peu similaire, mais n'utilisant pas les stokeslets, qu'ils nomment *méthode des femlets*. Dans celle-ci, les interactions entre les cils et le fluide sont effectuées aux travers d'une distribution de blobs d'intensités et de directions inconnues. La différence majeure entre cette méthode et la méthode des stokeslets régularisés repose sur le fait qu'il est ici possible, en utilisant la méthode des éléments finis, de résoudre en même temps le champ de vitesse fluide tout en obtenant la force et la direction des blobs. L'utilisation des éléments finis permet aux équations gouvernant le système de ne pas être linéaires, et ce modèle n'est donc pas limité aux fluides Newtoniens.

**Avantages :** Cette méthode est d'ordre 2 si le solide considéré est suffisamment lisse. Elle permet de modéliser précisément des écoulements visqueux en présence de frontières mobiles. Notamment, il est possible, en partant d'un champ de vitesses imposé, de remonter aux forces.

**Limitations :** Ce modèle est limité aux fluides Newtoniens.

**Principaux résultats :** Smith [201] utilise cette méthode pour étudier des patches de cils dont le battement est prescrit et immergés dans un fluide Newtonien. Il obtient que, pour un nombre de cils fixe (disposé en un patch de  $3 \times 3$  cils), réduire l'espacement inter-cils réduit le transport du fait d'interactions hydrodynamiques conflictuelles. Ainsi, pour un diamètre de patch fixé, augmenter le nombre de cils (de 9 cils pour un patch  $3 \times 3$  jusqu'à 169 cils pour un patch  $13 \times 13$ ) n'augmente le transport que de 50% environ, avec un plateau quasiment atteint pour un patch de  $9 \times 9$  cils. Toutefois, notons que ces résultats sont obtenus pour une fréquence et un motif de battement fixés.

Ding *et al.* [47] utilisent cette méthode pour étudier, dans une configuration monophasique 3D, le transport et le mélange induits par des tapis de cils battant de façon métachronale avec un mouvement imposé. En faisant varier le décalage de phase entre cils, ils observent l'existence de deux pics pour la vitesse, le premier et le plus important obtenu pour une onde antiplectique avec  $\Delta\Phi = \pi/2$ , et le second, plus faible, obtenu pour une onde symplectique avec  $\Delta\Phi = -\pi/2$ . Les capacités de mélange du système ont aussi été étudiées,

et des pics dans les taux de mélange et le cisaillement sont trouvés pour ces mêmes valeurs de décalage de phase.

### 2.3.3 Les modèles sans stokeslets

Modéliser les cils par des distributions de stokeslets n'est pas la seule façon d'étudier la propulsion par battement ciliaire. Ainsi, une grande diversité de modèles a été développée pour l'étude de la clairance mucociliaire, chacun étant généralement le résultat d'une combinaison entre une méthode de résolution pour le(s) fluide(s) et une méthode de modélisation du mouvement du ou des solide(s).

#### 2.3.3.1 Classification des modèles

Au niveau des solveurs fluides, on distinguera ici :

- *les méthodes classiques adoptant une approche macroscopique du problème* – Ces méthodes résolvent les équations de Navier-Stokes (ou de Stokes), et les variables (vitesse, pression, etc.) sont ici des quantités macroscopiques. Les modèles présentés en §2.3.3.3, §2.3.3.4, et §2.3.3.5 rentrent dans cette catégorie.
- *les méthodes adoptant une approche mésoscopique du problème* – On retrouve ici la méthode MPC (Dynamique de collisions multiparticulaires), qui sera développée en §2.3.3.2, ainsi que la méthode de Boltzmann sur réseau qui sera détaillée plus loin en §2.3.5.

Au niveau de la modélisation hydrodynamique des cils, on distinguera :

1. *les modèles à forces volumiques* – ici, les cils sont modélisés par des forces volumiques reproduisant leur action sur l'écoulement. Les modèles présentés précédemment en §2.3.2 appartiennent à cette catégorie.
  2. *les modèles de cils discrets* – ici, les cils sont représentés par des corps discrets. En règle générale, ces modèles ont en commun le fait qu'ils vont chercher à résoudre le fluide sur une grille Eulérienne fixe, tandis que les cils sont modélisés par une distribution discrète de points Lagrangiens dont le déplacement périodique reproduit le battement ciliaire recherché. Afin d'imposer la condition de non-glissement à la paroi, une force fictive est calculée sur chaque point Lagrangien, puis ajoutée aux équations fluides, imposant ainsi un forçage direct à l'écoulement. L'avantage de ces méthodes réside dans le fait que la résolution du fluide peut-être faite sur un maillage cartésien qui n'épouse pas la géométrie, et la frontière solide peut évoluer librement à l'intérieur du maillage. Cela permet ainsi de s'affranchir des étapes (généralement coûteuses) de remaillage. Les méthodes dites de *pénalisation*, telle celle utilisée par
-

Chatelin et Poncet [28] et explicitée en §2.3.3.4 ; ainsi que la méthode des *frontières immergées*, développée plus loin en §3.2, font partie de cette catégorie.

Les modèles de cils discrets peuvent se subdiviser en deux sous-catégories :

- (a) *les modèles à mouvement prescrit* – Chez ces modèles, le couplage est unidirectionnel, c'est-à-dire que le fluide n'influence pas le mouvement solide.
- (b) *les modèles couplant mécanique ciliaire et interactions fluide-structure* – pour ces modèles, le mouvement des cils est dû à un couplage entre les forces internes au cil et à l'action du fluide.

Notons qu'il est aussi possible de différencier les modèles selon le fait qu'il s'attachent ou non à décrire la mécanique interne des cils. Ainsi, on peut également distinguer :

1. *les modèles reproduisant la structure interne des cils* – ceux-ci s'attardent à décrire le plus fidèlement possible les mécanismes et les forces internes s'exerçant au niveau de l'axonème. Un exemple de ce type de modèle est présenté en §2.3.3.6.
2. *les modèles considérant une structure très simplifiée des cils* – les cils sont ici décrits par une distribution discrète de points Lagrangiens et la structure interne est négligée.

### 2.3.3.2 Dynamique de collisions multiparticulaires

La dynamique de collisions multi-particulaires (MPC), aussi appelée "Stochastic Rotation Dynamics" (SRD), est une technique de simulation basée sur le mouvement de particules au niveau mésoscopique, qui comprend de manière inhérente les fluctuations thermales et les interactions hydrodynamiques [112]. Dans la MPC, le fluide est modélisé par un ensemble de  $N$  particules de masse  $m$ , avec des coordonnées continues  $\mathbf{r}_i$  et des vitesses  $\mathbf{v}_i$ . Cela consiste, comme pour la méthode de Boltzmann sur réseau introduite en §2.3.5, en des étapes de collision et d'écoulement. Pendant la phase d'écoulement, la position des particules est mise à jour :

$$\mathbf{r}_i(t + \delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \mathbf{v}_i(t)\delta t \quad (2.21)$$

où  $\delta t$  est le pas de temps de la MPC. Usuellement, ce temps est choisi bien plus grand que celui de la dynamique moléculaire. Puis, la collision prend place à l'intérieur d'une "cellule de collision" de côté  $a$  ; et les vitesses des particules sont alors mises à jour :

$$\mathbf{v}_i \rightarrow \mathbf{v}_{CMS} + \mathbf{R}(\mathbf{v}_i - \mathbf{v}_{CMS}) \quad (2.22)$$

où  $\mathbf{v}_{CMS}$  est le centre de masse des vitesses des particules dans la cellule de collision, et  $\mathbf{R}$  une matrice de rotation. Pour des configurations 3D, cette matrice effectue une rotation d'angle  $\alpha$  autour d'un axe de rotation aléatoire.

Notons ici une différence majeure entre cette méthode et la méthode de Boltzmann sur réseau : la MPC adopte en effet une approche *Lagrangienne* de la dynamique moléculaire, au contraire de la méthode de Boltzmann sur réseau qui adopte une approche *Eulérienne*.

**Avantages :** Cette technique adopte une approche mésoscopique, ce qui est particulièrement adaptée à l'étude des écoulements générés par battements ciliaires. Elle est notamment recommandée pour des nombres de Reynolds et de Péclet de l'ordre de 0.1 à 10. Enfin, elle est aussi adaptée à l'étude de phénomènes complexes dont les équations constitutives ne sont pas connues, telles par exemple les écoulements où des réactions chimiques se produisent, ou bien si des macromolécules sont présentes.

**Limitations :** La MPC modélise les interactions qui se produisent entre les molécules d'un fluide en considérant ce dernier comme un gaz. Il résulte de cela que les fluides modélisés par cette méthode sont compressibles, ce qui est limitant à faible nombre de Reynolds. Notons toutefois que certains algorithmes incorporent un tenseur d'Oseen et s'affranchissent de cette limite [68]. Néanmoins, dans le cas où les fluctuations thermales ne jouent pas un rôle prépondérant, la méthode LBM est généralement préférée. Enfin, bien que des développements récents aient été faits sur le sujet, cette méthode n'est pas particulièrement adaptée à l'étude des écoulements multiphasiques, viscoélastiques, et encore moins lorsque les deux sont couplés.

**Principaux résultats :** En utilisant cette technique, Kim et Netz [112] ont étudié l'efficacité de pompage d'un ensemble de filaments semi-flexibles battant sur une surface plane dans un environnement monophasique. Les cils étaient modélisés comme étant une succession de  $N$  sphères de rayon  $a$  connectées les unes aux autres. Ils définissent une efficacité sans dimension :  $\eta = (D/a)/(E/k_B T)$  où  $D = \int_T v_\infty(t) dt$  est le déplacement du fluide sur une période de battement,  $T$  la température,  $k_B$  la constante de Boltzmann, et  $E$  l'énergie totale entrante lors d'un cycle. Ils observent qu'un couplage hydrodynamique induit un verrouillage de phase entre filaments voisins, amenant ainsi une forte amélioration de l'efficacité de pompage du système. Ils observent aussi que la fréquence de battement des filaments augmentent lorsqu'ils se verrouillent les uns avec les autres, à moins qu'ils ne soient vraiment flexibles.

De manière identique, Elgeti et Gompper [55] ont utilisé la méthode MPC pour étudier, dans un environnement monophasique 3D, l'émergence d'ondes métachronales dans des

tapis de cils. Ces derniers sont modélisés par 3 chaînes linéaires de sphères et de ressorts. Ces 3 chaînes sont gardées à approximativement la même distance les unes des autres en utilisant une sorte de ressort. La courbure, et donc le mouvement des cils, est imposée en variant spontanément la longueur de l'une des trois chaînes. En initialisant les cils dans la même configuration, ils ont observé que la synchronisation entre eux disparaît après seulement quelques cycles de battement, laissant place à une coordination aléatoire (partiellement due au bruit thermique présent dans leur simulations). Puis, des ondes métachronales émergent. Ces ondes ne sont pas parfaites, et des domaines avec différentes longueurs d'ondes, et des directions de propagation différentes sont présents. Ils observent aussi que des défauts dans les ondes métachronales peuvent apparaître et disparaître subitement.

Néanmoins, du fait que ces ondes aient été obtenues dans un environnement monophasique, la présence de l'interface PCL-mucus et son rôle dans le phénomène d'émergence des ondes métachronales ont été négligés. Cette interface sera prise en compte dans la présente étude, et l'émergence d'ondes étudiée au chapitre 4. Le rôle de l'interface PCL-mucus sera également discuté au chapitre 7.

### 2.3.3.3 Méthode de projection

Initialement développée par Chorin [35], la méthode de projection part des équations incompressibles de Navier-Stokes (Éqs. 2.1), et notamment celle portant sur la quantité de mouvement en l'absence de forces extérieures, rappelée ici :

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} = -\frac{1}{\rho} \nabla p + \nu \nabla^2 \mathbf{u} \quad (2.23)$$

En ignorant le terme impliquant le gradient de pression, la méthode de projection va d'abord chercher à calculer une vitesse intermédiaire  $\mathbf{u}^*$  :

$$\frac{\mathbf{u}^* - \mathbf{u}^n}{\Delta t} = -(\mathbf{u}^n \cdot \nabla) \mathbf{u}^n + \nu \nabla^2 \mathbf{u}^n \quad (2.24)$$

où  $\mathbf{u}^n$  représente la vitesse à la  $n^{\text{ème}}$  itération. Puis, dans l'étape de projection, la vitesse intermédiaire  $\mathbf{u}^*$  est corrigée afin d'obtenir la vitesse finale  $\mathbf{u}^{n+1}$  de l'itération suivante :

$$\mathbf{u}^{n+1} = \mathbf{u}^* - \frac{\Delta t}{\rho} \nabla p^{n+1} \quad (2.25)$$

soit, d'une manière équivalente :

$$\frac{\mathbf{u}^{n+1} - \mathbf{u}^*}{\Delta t} = -\frac{1}{\rho} \nabla p^{n+1} \quad (2.26)$$

L'équation (2.26) nous montre ici que cette méthode est basée sur une approche de "découpage d'opérateur", où les forces visqueuses sont d'abord considérées séparément dans la première partie de l'algorithme, tandis que les forces de pression le sont dans la seconde partie. Enfin, il est nécessaire, pour obtenir  $\mathbf{u}^{n+1}$ , de connaître le terme  $p^{n+1}$  des équations (2.25) ou (2.26). Pour cela, l'équation de Poisson est résolue pour l'itération  $n + 1$  :  $\nabla^2 p^{n+1} = \frac{\rho}{\Delta t} \nabla \cdot \mathbf{u}^*$ .

**Avantages :** Le principal avantage de cette méthode vient du fait que les calculs de la pression et de la vitesse sont découplés. Cette méthode est en outre très bien adaptée aux écoulements non-stationnaires. Enfin, l'opérateur de découpage peut être utilisé sur presque tous les types de grille.

**Limitations :** Cette méthode souffre d'erreurs au niveau des conditions aux limites pour la pression qui doivent être traitées avec attention. En outre, à cause du caractère plus explicite du schéma, le pas de temps choisi doit être plus faible que celui des méthodes n'utilisant pas d'opérateur de découpage. En conséquence, cela prend beaucoup plus de temps pour atteindre l'état stationnaire dans le cas des très faibles nombres de Reynolds [222].

**Principaux résultats :** Lee *et al.* [135] utilisent cette méthode dans une géométrie 2D afin d'étudier le transport induit par battement ciliaire dans un contexte diphasique. La PCL et le mucus sont considérés comme des fluides Newtoniens, et la méthode des frontières immergées est utilisée pour les cils. Plusieurs paramètres sont étudiés : la viscosité du mucus, la fréquence de battement des cils, le nombre de cils, la hauteur de PCL, et la tension de surface entre la PCL et le mucus. Ils observent qu'augmenter la viscosité du mucus diminue légèrement sa vitesse de transport. Au contraire, lorsque la fréquence de battement des cils augmente, la vitesse dans le mucus augmente de même de façon quasi linéaire. En cela, leurs résultats rejoignent les résultats numériques de Gueron *et al.* [75] et expérimentaux de Teff *et al.* [216]. Tout comme Smith [201], ils trouvent qu'augmenter le nombre de cils pour un domaine de taille donnée augmente le transport. Notamment, la vitesse du mucus augmente plus vite que celle de la PCL. Pour un motif et une fréquence de battement donnés, ils obtiennent que le transport de mucus est maximisé pour une hauteur de PCL égale à  $6.8 \mu.m$ , et qu'il devient totalement inefficace pour de très faible hauteur de PCL. Ils trouvent également que la valeur de la tension de surface entre la PCL

---

et le mucus a très peu d'effet sur la vitesse du mucus, ce qui est en partie dû au fait que les variations de l'interface PCL-mucus sont faibles dans leurs simulations. Enfin, pour de très faibles densités de cils, ou de très faibles fréquences de battement, ou bien encore si les cils sont immergés dans le mucus lors de la phase de récupération, le transport devient totalement inefficace. Du fait qu'une déshydratation de la couche périciliaire est observée chez les personnes atteintes de mucoviscidose, il est possible de penser que chez celles-ci, les cils en phase de récupération pénètrent bel et bien dans la couche de mucus, ce qui altère le transport.

Jayathilake *et al.* [102] utilisent la même méthode pour étudier le transport mucociliaire dans une configuration 3D diphasique. Ils trouvent que le transport de PCL dans la direction de l'écoulement est maximisé si un décalage de phase entre les cils est présent à la fois dans les directions longitudinales et transverses à l'écoulement. Ce transport dépend linéairement de la fréquence de battement des cils. Toutefois, la vitesse moyenne de la PCL augmente à un taux réduit si la hauteur de PCL est augmentée. Enfin, ils observent que des cils raccourcis réduisent significativement le transport de PCL, et que la viscosité de PCL influe peu sur cela.

Jayathilake *et al.* [101] étudient la dyskinésie ciliaire primaire dans une configuration 2D. Les effets de la fréquence, de l'amplitude et du motif de battement des cils, ainsi que la présence de cils immobiles ou non coordonnés sont étudiés. Ils observent que la vitesse du mucus diminue à mesure que l'amplitude ou la fréquence de battement diminuent. Deux motifs de battements anormaux sont considérés, et résultent en un transport du mucus bien plus faible. Dans le cas de cils immobiles uniformément distribués, le transport diminue linéairement avec leur nombre. La diminution est plus grande si les cils immobiles sont regroupés.

Récemment, Guo et Kanso [77] ont utilisé cette méthode, couplée aux frontières immergées, pour étudier les effets d'un mucus viscoélastique (Oldroyd-B) sur les capacités de transport de cils synchrones évoluant dans une configuration 2D. Ils étudient notamment l'influence de la hauteur de mucus. En particulier, ils observent sur un cas de référence sans mucus qu'un mucus "sain" permet un meilleur transport et améliore en outre les capacités énergétiques du système. Lorsque l'épaisseur de PCL est réduite, le mucus peut néanmoins empêcher le transport ; et un mucus très visqueux diminue fortement l'efficacité énergétique du système. Enfin, la diminution du transport est accompagnée d'une augmentation des forces internes aux cils. Notons ici qu'ils considèrent une condition de non-glissement à l'interface mucus-air, ce qui influence la topologie de l'écoulement.

---

### 2.3.3.4 Modèle de transport-diffusion

Chatelin et Poncet [28] ont récemment développé un algorithme de transport-diffusion permettant le calcul d'écoulements avec de brusques variations de viscosité. La méthode consiste à découpler le transport et la diffusion des particules en les séparant en utilisant une formulation hybride grille-particules. Le transport est résolu en utilisant une méthode Lagrangienne tandis que la diffusion est résolue en utilisant une méthode Eulérienne. Dans leur modèle, les équations de Stokes sont utilisées afin de résoudre la partie fluide.

Une technique de pénalisation permet de prendre en compte l'interaction entre le fluide et les cils, en imposant à la vitesse fluide d'être égale à la vitesse solide dans le domaine  $C(t)$  occupé par les cils. Le principe de cette technique est relativement simple à comprendre : cela consiste à ajouter un terme dans l'équation de conservation du moment "visible" par le solide uniquement. Les équations résolues sont les suivantes :

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial \alpha}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \alpha - \nu \Delta \alpha &= 0 & \text{in } \Omega \\
 \eta &= \Phi(\alpha) & \text{in } \Omega \\
 -\nabla \cdot (2\eta D(\mathbf{u})) + \frac{\xi(t)}{\epsilon} (\mathbf{u} - \tilde{\mathbf{u}}) + \nabla p &= 0 & \text{in } \Omega \\
 \nabla \cdot \mathbf{u} &= 0 & \text{in } \Omega \setminus C(t)
 \end{aligned} \tag{2.27}$$

où  $\Omega$  représente le domaine de calcul,  $\mathbf{u}$  la vitesse du fluide,  $p$  la pression,  $D = (\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T)/2$  le tenseur des déformations,  $\tilde{\mathbf{u}}$  la vitesse des cils,  $\xi(t)$  la fonction caractéristique de  $C(t)$  et  $\epsilon < 1$  le paramètre de pénalisation. Dans l'équation (2.27), les deux premières équations modélisent l'évolution des mucines et de la viscosité : le ratio de mucines est transporté par l'écoulement fluide (l'ASL ici). Les deux dernières équations prennent en compte la vitesse et la pression du fluide.

**Avantages :** L'un des avantages de cette méthode est que le coût en terme de temps de calcul croît linéairement avec le nombre de points de discrétisation, et ne dépend pas du nombre de cils. Il permet aussi de considérer facilement différents profils de concentration en mucines.

**Limitations :** Ce modèle est non local, et donc difficile à paralléliser. Il fait également l'hypothèse que l'interface entre la couche périciliaire et le mucus est diffuse.

**Principaux résultats :** Chatelin et Poncet [28] considèrent dans leur étude que l'interface entre le mucus et la PCL n'est pas bien définie du fait que les deux fluides sont constitués d'eau et de mucines et sont miscibles. En conséquence, ils considèrent seulement une couche

de fluide dans leur travail, dont la variation de viscosité est donnée par différents profils : un profil sigmoïde, permettant de changer la raideur du profil et la hauteur de transition, et un profil linéaire. Cela leur permet d'observer que le transport de mucus est amélioré pour des ratios de viscosité  $\beta$  entre la couche de mucus et la PCL tel que  $10 < \beta < 20$ , et avec une transition raide entre la PCL et le mucus.

Chatelin *et al.* [27] utilisent cette méthode pour étudier les effets d'un mucus rhéofluidifiant sur le transport global généré par les cils de l'épithélium respiratoire. Ils trouvent ainsi que la rhéofluidifiante du mucus impacte tout autant l'écoulement que les effets viscoélastiques. Ils observent aussi qu'un mucus rhéofluidifiant présentant les caractéristiques du mucus que l'on trouve chez les personnes atteintes de mucoviscidose tend à s'accumuler dans les régions où la clairance est plus faible. Enfin, ils observent qu'une diminution de la couche périciliaire diminue fortement le transport de mucus.

### 2.3.3.5 Modèle fluide-solide magnéto-mécanique

Ce modèle, développé par Khaderi *et al.* [109], a pour objectif d'étudier l'écoulement produit par l'excitation magnétique de cils artificiels utilisés dans des micro-canaux. Ce modèle est ainsi basé sur un couplage magnéto-mécanique/fluide-solide, et permet de capturer les interactions physiques entre l'écoulement, les cils, et le champ magnétique appliqué.

Les cils, dans cette méthode, sont modélisés par des sphères élastiques de type Euler-Bernoulli, évoluant dans un cadre Lagrangien, et le principe de travail virtuel [145] est utilisé pour modéliser leur mouvement. Le travail virtuel des forces extérieures  $\delta W_{ext}^{t+\Delta t}$  au temps  $t + \Delta t$  est égalé par le travail des forces internes  $\delta W_{int}^{t+\Delta t}$ . L'expression du travail interne virtuel est :

$$\delta W_{int}^{t+\Delta t} = \int_V (\sigma \delta \epsilon + \rho (\ddot{u} \delta u + \ddot{v} \delta v)) dV \quad (2.28)$$

où  $u$  et  $v$  sont les déplacements axial et transverse d'un point sur la sphère,  $\rho$  sa densité,  $\sigma$  la contrainte axiale, et  $\epsilon$  est la déformation donnée par :

$$\epsilon = \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{1}{2} \left( \frac{\partial v}{\partial x} \right)^2 - y \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} \quad (2.29)$$

Le travail externe virtuel est donné par :

$$\delta W_{ext}^{t+\Delta t} = \int \left( f_x \delta u + f_y \delta v + N_z \frac{\partial \delta v}{\partial x} \right) A dx + \int (t_x \delta u + t_y \delta v) b dx \quad (2.30)$$

où  $f_x$  et  $f_y$  sont les forces de volume magnétiques dans les directions axiale et transverse,  $N_z$  est le couple magnétique volumique dans la direction hors du plan,  $t_x$  et  $t_y$  sont les surface d'accroche, et  $b$  est l'épaisseur hors du plan du cil.

Par la suite, le travail virtuel est linéarisé et discrétisé :

$$\delta \mathbf{p}^T (\mathbf{K} \Delta \mathbf{p} + \mathbf{M} \ddot{\mathbf{p}}^{t+\Delta t} - \mathbf{F}_{ext}^{t+\Delta t} + \mathbf{F}_{int}^t) = 0 \quad (2.31)$$

où  $\mathbf{K}$  est la matrice de rigidité qui relie les contributions matérielles et géométriques,  $\mathbf{M}$  est la matrice de masse,  $\mathbf{F}_{ext}^{t+\Delta t}$  est le vecteur des forces externes,  $\mathbf{F}_{int}^t$  est le vecteur des forces internes,  $\delta \mathbf{p}$  est le vecteur d'incrément de déplacement de la sphère, et  $\ddot{\mathbf{p}}$  est le vecteur d'accélération correspondant. Ce vecteur est discrétisé en temps par un algorithme de Newmark, et peut ainsi être écrit en termes de vitesse de la sphère.

Il est nécessaire de résoudre les équations de Maxwell dans la configuration de déformation des cils pour chaque itération, afin de trouver l'expression des forces magnétiques. Les équations de Maxwell, en l'absence de courant externe, sont :

$$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0 \quad \nabla \times \mathbf{H} = 0 \quad (2.32)$$

où  $\mathbf{B} = \mu_0(\mathbf{M} + \mathbf{H})$  est l'induction magnétique,  $\mathbf{H}$  est le champ magnétique,  $\mathbf{M}$  est la magnétisation, et  $\mu_0$  est la perméabilité du vide. Cette équation est résolue afin d'obtenir  $\mathbf{M}$  et  $\mathbf{B}$ , permettant d'obtenir le couple magnétique par unité de volume  $\mathbf{N} = \mathbf{M} \times \mathbf{B}_0$ .

Enfin, les équations de Stokes pour un fluide Newtonien incompressible sont résolues par la méthode des éléments finis Eulériens basée sur la méthode de Galerkin. Afin de satisfaire la condition de non-glissement entre le solide et le fluide, des multiplicateurs de Lagrange sont utilisés en se servant de la méthode des domaines fictifs [225].

La procédure générale se résume ainsi :

1. Les équations de Maxwell sont résolues à chaque itération pour obtenir le champ magnétique.
2. À partir du champ magnétique, le couple magnétique volumique s'exerçant sur les cils est obtenu, et est injecté en tant que travail externe au modèle solide-fluide qui va simultanément résoudre la vitesse du cil, ainsi que la vitesse et la pression du fluide.
3. La vitesse des cils est intégrée par un algorithme de Newmark afin d'obtenir sa nouvelle position.
4. La procédure est répétée.

**Avantages :** Ce modèle permet d'inclure le champs magnétique, et de comparer les résultats numériques aux mesures expérimentales effectuées sur des configurations identiques.

**Limitations :** Outre sa complexité, ce modèle n'est pas particulièrement adapté pour étudier la clairance mucociliaire.

**Principaux résultats :** Khaderi *et al.* [109], dans une géométrie 2D monophasique, étudient l'influence sur l'écoulement généré, du décalage de phase et de l'espacement inter-cils. Ils trouvent que la capacité des cils à transporter l'écoulement de manière unidirectionnelle augmente significativement en présence de métachronie, et que l'espacement inter-cils n'a que peu d'influence sur cela. Au contraire, celui-ci a une forte influence sur le débit produit. Un effet barrière, dû à la création d'un vortex lors de la phase de récupération, a été identifié comme étant l'élément clé permettant aux ondes MCW de transporter mieux que le battement synchrone des cils. Néanmoins, la direction de propagation n'était importante que pour les faibles espacements inter-cils, et les ondes MCW antiplectiques se révélaient alors être les plus efficaces à transporter le fluide. Ils expliquent ceci par l'obstruction de l'écoulement positif pour l'onde symplectique à cause de la présence d'un vortex.

Khaderi *et al.* [110] utilisent ce même modèle pour montrer que le mouvement métachronal des cils génère dans la direction de propagation de l'onde un fort gradient de pression, ce qui permet la création d'un écoulement unidirectionnel.

Enfin, Khaderi *et al.* [107], usant du même modèle, concluent que l'asymétrie spatiale et les effets inertiels contribuent de manière égale à l'écoulement global produit.

### 2.3.3.6 Modélisation de la structure interne des cils

Certains auteurs préférèrent modéliser l'axonème des cils [30, 61, 74–76, 134, 154, 158]. Comme précisé en §2.3.2.2, cela se fait souvent conjointement à l'utilisation du modèle de la sous-couche. La structure interne des cils est alors reproduite avec plus ou moins de détails. Usuellement, les microtubules sont modélisés par des filaments flexibles, reliés ensemble par des ressorts élastiques sensés reproduire l'action des ponts radiaux et des nexines. Un glissement relatif des microtubules les uns par rapport aux autres est alors initié, reproduisant le mouvement d'un cil. Parmi ces travaux, le modèle de Mitran [154] est le plus complet, aussi est-il pris comme exemple dans ce qui suit. Pour une revue claire des modèles numériques modélisant la structure interne des cils, le lecteur peut se référer à Fauci et Gueron [61].

Pour étudier l'émergence d'ondes métachronales dans des tapis 3D de cils, Mitran utilisa une superposition de maillages fixe et mouvant, dans lequel il décrit l'allure des cils en

utilisant un ensemble de courbes passant par l'axe de chaque microtubule :

$$\mathbf{R}_i(s, t) = x_i(s, t)\mathbf{i} + y_i(s, t)\mathbf{j} + z_i(s, t)\mathbf{k} \quad (2.33)$$

où  $s$  est la longueur curviligne depuis la base jusqu'à la pointe du cil,  $t$  est le temps, et  $i = 1, \dots, 11$  puisque 11 courbes sont nécessaires pour modéliser les 9+2 paires de microtubules. Sur chaque point le long des axes de chaque microtubule, Mitran utilise la triade de Frénet afin de définir localement un système de coordonnées, dont les vecteurs tangent, normal, et binormal sont donnés par :

$$\mathbf{T} = \frac{\partial \mathbf{R}}{\partial s}, \quad \mathbf{N} = \frac{1}{\kappa} \frac{\partial \mathbf{T}}{\partial s}, \quad \mathbf{B} = \frac{1}{\tau} \left( \frac{\partial \mathbf{N}}{\partial s} + \kappa \mathbf{T} \right) \quad (2.34)$$

où  $\kappa$  est la courbure, et  $\tau$  la torsion de la courbe centrale. Enfin, une courbe polaire  $r = r(\theta)$  donne l'allure de la section transversale d'un microtubule.

Puis, il a modélisé les forces internes appliquées par les nexines et les ponts radiaux sur les microtubules en les considérant comme des ressorts élastiques, comme les résultats expérimentaux de Olson et Linck [162] tendent à le montrer. Un élément du ressort élastique, décrit au sein du système de coordonnées introduit plus tôt, possède deux nœuds  $i$  et  $j$  dont le déplacement est  $U^e = [u_i \ u_j]^T$ . La force nodale orientée le long de l'axe  $s$  est  $F^e = [f_i \ f_j]^T$ . La dépendance linéaire des forces sur le déplacement,  $F = KU$ , est spécifiée par la matrice de rigidité  $K^e$  des éléments :

$$K^e = \begin{pmatrix} k & -k \\ -k & k \end{pmatrix} \quad (2.35)$$

où  $k$  la constante de raideur de l'élément.

Les paires de microtubules sont modélisées par des faisceaux fins. Chaque élément courbé des faisceaux a 6 degrés de liberté : 3 déplacements linéaires ( $u, v, w$ ) selon les directions ( $\mathbf{T}, \mathbf{N}, \mathbf{B}$ ), et 3 rotations ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) selon les mêmes axes, donnant ainsi à la fois la torsion et la rotation de la section. Le déplacement des éléments génère 3 forces ( $F_T, F_N, F_B$ ) et 3 moments ( $M_T, M_N, M_B$ ) à l'intérieur de la section transversale.

Enfin, les forces dues aux dynéines sont modélisées en faisant l'hypothèse que la force entre le A-microtubule  $m$ , et le B-microtubule adjacent ( $m + 1$ ), dépendent de la position longitudinale  $s$  et du temps  $t$  :

$$F_{dynein}^{(m)}(s, t) = p^{(m)}(s) \cos(k^{(m)}s - \omega t + \phi^{(m)}) \quad (2.36)$$

où  $p^{(m)}$  est un interpolant de type cubic spline défini à la même position que le faisceau de microtubules introduit plus tôt ;  $k^{(m)}$  le nombre d'onde dominant du battement d'un cil, et  $\omega$  la fréquence de battement des cils. Lors de sa recherche d'ondes métachronales, Mitran permet la variation de la phase  $\phi^{(m)}$ .

En ce qui concerne les fluides, la PCL est modélisée par un fluide Newtonien, tandis que la couche de mucus est décrite par une loi de Maxwell "upper-convected" [163].

**Avantages :** Ce type de modèle est très détaillé, et permet de prendre en compte les forces internes s'exerçant au sein du cil. L'étude des mécanismes physiques se produisant à l'intérieur des cils est donc possible, et notamment l'étude de l'influence des forces hydrodynamiques sur la dynamique interne du mouvement.

**Limitations :** Ce type de modèle requiert de trop nombreux paramètres expérimentaux, et les coûts en termes de puissance de calcul augmentent très rapidement lorsque des géométries 3D sont considérées, ce qui limite fortement le nombre de cils pouvant être modélisés.

**Principaux résultats :** Grâce à ce modèle, Mitran a étudié l'émergence d'ondes métachronales, et observé l'émergence d'ondes métachronales, sans toutefois en préciser la nature. Leur impact sur l'écoulement n'est toutefois pas étudié. Cependant, il note qu'une trop forte concentration en mucines altère, voire stoppe complètement le transport de mucus.

Récemment, Chen *et al.* [30] ont développé un modèle reproduisant la structure en 9+2 de l'axonème, et où les moteurs de dynéines, modélisés par des charges ponctuelles, induisent le mouvement des cils.

Lukens *et al.* [143] considèrent une géométrie 2D où un fluide visqueux est transporté par des cils. Ces derniers sont mis en mouvement par des forces internes reproduisant l'action des moteurs de dynéines, et qui provoquent le glissement de microtubules élastiques. Les interactions fluides-structure sont prises en compte par la méthode des frontières immergées. En se servant des vitesses fluides Eulériennes, ils calculent ainsi les exposants de Lyapunov du système, et observent l'existence d'une région de recirculation fluide près de la pointe des cils. Cette dernière est clairement séparée de la région d'advection. Enfin, l'étirement et les "plis" périodiques présents dans cette région amènent à un mélange complexe du fluide.

Dillon et Fauci [46] modélisent l'axonème d'un cil 2D évoluant dans un fluide Newtonien, en se servant de la méthode des frontières immergées. Des structures passives et élastiques

reproduisent les paires de microtubules, tandis que des liens élastiques reproduisent l'action des nexines et des bras de dynéines. Le battement n'est ici pas prescrit, mais résulte de l'interaction entre l'axonème et le fluide. Un motif réaliste est ainsi obtenu. Leurs simulations apportent également de nombreux résultats regardant l'espacement entre les microtubules, la configuration spatiale des bras de dynéines, ainsi que leur façon de provoquer le glissement relatif des microtubules.

### 2.3.4 Bilan des approches présentées

Afin de pouvoir mener à bien les objectifs de cette thèse, il nous faut disposer d'un modèle permettant :

- la simulation d'un très grand nombre de cils. L'objectif est en effet à terme de pouvoir simuler des configurations réalistes où les cils sont répartis par touffes. Ainsi, la méthode choisie doit être *peu coûteuse en temps de calcul* et être *adaptée au calcul parallèle*.
- les interactions fluides-structures afin de considérer la rétroaction hydrodynamique du fluide sur le mouvement des cils.
- la simulation d'écoulements diphasiques pour modéliser les couches de mucus et de PCL.
- la simulation d'écoulements à bas  $Re$ .

Enfin, bien que la modélisation des propriétés non-Newtoniennes du mucus ne fasse pas partie des objectifs de cette thèse, nous souhaitons tout de même garder cette possibilité sur le long terme. Aussi, le modèle choisi devra permettre la prise en compte de la rhéologie du mucus. Les différents modèles présentés jusqu'ici sont maintenant comparés dans le tableau 2.1 *uniquement* sur la base des critères recherchés. Du fait que nous ne souhaitons pas, dans ce travail, nous attarder sur la mécanique interne d'actuation des cils, nous ne nous attarderons pas sur les modèles reproduisant l'axonème.

Par la suite, nous introduisons la méthode de Boltzmann sur réseau, qui réunit la quasi totalité des qualités recherchées.

### 2.3.5 La méthode de Boltzmann sur réseau

La méthode de Boltzmann sur réseau est une méthode numérique permettant la simulation d'écoulement fluide, relativement récente, et maintenant adoptée dans de nombreux domaines [121].

---

Points de comparaison :	Modèles avec stokeslets				Modèles sans stokeslets			
	Env	S-C	CdT	Reg	MPC	Proj	T-D	Magnéto
Facilité d'implémentation	+	+	+	+	++	++	++	+
Parallélisation	+	+	+	+	+++	++	+	+
Coût	+++	++	+	+	+++	+	+	+
Interactions F/S	-	+++	+++	+++	+++	++	++	++
Écoulements multiphasiques	+	+	+	+	+	+	+	+
Écoulements non-Newtoniens	-	-	-	-	+	+	+	+
Adapté aux écoulements à $Re \ll 1$	+++	+++	+++	+++	+	+	++	+

Tableau 2.1 Comparaison des différents modèles pour l'étude de la clairance mucociliaire. Env : modèle de l'enveloppe ; S-C : modèle de la sous-couche ; CdT : modèle de la couche de traction ; MPC : dynamique de collisions multi-particulaires ; Proj : méthode de projection ; T-D : méthode de transport-diffusion ; Magnéto : Modèle fluide-solide magnéto-mécanique. Légende : - : impossible/pas adapté/très dur ; + : peu adapté/dur ; ++ : adapté/facile ; +++ : particulièrement adapté/très facile.

### 2.3.5.1 Concept

À la différence des méthodes basées sur les équations de Navier-Stokes dont le but est de résoudre les équations fluides d'un point vue macroscopique continu, et des méthodes basées sur les équations de Newton qui considèrent et résolvent les collisions de particules individuelles ; la méthode de Boltzmann sur réseau ("Lattice Boltzmann Method" – LBM par la suite) est une méthode mésoscopique qui résout les équations de Boltzmann pour la cinématique des gaz, afin d'obtenir statistiquement la dynamique des particules du fluide. On considérera donc dans cette méthode des *paquets* de particules fictives, transportés sur un réseau discret (lattice en anglais) sur lequel s'effectueront des collisions. La figure 2.19 montre une représentation des échelles microscopique, mésoscopique, et macroscopique.

### 2.3.5.2 Origine

La méthode de Boltzmann sur réseau vient originellement de la méthode Lattice Gas Cellular Automata (LGCA), développée dans les années 1980, dans laquelle le temps et l'espace sont discrets, et où des particules se déplacent de nœud en nœud le long d'un maillage. Lorsque des particules se rencontrent sur un nœud, une collision se produit. Il en résulte un changement de direction des particules selon des lois de dispersion qui conservent la quantité de mouvement et la masse. Les variables dans la LGCA sont des variables Booléennes, c'est-à-dire qu'il est fait l'hypothèse qu'un principe d'exclusion s'applique : seule une particule, de vitesse donnée, peut être présente en un nœud particulier à l'instant  $t$ . La première tentative d'utiliser la LGCA pour la simulation d'écoulements fluides est due à Hardy *et al.* [84] qui développèrent le modèle HPP et introduisirent pour la première fois le principe de réseau (ou lattice en anglais) carré. Néanmoins, ce modèle n'était pas

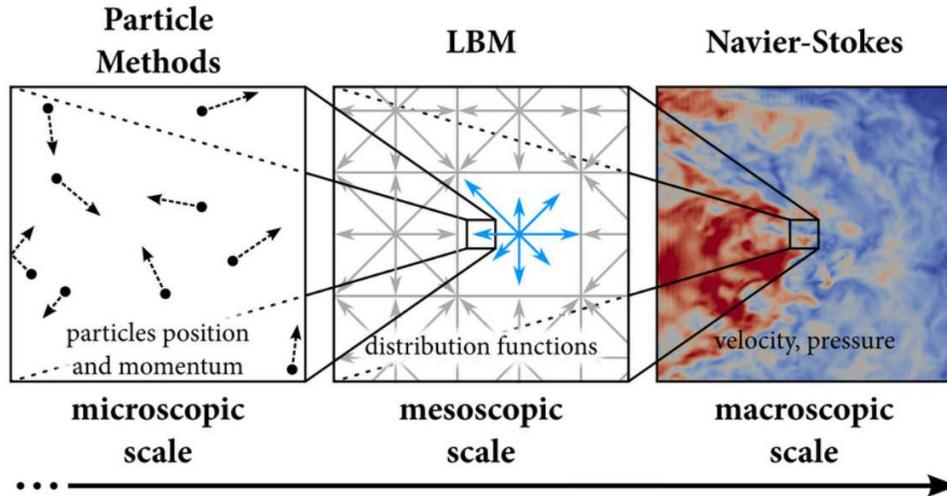


Figure 2.19 La LBM est une méthode se situant entre les échelles microscopiques et macroscopiques. Illustration issue de [229].

invariant par rotation, ce qui est une des propriétés basiques des équations de Navier-Stokes [208].

Par la suite, un réseau hexagonal (modèle FHP) fut proposé par Frisch *et al.* [65], et dans lequel il était possible de remonter aux équations de Navier-Stokes en partant de l'équation discrétisée de la LGCA. Néanmoins, cette méthode possédait d'importantes limitations du fait du bruit associé aux collisions, et de l'émergence de termes additionnels lorsque l'on remontait aux équations de Navier-Stokes.

Puis, D'Humières *et al.* [45] introduisirent le premier modèle 3D, nommé FCHC (four dimensional Face-Centered-Hyper-Cubic). Peu après, McNamara et Zanetti [150] découvrirent que considérer une distribution de densité à la place d'une particule isolée réduisait le bruit de la LGCA, tout en conservant le caractère local de la méthode. La LBM était née, et de très nombreux travaux ont depuis été faits sur le sujet [121]. Bien que cette méthode ait été développée à partir de la LGCA, il a été démontré qu'il est possible de retrouver formellement les équations de Navier-Stokes à partir des équations LBM, en utilisant un développement de Chapman-Enskog [88, 198].

### 2.3.5.3 LBM pour un seul composant

Avec la LBM, le statut du fluide est résolu en temps en résolvant l'équation de Boltzmann discrète [31] :

$$f_i(\mathbf{x} + \mathbf{e}_i \Delta t, t + \Delta t) = f_i(\mathbf{x}, t) + \Omega_{coll} \quad (2.37)$$

où  $\Omega_{coll}$  est l'opérateur de collision de Bhatnagar–Gross–Krook (BGK) dans lequel un seul temps de relaxation est utilisé (Single Relaxation Time, SRT) :

$$\Omega_{coll} = -\frac{\Delta t}{\tau} \left[ f_i(\mathbf{x}, t) - f_i^{(eq)}(\mathbf{x}, t) \right] \quad (2.38)$$

Dans les équations (2.37) et (2.38),  $f_i(\mathbf{x}, t)$  représente la fonction de distribution au temps  $t$  et à la position  $\mathbf{x}$  dans la  $i^{th}$  direction du réseau (ou "lattice")  $DxQy$ , où  $x$  représente la dimension du problème et  $y$  le nombre total de direction qui doit être choisi de manière à assurer une isotropie suffisante de l'espace afin de capturer correctement le comportement macroscopique du fluide. Les réseaux les plus classiques sont ainsi le D2Q9 (en 2D) et le D3Q19 (en 3D). Les fonctions de distribution  $f_i(\mathbf{x}, t)$  sont reliées à la *probabilité* de trouver une particule à la position  $\mathbf{x}$  au temps  $t$  avec une vitesse  $\mathbf{e}_i$ ,  $\mathbf{e}_i$  étant le  $i^{th}$  vecteur de vitesse discret. En effet, comme expliqué précédemment, les particules en LBM, représentées par les fonctions de distribution  $f_i(\mathbf{x}, t)$ , se déplacent suivant un nombre fini de directions discrètes. La figure 2.21 présente les lattices D2Q9 classiquement utilisés pour les problèmes 2D, et le D3Q19 pour les problèmes 3D. La figure 2.20 illustre le processus de "streaming" sur un lattice de type D2Q9.

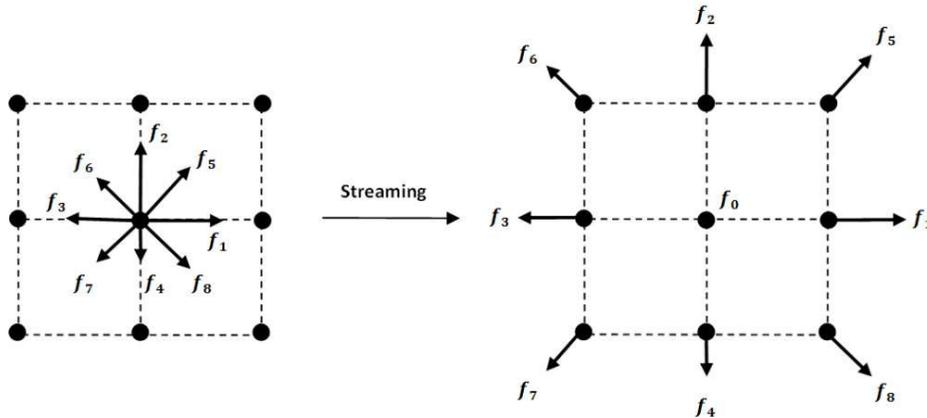


Figure 2.20 Illustration du processus de streaming sur un lattice D2Q9

Le jeu de vecteurs vitesses pour un lattice de type D2Q9 est :

$$\begin{bmatrix} \mathbf{e}_0 \\ \vdots \\ \mathbf{e}_i \\ \vdots \\ \mathbf{e}_8 \end{bmatrix} = \frac{\Delta x}{\Delta t} \begin{bmatrix} 0 & +1 & 0 & -1 & 0 & +1 & -1 & -1 & +1 \\ 0 & 0 & +1 & 0 & -1 & +1 & +1 & -1 & -1 \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} \mathbf{e}_x \\ \mathbf{e}_y \end{bmatrix} \quad (2.39)$$

où  $\mathbf{e}_x$  et  $\mathbf{e}_y$  sont les vecteurs unitaires dans les directions  $x$  et  $y$  respectivement,  $\Delta t$  le pas de temps, et  $\Delta x$  l'espacement du lattice. En utilisant la procédure de normalisation classique,  $\Delta x = \Delta t = 1$  [121].

Le côté gauche de l'équation (2.37) est la représentation exacte en *vitesse discrète* de l'opérateur de libre déplacement de Boltzmann  $\partial_t f + \mathbf{v} \cdot \nabla f$ ,  $\mathbf{v}$  étant la vitesse de la particule. Le côté droit de l'équation (2.37) est ici pour modéliser les collisions de particules à travers un temps de relaxation vers un équilibre local. Ici, l'opérateur de collision à temps de relaxation simple (SRT) Bhatnagar-Gross-Krook (BGK) [9] est utilisé. Dans ce modèle,  $\tau$  est le temps de relaxation, lié à la viscosité lattice par :

$$\nu = c_s^2(\tau - 0.5\Delta t) \quad (2.40)$$

où  $c_s = 1/\sqrt{3}$  est la vitesse du son en LBM. Rappelons toutefois que le fluide simulé est compressible. Néanmoins, les solutions obtenues par la LBM vont converger vers la limite incompressible si la vitesse  $|\mathbf{u}|$  du fluide est suffisamment faible devant  $c_s$ , c'est-à-dire si le nombre de Mach  $Ma$  tend vers zéro.

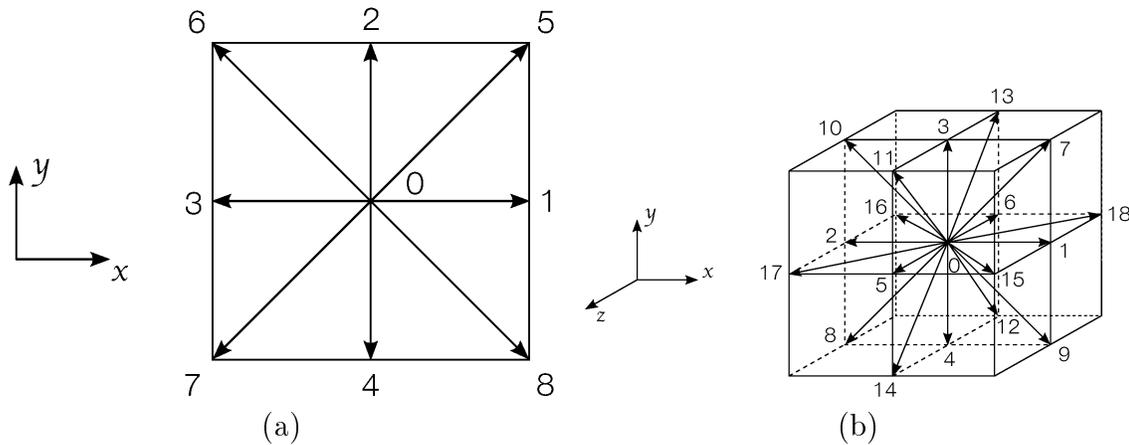


Figure 2.21 Arrangement discret des vitesses sur une cellule lattice : (a) D2Q9 lattice ; (b) D3Q19 lattice.

Il est facile de passer de l'échelle microscopique à l'échelle macroscopique. Ainsi, la densité locale  $\rho$  et la quantité de mouvement  $\rho\mathbf{u}$  peuvent être obtenues en chaque nœud du lattice en sommant simplement toutes les fonctions de distribution  $f_i(\mathbf{x}, t)$  :

$$\rho(\mathbf{x}, t) = \sum_{i=0}^N f_i(\mathbf{x}, t) \quad \rho\mathbf{u}(\mathbf{x}, t) = \sum_{i=0}^N f_i(\mathbf{x}, t)\mathbf{e}_i \quad (2.41)$$

où  $N$  est le nombre de vecteurs vitesses discrets sur le lattice. La fonction d'équilibre discrète  $f_i^{(eq)}(\mathbf{x}, t)$ , qui apparaît dans l'équation (2.37), peut être obtenue par un développement en série de Hermite de la distribution à l'équilibre de Maxwell-Boltzmann [31] :

$$f_i^{(eq)} = \rho\omega_i \left[ 1 + \frac{\mathbf{e}_i \cdot \mathbf{u}}{c_s^2} + \frac{(\mathbf{e}_i \cdot \mathbf{u})^2}{c_s^4} - \frac{\mathbf{u}^2}{c_s^2} \right] \quad (2.42)$$

Les coefficients de poids  $\omega_i$  sont  $\omega_0 = 4/9$ ,  $\omega_{1-4} = 1/9$  et  $\omega_{5-8} = 1/36$  pour les lattices D2Q9, et  $\omega_0 = 1/3$ ,  $\omega_{1-6} = 1/18$  et  $\omega_{7-18} = 1/36$  pour les lattices D3Q19 [173]. Notons ici que si l'on trace la distribution à l'équilibre de Maxwell-Boltzmann en fonction des vitesses possibles  $\mathbf{e}$ , on obtient une courbe typique d'une loi de Gauss, présentant donc une valeur moyenne et un écart-type [62]. Ainsi, cela nous indique qu'un gaz perturbé aura tendance à revenir à un état d'équilibre qui présente ce type de répartition statistique des vitesses.

Des forces de volume peuvent être introduites en ajoutant des termes additionnels à l'équation (2.37) :

$$f_i(\mathbf{x} + \mathbf{e}_i\Delta t, t + \Delta t) = f_i(\mathbf{x}, t) - \frac{\Delta t}{\tau} \left[ f_i(\mathbf{x}, t) - f_i^{(eq)}(\mathbf{x}, t) \right] + \Delta t F_i(\mathbf{x}, t) \quad (2.43)$$

où  $F_i$  est le terme de force discret donné par l'équation suivante [79] :

$$F_i = \left( 1 - \frac{\Delta t}{2\tau} \right) \omega_i \left[ \frac{\mathbf{e}_i - \mathbf{u}}{2c_s^2} + \frac{\mathbf{e}_i \cdot \mathbf{u}}{c_s^4} \mathbf{e}_i \right] \cdot \mathbf{F} \quad (2.44)$$

Ici,  $\mathbf{F}$  représente la force de volume par unité de volume. La vitesse macroscopique  $\mathbf{u}$  doit ensuite être mise à jour :

$$\rho\mathbf{u} = \sum_i \mathbf{e}_i f_i + \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F} \quad (2.45)$$

#### 2.3.5.4 Stabilité numérique et ordre

L'équation de la LBM en présence d'une force extérieure, est d'ordre 2 dans le temps et l'espace. Néanmoins, sa précision dépend du nombre de Mach [179]. En outre, des effets de compressibilité sont introduits de manière inhérente avec la LBM, car cette méthode itère sur l'équation discrète de Boltzmann qui décrit l'évolution d'un gaz hors équilibre. Ainsi, la limite incompressible de la LBM impose d'avoir un nombre de Mach tel que  $\text{Ma} = \frac{u_0}{c_s} < 0.3$ , où  $u_0$  est la vitesse macroscopique caractéristique du système. Enfin, une condition de stabilité sur le temps de relaxation nous est dictée par l'équation (2.40) : il est nécessaire, pour avoir une viscosité non nulle et positive, de satisfaire  $\tau > 1/2$ . Plus de détails sur la LBM peuvent être trouvés dans Kruger *et al.* [121].

### 2.3.5.5 Conditions aux limites

L'implémentation des conditions aux limites avec la LBM est différente des méthodes de CFD classiques, pour lesquelles il consiste, en général, à imposer au niveau des frontières des conditions sur les variables fluides macroscopiques (comme la vitesse ou la pression par exemple). En LBM, comme nous l'avons vu, les variables sont des fonctions de distribution. Bien qu'il soit possible de remonter aux variables macroscopiques à partir de celles-ci, l'inverse n'est pas vrai, et il est donc nécessaire de développer des conditions aux limites mésoscopiques équivalentes pour la LBM.

Dans le présent travail, trois types de conditions aux limites ont été utilisées, et seulement celles-ci seront développées, pour le cas de géométries 2D. Leur généralisation pour le cas 3D étant directe, celle-ci n'est pas détaillée.

Les trois conditions considérées sont les conditions de *périodicité*, de *non-glissement*, et de *glissement libre*. Afin de les détailler, prenons l'exemple concret d'un canal à surface libre, infiniment long, que l'on cherchera à modéliser par un canal fini de longueur  $L$ . Pour cela, des conditions de périodicité doivent être implémentées pour l'entrée et la sortie ; une condition de non-glissement au niveau de la frontière située en bas, et une condition de glissement libre au niveau de la surface libre.

**2.3.5.5.1 Conditions périodiques** Ces conditions, s'appliquant lorsqu'il y a une périodicité spatiale, sont simples à implémenter. La figure 2.22 donne une vue schématique du canal où les fonctions de distribution inconnues sont représentées en rouge. La condition de périodicité s'exprime ainsi :

$$\text{Entrée : } f_i(x_0, y, t + \delta t) = f_i^*(x_L, y - e_{i,y}\delta t, t), \quad \text{pour } i = 1, 5, 8 \quad (2.46)$$

$$\text{Sortie : } f_i(x_L, y, t + \delta t) = f_i^*(x_0, y - e_{i,y}\delta t, t), \quad \text{pour } i = 3, 6, 7 \quad (2.47)$$

où  $x_0$  et  $x_L$  représentent les nœuds à l'entrée et à la sortie du canal respectivement, et  $f^*$  réfère à la valeur de la fonction de distribution après que l'étape de collision ait été effectuée.

D'un point de vue macroscopique, l'équivalent de cette condition aux limites est :

$$\rho(x, y, t) = \rho(x + L, y, t) \quad \text{et} \quad \mathbf{u}(x, y, t) = \mathbf{u}(x + L, y, t) \quad (2.48)$$

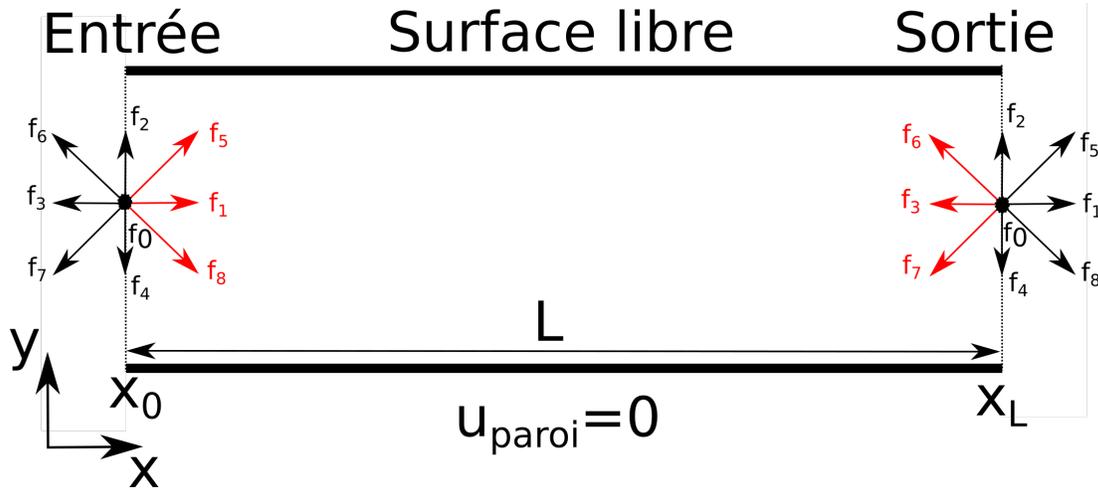


Figure 2.22 Exemple de condition aux limites périodique en LBM dans le cas d'un canal à surface libre de longueur infinie.

**2.3.5.5.2 Conditions de non-glissement** Une condition de non-glissement à la paroi impose que la vitesse du fluide à la paroi  $\mathbf{u}(\mathbf{x}_{paroi}, t)$  égale la vitesse de la paroi  $\mathbf{u}_{paroi}$ . En LBM, cette condition est usuellement accomplie au moyen d'un schéma de type "Bounce-Back", qui fait l'hypothèse que les fonctions de distribution, modélisant un ensemble de particules, *rebondissent* sur la paroi. Dans le cas particulier où la paroi est immobile, i.e.  $\mathbf{u}_{paroi} = \mathbf{0}$ , comme dans le cas de notre exemple ou encore de la surface épithéliale, il s'agira alors simplement d'inverser les vitesses des particules, tout en gardant leurs magnitudes inchangées, induisant ainsi une vitesse nulle à la paroi.

Notons que les lois "Bounce-Back" sont du premier ordre, mais que de nombreuses variantes d'ordres plus élevés existent. Dans ce travail, la règle de Bounce-Back à mi-paroi (Half-way bounce-back), de second ordre [89], est utilisée. Dans celle-ci, la frontière solide est considérée être à une distance  $\delta y/2$  du nœud fluide  $\mathbf{x}_{f-b}$  le plus proche. Après l'étape de collision en  $\mathbf{x}_{f-b}$ , les fonctions de distribution pointant vers l'extérieur du domaine vont atteindre la frontière solide en un temps  $\delta t/2$  lors de l'étape de streaming. Elles seront alors réfléchies vers le domaine fluide et reviendront, après un autre laps de temps  $\delta t/2$ , au nœud fluide  $\mathbf{x}_{f-b}$  avec une vitesse inversée. Mathématiquement, cela se traduit par :

$$f_{\bar{i}}(\mathbf{x}_{f-b}, t + \delta t) = f_i^*(\mathbf{x}_{f-b}, t) \quad (2.49)$$

où  $\bar{i}$  représente la direction opposée à la  $i^{\text{ème}}$  direction. La figure 2.23 présente une vue schématique du bounce-back à mi-paroi.

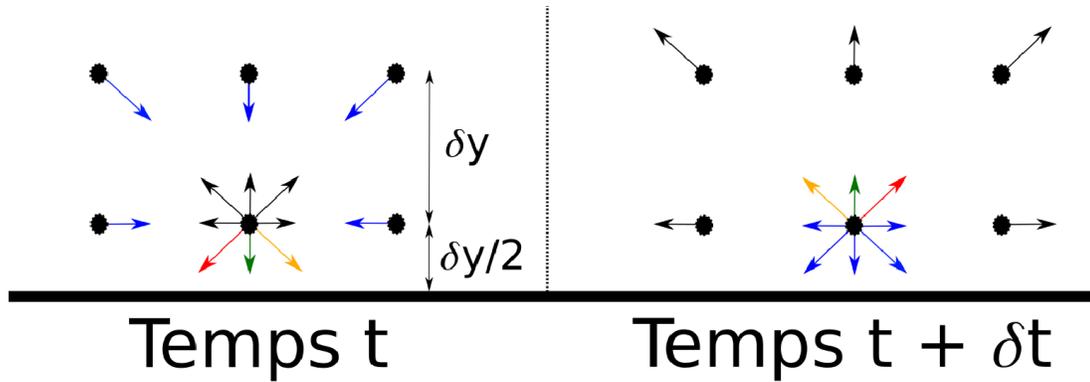


Figure 2.23 Illustration du Half-way Bounce-Back. Les fonctions de distribution qui rebondissent sont représentées en rouge, vert, et jaune. L'étape de streaming entre le noeud  $\mathbf{x}_{f-b}$  et ses proches voisins est illustrée par les fonctions de distribution noires et bleues.

**2.3.5.5.3 Conditions de glissement libre** La condition d'un glissement libre peut s'effectuer par la méthode "miroir". Cette dernière est relativement similaire à la condition de non-glissement à la paroi, si ce n'est que les fonctions de distribution "rebondissant" à la paroi ne repartent pas dans la direction opposée, mais dans la direction qui est symétrique à leur direction initiale par rapport au plan formé par la frontière où s'applique la condition de glissement libre. En cela, la frontière agit ainsi comme un "miroir" qui réfléchit les fonctions de distribution. Ainsi, dans le cas du canal à surface libre considéré, il suffit d'appliquer les transformations suivantes aux 3 fonctions de distribution concernées :

$$\begin{aligned}
 f_4(x_{f-b}, t + \delta t) &= f_2^*(x_{f-b}, t) \\
 f_7(x_{f-b}, t + \delta t) &= f_6^*(x_{f-b}, t) \\
 f_8(x_{f-b}, t + \delta t) &= f_5^*(x_{f-b}, t)
 \end{aligned}
 \tag{2.50}$$

### 2.3.5.6 Avantages de la LBM

La méthode LBM possède de nombreux avantages sur les méthodes de CFD traditionnelles résolvant les équations de Navier-Stokes. Son principal atout vient de la nature locale de l'opérateur de collision, ce qui la rend particulièrement adaptée au calcul parallèle, avec un très bon portage, et donc un coût de calcul moindre par rapport aux autres méthodes de CFD plus classiques [40]. Un autre avantage non négligeable vient du fait que l'équation d'évolution de la LBM est linéaire : en effet, le terme en  $\mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u}$  hautement non linéaire des équations de Navier-Stokes est absorbé dans le terme de collision, linéarisé par Higuera et Jiménez [91], en considérant que les fonctions de distribution sont proches de l'équilibre. Il n'est ainsi pas nécessaire de résoudre de problème de Poisson pour la pression, ce qui

facilite notamment le couplage de la LBM avec l'IBM. Notons que la LBM est aussi très simple à implémenter. Les frontières complexes sont également facilement gérées : en effet, elles peuvent être formulées grâce à des règles mécaniques élémentaires telles les rebonds ou les réflexions (bounce-back rules) des particules interagissant avec le mur. Enfin, de par sa simplicité, cette méthode permet de considérer facilement des phénomènes physiques complexes : multiphasiques, non-Newtoniens, thermiques, suspensions, émulsions, gouttes, turbulence, etc. Ainsi, au contraire des méthodes utilisant les stokeslets, la LBM permet de modéliser des fluides aux viscosités variables.

Nous verrons en outre, au chapitre 3, que coupler cette méthode avec l'IB nous permettra d'étudier un très grand nombre de cils. Le solveur choisi, développé par Li *et al.* [139], permet de résoudre entièrement l'écoulement multiphasique, et l'interface PCL-mucus émergera naturellement grâce à l'utilisation d'une force de cohésion fluide-fluide de type Shan-Chen.

### 2.3.5.7 Propulsion ciliaire et LBM

Du fait que cette méthode est relativement récente, celle-ci n'a pas encore été beaucoup utilisée pour l'étude de la clairance mucociliaire. Ainsi, les études présentées dans cette partie ont été menées en parallèle des travaux effectués dans le cadre de cette thèse. Dans ces études, la méthode des frontières immergées (introduite en §3.2) est utilisée conjointement à la LBM afin de modéliser le mouvement des cils.

Une méthode LBM-IB a récemment été utilisée par Sedaghat *et al.* [193] afin d'étudier plusieurs paramètres dans des configurations 2D diphasiques en utilisant un modèle Oldroyd-B pour la rhéologie du mucus. Ils trouvent que, pour une viscosité donnée  $\eta_m = \eta_N + \eta_{mN}$ , où  $\eta_N$  représente la contribution Newtonienne et  $\eta_{mN}$  la contribution non-Newtonienne, le transport de mucus est augmenté à mesure que  $\eta_N$  augmente. De même, augmenter la fréquence de battement des cils augmente le transport, tandis que diminuer la hauteur de PCL diminue le transport. Leurs résultats montrent aussi que la viscosité du mucus, ainsi que la tension de surface à l'interface PCL-mucus, n'ont pas un grand impact sur l'écoulement.

De même, Shahmardan *et al.* [195], étudient une configuration similaire (géométrie 2D diphasique, même rhéologie pour le mucus) et trouvent qu'augmenter l'épaisseur de mucus induit une diminution de la vitesse moyenne du mucus.

Sedaghat *et al.* [194] viennent de développer un solveur hybride LBM-différences-finies, afin d'étudier une configuration 2D diphasique PCL-mucus. L'IB est ici utilisée afin de modéliser les effets de propulsion et ceux de l'interface PCL-mucus. Un modèle Oldroyd-B

pour le mucus est utilisé. Leurs résultats montrent que la viscosité du mucus, ainsi que le ratio de viscosité entre le mucus et la PCL, ont un impact très important sur le transport global. Enfin, ils trouvent que la vitesse du mucus peut être affectée par son temps de relaxation si celui-ci est inférieur à 0.002 s. Cet effet se fait encore plus sentir si de faibles rapports de viscosité entre la PCL et le mucus sont considérés.

Enfin, Li *et al.* [139] ont étudié l'écoulement généré par un tapis de  $3 \times 3$  cils battant de manière synchrone dans un environnement 3D diphasique PCL-mucus. Ils observent des vitesses fluides oscillantes, ainsi qu'un écoulement moyen se produisant dans la direction de battement des cils.

### 2.3.6 Synthèse des principaux résultats

Comme nous avons pu le voir dans ce chapitre, les différentes méthodes utilisées pour étudier le processus de la clairance mucociliaire ont d'ores et déjà permis d'obtenir plusieurs résultats importants, dont une synthèse est maintenant faite :

- L'influence de la hauteur de la PCL a été soulignée dans plusieurs études [14, 77, 102, 114, 135, 193]. Il a ainsi été montré que ce paramètre a un rôle critique dans l'écoulement de mucus généré par le mouvement des cils. Notamment, il est très important que les cils puissent pénétrer dans la couche de mucus lors de la phase de récupération [14]. Toutefois, aucune de ces études ne s'est intéressée au déplacement de l'interface PCL-mucus qui a toujours été négligé.
  - L'influence du rapport de viscosité entre la PCL et le mucus a déjà été étudiée [27, 193, 194]. Ces études montrent que le transport du mucus est amélioré lorsque ce rapport n'est pas trop élevé [27], et que le mucus est Newtonien [193].
  - La densité ciliaire joue un rôle important dans le transport de mucus généré [109, 135, 202] : ce dernier augmente à mesure que la densité ciliaire augmente, jusqu'à un point où les cils commencent à se gêner entre-eux.
  - Plusieurs études ont déjà observées que l'action des forces hydrodynamiques seules permet à des cils battant avec un décalage de phase aléatoire entre eux de synchroniser leurs battements, donnant ainsi naissance à des ondes métachronales [55, 75, 154, 158]. Toutefois, à l'exception des travaux de Mitran [154], ces ondes sont observées dans un environnement monophasique. Des collisions entre cils peuvent également survenir [55, 154], et le mouvement des cils n'est pas considéré comme étant plan [55]. Enfin, dans toutes ces études, un seul type d'onde est observé, soit antiplec-tique, soit symplectique. Des auteurs ont par ailleurs montré que la synchronisation
-

des cils était avantageuse d'un point de vue énergétique, mais dans un contexte monophasique uniquement [74, 109, 153].

- Les capacités de transport des ondes métachronales ont été grandement étudiées [11, 12, 18, 47, 55, 66, 74, 75, 78, 99, 107, 109, 110, 112, 132, 135, 153, 158, 165, 202, 227]. Bien que certaines études observent que les ondes symplectiques génèrent un transport plus important que les ondes antiplectiques [11, 12], les études les plus récentes observent au contraire une meilleure capacité des ondes antiplectiques à transporter le mucus [47, 66, 78, 109, 227]. Toutefois, à l'exception de Khaderi *et al.* [109], aucune de ces études ne propose d'explication quant à l'origine physique de cette meilleure capacité qu'ont les ondes antiplectiques à transporter les fluides. Khaderi *et al.* [109] proposent une explication basée sur la présence de vortex bloquant l'écoulement dans le cas des ondes symplectiques, mais leur modèle est monophasique et néglige la présence de l'interface PCL-mucus.
- Le mélange induit par les ondes métachronales a été très peu étudié. Seuls Ding *et al.* [47] l'ont étudié, mais dans un contexte monophasique seulement. Ils observent ainsi l'existence de deux pics dans le mélange causés par les ondes métachronales : le premier pour une onde métachronale antiplectique avec  $\Delta\Phi = \pi/2$ , et un plus faible pour l'onde symplectique avec  $\Delta\Phi = -\pi/2$ . Toutefois, seul le mélange global a été étudié, et non le mélange local ; aussi les zones où le mélange est le plus puissant n'ont donc pas été identifiées.
- L'influence de l'asymétrie spatiale du mouvement des cils sur l'écoulement généré a déjà été étudiée dans un contexte monophasique [108, 153], ainsi que l'influence de l'asymétrie orientationnelle [108], mais aucune étude n'a regardée en détails l'influence de l'asymétrie temporelle du battement des cils sur l'écoulement généré.

# CHAPITRE 3

## Solveur LBM-IB

### Sommaire du chapitre

---

3.1	LBM multi-composants . . . . .	77
3.2	La méthode des frontières immergées . . . . .	78
3.2.1	L'étape d'interpolation . . . . .	80
3.2.2	L'étape de spreading . . . . .	81
3.3	Modélisation numérique de la clairance mucociliaire . . . . .	82
3.3.1	Hypothèses simplificatrices . . . . .	82
3.3.2	Paramètres impactant la clairance mucociliaire . . . . .	83
3.3.3	Modélisation géométrique et motif de battement . . . . .	84

---

Dans ce chapitre, nous présentons la méthode adoptée pour modéliser le processus de clairance mucociliaire. L'algorithme présenté ici a été développé par Li *et al.* [139], où le lecteur y trouvera de plus amples détails, ainsi que les cas tests qui ont été utilisés pour valider le présent solveur.

### 3.1 LBM multi-composants

Lorsque l'on considère deux (ou plus) composants fluides, l'équation discrète de la méthode LBM s'écrit de la manière suivante :

$$f_i^\sigma(\mathbf{x} + \mathbf{e}_i \Delta t, t + \Delta t) = f_i^\sigma(\mathbf{x}, t) - \frac{\Delta t}{\tau_\sigma} \left[ f_i^\sigma(\mathbf{x}, t) - f_i^{\sigma(eq)}(\mathbf{x}, t) \right] + \Delta t F_i^\sigma(\mathbf{x}, t) \quad (3.1)$$

où  $f_i^\sigma(\mathbf{x}, t)$  et  $\tau_\sigma$  sont les fonctions de distribution et le temps de relaxation simple du  $\sigma^{\text{ème}}$  composant respectivement. L'expression de la fonction d'équilibre devient alors :

$$f_i^{\sigma(eq)} = \rho_\sigma \omega_i \left[ 1 + \frac{\mathbf{e}_i \cdot \mathbf{u}_\sigma^{(eq)}}{c_s^2} + \frac{(\mathbf{e}_i \cdot \mathbf{u}_\sigma^{(eq)})^2}{2c_s^4} - \frac{\mathbf{u}_\sigma^{(eq)} \cdot \mathbf{u}_\sigma^{(eq)}}{2c_s^2} \right] \quad (3.2)$$

où  $\rho_\sigma = \sum_i f_i^\sigma$  est la densité du  $\sigma^{\text{ème}}$  composant.  $\mathbf{u}_\sigma^{(eq)}$  est la vitesse à l'équilibre qui est identique pour les deux composants :

$$\mathbf{u}_\sigma^{(eq)} = \mathbf{u}^* = \frac{\sum_\sigma \sum_i \mathbf{e}_i f_i^\sigma / \tau_\sigma}{\sum_\sigma \sum_i f_i^\sigma / \tau_\sigma} \quad (3.3)$$

Dans l'équation (3.1), le terme de forçage explicite  $F_i^\sigma$  est lié à la force volumique totale  $\mathbf{F}_\sigma$  par unité de volume exercée sur le  $\sigma^{\text{ème}}$  composant :

$$F_i^\sigma = \left(1 - \frac{\Delta t}{\tau_\sigma}\right) \frac{\mathbf{F}_\sigma \cdot (\mathbf{e}_i - \mathbf{u}_\sigma^{(eq)})}{\rho_\sigma c_s^2} f_i^{\sigma(eq)} \quad (3.4)$$

A présent, en se basant sur la méthodologie développée par Martys et Chen [147], il est possible d'ajouter une force de cohésion fluide-fluide de type Shan-Chen,  $\mathbf{F}_\sigma^{SC}$ , dans le vecteur de force volumique totale  $\mathbf{F}_\sigma$  présent dans l'équation (3.4) afin de modéliser le comportement diphasique. L'expression de la force de cohésion fluide-fluide de type Shan-Chen est [197] :

$$\mathbf{F}_\sigma^{SC}(\mathbf{x}, t) = -G_{coh} \rho_\sigma(\mathbf{x}, t) \sum_i \omega_i \rho_{\sigma'}(\mathbf{x} + \mathbf{e}_i \Delta t, t) \mathbf{e}_i \quad (3.5)$$

où  $G_{coh}$  est un paramètre qui contrôle l'intensité de la force de cohésion, et où  $\sigma'$  représente un fluide différent de  $\sigma$ . Dans l'équation (3.5), seulement la  $i^{\text{ème}}$  direction dont le nœud voisin  $\mathbf{x} + \mathbf{e}_i \Delta t$  est situé dans le domaine fluide est prise en compte.

Notons enfin qu'avec ce modèle, il n'y a pas de discontinuité de la vitesse fluide au niveau de l'interface, qui est diffuse [139].

## 3.2 La méthode des frontières immergées

L'objectif de la méthode des frontières immergées (IB) est d'imposer une condition aux limites sur la vitesse au niveau des cellules fluides Eulériennes entourant un solide, en ajoutant une force additionnelle  $\mathbf{F}_\sigma^{IB}$  aux équations fluides, de telle sorte que la vitesse fluide macroscopique soit égale à la vitesse du solide au niveau du point Lagrangien modélisant le solide. Ainsi, une force IB,  $\mathbf{F}_\sigma^{IB}$ , est également ajoutée dans le vecteur de force volumique totale  $\mathbf{F}_\sigma$  :  $\mathbf{F}_\sigma = \mathbf{F}_\sigma^{IB} + \mathbf{F}_\sigma^{SC}$ . La vitesse macroscopique  $\mathbf{u}_\sigma$  s'écrit [170] :

$$\rho_\sigma \mathbf{u}_\sigma = \sum_i \mathbf{e}_i f_i^\sigma + \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F}_\sigma \quad (3.6)$$

Afin d'obtenir les termes de force, la méthode des frontières immergées utilise une procédure s'appuyant sur deux opérateurs :

- *L'interpolation* – Lors de cette étape, la vitesse du fluide au niveau des nœuds Eulériens est utilisée afin d'effectuer une interpolation pour obtenir la vitesse fluide au niveau du point Lagrangien solide.
- *Le spreading* – Une force IB est calculée en comparant la différence entre la vitesse du solide et la vitesse fluide interpolée. Cette force est ensuite "étalée" sur les nœuds Eulériens entourant le solide afin d'assurer la condition de non-glissement de la vitesse à la frontière fluide-solide.

La figure 3.1 donne une représentation schématique des étapes d'interpolation et de spreading caractéristiques de la méthode des frontières immergées.

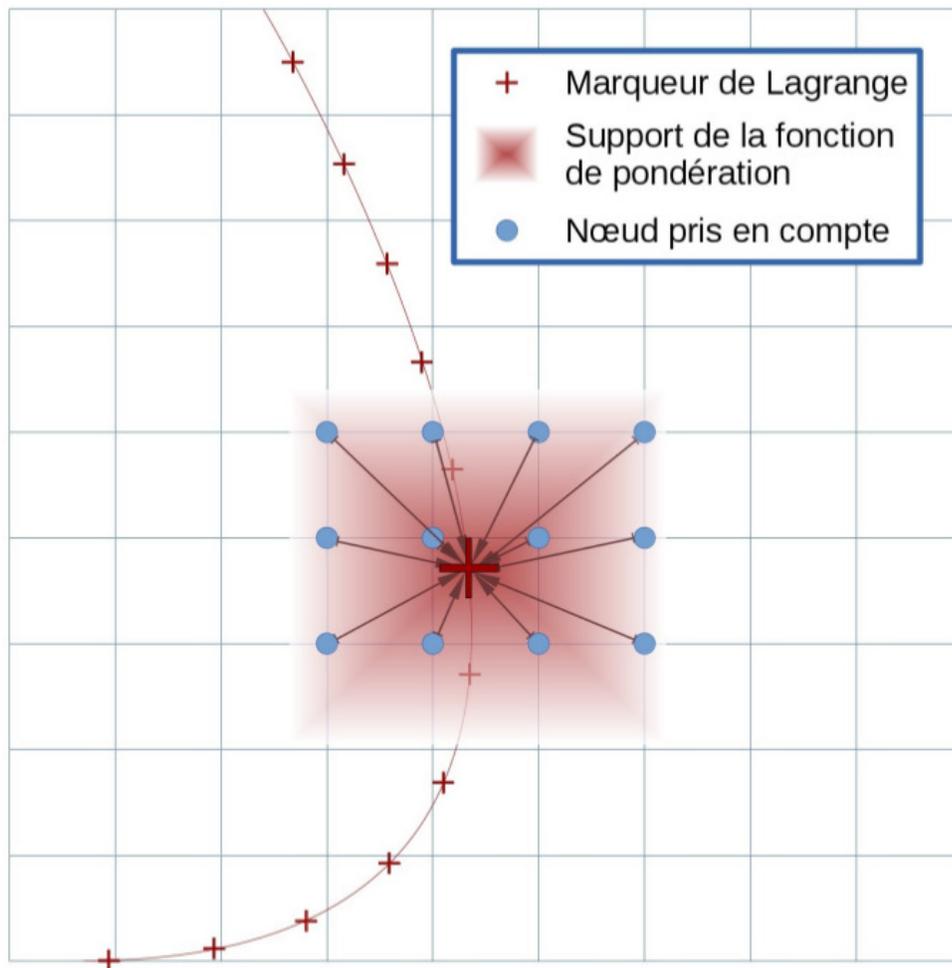


Figure 3.1 Frontière solide immergée dans un fluide. Illustration de l'étape d'interpolation et de spreading de la méthode des frontières immergées. Image issue de [151].

### 3.2.1 L'étape d'interpolation

L'objectif de la méthode développée par Li *et al.* [139] est de calculer la force IB en s'assurant que l'équation (3.6), liant la vitesse fluide à la force IB, est respectée au niveau des points Lagrangiens. Ainsi, au niveau d'un point Lagrangien, la relation force-vitesse s'écrit pour un fluide monophasique comme :

$$\mathcal{I}[\rho]_s \mathbf{u}_s = \mathcal{I} \left[ \sum_i \mathbf{e}_i f_i \right]_s + \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F}_s \quad (3.7)$$

où  $\mathbf{u}_s$  représente la vitesse fluide au niveau du  $s^{\text{ème}}$  point Lagrangien. Afin d'assurer la condition de non-glissement, cette vitesse doit être égale à la vitesse du solide. Ici,  $\mathbf{F}_s$  est la force volumique par unité de volume au niveau du point Lagrangien considéré, de telle sorte que  $\mathbf{F}_s = \mathbf{F}_s^{IB} + \mathbf{F}_s^{SC}$ . Enfin,  $\mathcal{I}[\bullet]_s$  est l'opérateur d'interpolation défini par :

$$\begin{aligned} \Phi(\mathbf{x}_s, t) = \mathcal{I}[\Phi(\mathbf{x}, t)]_s &= \int \Phi(\mathbf{x}, t) \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_s) d\mathbf{x} \\ &\approx \sum_{j \in D_s} \Phi(\mathbf{x}_j, t) \tilde{\delta}(\mathbf{x}_j - \mathbf{x}_s) (\Delta x)^d \end{aligned} \quad (3.8)$$

Cet opérateur permet d'obtenir la valeur interpolée de la variable  $\Phi(\mathbf{x}, t)$  au niveau du point Lagrangien  $\mathbf{x}_s = \mathbf{x}(\mathbf{X}_s, t)$ , où  $\mathbf{X}_s$  est son label Lagrangien indépendant du temps. Ici, c'est la fonction Dirac delta  $\delta(\mathbf{x})$  qui permet à l'opérateur d'interpolation d'échantillonner la vitesse. Dans l'équation (3.8),  $\Phi(\mathbf{x}_j, t)$  est la valeur de la variable située au  $j^{\text{ème}}$  point Eulérien, lui-même situé à l'intérieur du domaine  $D_s$  entourant le point Lagrangien  $\mathbf{x}_s$ ;  $\Delta x$  est le pas d'espace du lattice utilisé, et  $d$  le nombre de dimensions du problème considéré. Enfin,  $\tilde{\delta}(\mathbf{x}_j - \mathbf{x}_s)$  est une approximation "diffuse" de la fonction delta de Dirac. Dans le solveur utilisé ici, la fonction proposée par Roma *et al.* [182] est adoptée. Son expression en 3D est :

$$\tilde{\delta}(\mathbf{x}_j - \mathbf{x}_s) = \frac{1}{\Delta x} \tilde{\delta}_x \left( \frac{|x_j - x_s|}{\Delta x} \right) \frac{1}{\Delta y} \tilde{\delta}_y \left( \frac{|y_j - y_s|}{\Delta y} \right) \frac{1}{\Delta z} \tilde{\delta}_z \left( \frac{|z_j - z_s|}{\Delta z} \right) \quad (3.9)$$

avec :

$$\tilde{\delta}_x(r) = \tilde{\delta}_y(r) = \tilde{\delta}_z(r) = \begin{cases} \frac{1}{3}(1 + \sqrt{-3r^2 + 1}) & \text{si } 0 \leq r \leq 0.5, \\ \frac{1}{6}[5 - 3r - \sqrt{-3(1-r)^2 + 1}] & \text{si } 0.5 \leq r \leq 1.5, \\ 0 & \text{si } r \geq 1.5. \end{cases} \quad (3.10)$$

où  $r$  est la distance adimensionnelle entre le point Lagrangien et le nœud Eulérien dans chaque direction :  $r = |x_s - x_j|/\Delta x$ , ou  $r = |y_s - y_j|/\Delta y$ , ou bien  $r = |z_s - z_j|/\Delta z$ . Du fait que  $\mathbf{u}_s$  vaut exactement la vitesse solide lorsque la condition de non-glissement est appliquée, et si aucune autre force n'est considérée (donc si  $\mathbf{F}_s = \mathbf{F}_s^{IB}$ ), il est maintenant possible de calculer la force immergée  $\mathbf{F}_s$  de l'équation (3.7).

Dans le cas d'un écoulement où plusieurs phases sont présentes, comme c'est le cas pour la clairance mucociliaire, il faut appliquer, pour chaque composant fluide  $\sigma$ , l'expression suivante au  $s^{\text{ème}}$  point Lagrangien considéré :

$$\mathcal{I}[\rho_\sigma]_s \mathbf{u}_{\sigma,s} = \mathcal{I} \left[ \sum_i \mathbf{e}_i f_i^\sigma \right]_s + \mathcal{I} \left[ \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F}_\sigma^{SC} \right]_s + \frac{\Delta t}{2} \mathbf{F}_{\sigma,s}^{IB} \quad (3.11)$$

où  $\mathbf{u}_{\sigma,s}$  et  $\mathbf{F}_{\sigma,s}^{IB}$  sont respectivement la vitesse fluide macroscopique du  $\sigma^{\text{ème}}$  composant, et la force IB au  $s^{\text{ème}}$  point Lagrangien. L'étape d'interpolation survient après que le statut du fluide ait été mis à jour, et soit passé de  $t$  à  $t + 1$ . Ainsi,  $\rho_\sigma$ ,  $f_i^\sigma$  et  $\mathbf{F}_\sigma^{SC}$  sont connues, et il est possible de calculer les trois termes d'interpolation de l'équation (3.11). Enfin,  $\mathbf{u}_{\sigma,s}$  est également connue, car cette dernière est imposée par la vitesse du solide. Il est alors possible de calculer la force  $\mathbf{F}_{\sigma,s}^{IB}$  pour chacun des composants fluides. Les deux fluides auront ainsi exactement la même vitesse au niveau du point Lagrangien.

### 3.2.2 L'étape de spreading

Une fois  $\mathbf{F}_{\sigma,s}^{IB}$  connue pour chaque fluide, il est maintenant possible de l'étaler sur le  $j^{\text{ème}}$  nœud Eulérien proche du  $s^{\text{ème}}$  point Lagrangien, en utilisant l'opérateur de spreading  $\mathcal{S}[\bullet]_j$  défini par Peskin [167]. Pour une configuration multiphasique, on obtient l'expression suivante :

$$\mathbf{F}_\sigma^{IB}(\mathbf{x}_j, t) = \mathcal{S}[\mathbf{F}_{\sigma,s}^{IB}]_j = \int_{\Gamma^{IB}} \mathbf{F}_\sigma^{IB}(\mathbf{x}_s, t) \delta(\mathbf{x}_j - \mathbf{x}_s) ds \approx \sum_{s \in D_j} \mathbf{x}_{\sigma,s}^{IB} \tilde{\delta}_{j,s} \Delta s \quad (3.12)$$

où  $\Delta s$  représente la longueur curviligne du  $s^{\text{ème}}$  segment de la frontière immergée  $\Gamma^{IB}$ , et pour laquelle le centre est situé en  $\mathbf{x}_s$  à l'intérieur du domaine de support  $D_j$  du  $j^{\text{ème}}$  nœud Eulérien. Ici, afin de simplifier l'écriture, les notations  $\mathbf{F}_{\sigma,s}^{IB} = \mathbf{F}_{\sigma,s}^{IB}(\mathbf{x}_s, t)$  et  $\tilde{\delta}_{j,s} = \tilde{\delta}(\mathbf{x}_j - \mathbf{x}_s)$  sont utilisées. Notez que dans l'algorithme développé par Li *et al.* [139], une épaisseur caractéristique  $\epsilon_s = \epsilon(\mathbf{x}_s, t)$  est également introduite afin de rendre les opérations d'interpolation et de spreading réciproques, i.e.  $\Phi(\mathbf{x}_s, t) = \mathcal{I}[\mathcal{S}^*[\Phi(\mathbf{x}_s, t)]]_s$ , où  $\mathcal{S}^*[\bullet]$  est l'opérateur de spreading modifié en conséquence. Néanmoins, cette partie de l'algorithme n'a pas été utilisée dans ce travail et ne sera donc pas introduite ici.

Le tableau 3.1 récapitule les principales étapes de l'algorithme.

**Requis :**  $\rho_\sigma(\mathbf{x}, t)$ ,  $f_i^\sigma(\mathbf{x}, t)$  et  $\mathbf{F}_\sigma(\mathbf{x}, t)$  de l'étape précédente.

- 1 Calcul de la vitesse à l'équilibre  $\mathbf{u}_\sigma^{eq}(\mathbf{x}, t)$  avec Eq. (3.3)
- 2 Calcul de  $f_i^{\sigma(eq)}(\mathbf{x}, t)$  avec Eq. (3.2)
- 3 Étape de collision de la LBM avec Eq. (3.1)
- 4 Étape de streaming de la LBM afin d'obtenir  $f_i^\sigma(\mathbf{x}, t + \Delta t)$
- 5 Calcul de  $\rho_\sigma(\mathbf{x}, t + \Delta t) = \sum_i f_i^\sigma(\mathbf{x}, t + \Delta t)$  pour chaque composant fluide
- 6 Calcul de  $\mathbf{F}_\sigma^{SC}(\mathbf{x}, t + \Delta t)$  avec Eq. (3.5) en utilisant le champ de densité mis à jour
- 7 Étape d'interpolation de la méthode IB afin d'obtenir  $\mathbf{F}_\sigma^{IB}(\mathbf{x}_s, t + \Delta t)$  au niveau des points Lagrangiens grâce à Eq. (3.11)
- 8 Étape de spreading de la méthode IB afin d'obtenir  $\mathbf{F}_\sigma^{IB}(\mathbf{x}_j, t + \Delta t)$  au niveau des nœuds Eulériens grâce à Eq. (3.12)
- 9 Calcul de la force volumique totale  $\mathbf{F}_\sigma(\mathbf{x}, t + \Delta t)$  pour le  $\sigma^{\text{ème}}$  composant fluide
- 10 Calcul de la vitesse macroscopique  $\mathbf{u}_\sigma(\mathbf{x}, t + \Delta t)$  avec Eq. (3.6)
- 11 Mise à jour du statut du fluide pour chacun des composants vers  $t + \Delta t$  et retour à l'étape 1 pour la prochaine itération temporelle

Tableau 3.1 Algorithme LBM-IB développé par Li *et al.* [139] pour le cas d'un écoulement multiphasique.

## 3.3 Modélisation numérique de la clairance mucociliaire

### 3.3.1 Hypothèses simplificatrices

D'un point de vue numérique, la modélisation complète du problème dans des conditions réalistes reste hors de portée, et de nombreuses hypothèses doivent être faites pour simplifier le problème tout en gardant les ingrédients clés des mécanismes physiques dans le modèle. En particulier, nous supposons qu'il n'y a pas de transfert de masse au niveau de la surface épithéliale, que les deux fluides sont Newtoniens, et que les cils sont des structures filiformes régulièrement réparties. Dans la majeure partie de cette étude, nous adoptons un modèle dit "one-way coupling" pour le mouvement des cils, dans lequel le fluide mis en mouvement par les cils n'impactera pas leur mouvement. Cela ne sera plus le cas dans le chapitre 4, où un modèle intermédiaire entre le "one-way coupling" et le "two-way coupling" sera adopté. Nous ne prendrons également pas en compte les forces internes

aux cils pour résoudre leurs mouvements, et nous choisirons à la place de modéliser celui-ci par une équation paramétrique reproduisant un mouvement réaliste des cils. Enfin, nous négligerons la modélisation de l'écoulement d'air au dessus du mucus, car il a été montré expérimentalement que cet écoulement influençait très peu l'écoulement de mucus [57]; ce qui est aussi observé numériquement ici (voir figures 3.2 (a) et (b)). Sur ces dernières, il est en effet possible de constater que les lignes de courant générées par le cas triphasique et le cas diphasique sont très similaires, avec des recirculations identiques dans les deux cas. Pour le système triphasique, l'interface air-mucus reste plate, et l'écoulement est identique au système diphasique avec la condition de libre-glisement. En conséquence, l'interface mucus-air n'est pas prise en compte, et est modélisée par une surface libre plane.

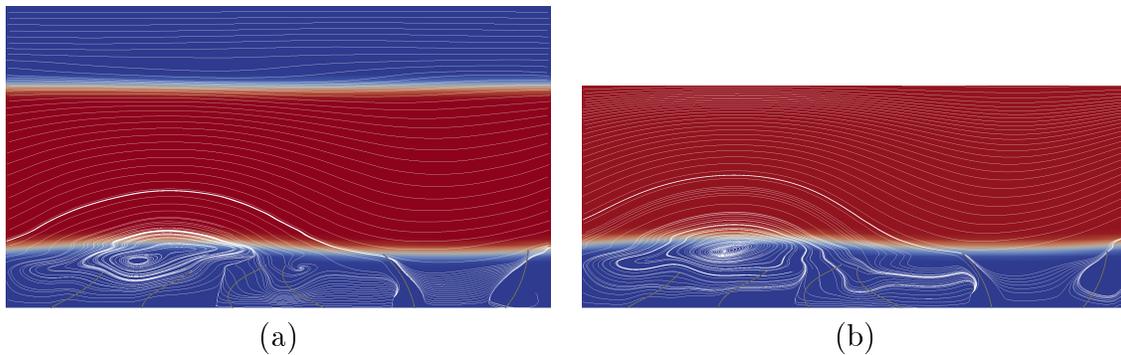


Figure 3.2 (a) Simulation d'une configuration triphasique PCL-mucus-air. Le ratio de viscosité entre la PCL et le mucus est  $r_{\nu}^{PCL-muc} = 10$ , et entre le mucus et l'air est  $r_{\nu}^{muc-air} = 300$ . (b) Simulation d'une configuration diphasique PCL-mucus avec une condition de glissement libre en haut du domaine pour modéliser la frontière entre le mucus et l'air présent au-dessus. Le ratio de viscosité entre la PCL et le mucus est  $r_{\nu}^{PCL-muc} = 10$ . Dans les cas (a) et (b), les cils battent en organisation métachronale antiplectique avec  $\Delta\Phi = \pi/3$ .

### 3.3.2 Paramètres impactant la clairance mucociliaire

La vitesse fluide générée par le battement des cils est due à un ensemble de paramètres et de mécanismes physiques, dont notamment (liste non exhaustive) :

- le motif de battement ciliaire (asymétrie spatiale) ;
- les durées respectives des phases de poussée et de récupération (asymétrie temporelle) ;
- l'orientation des plans de battements de la phase de poussée et de récupération (asymétrie d'orientation) ;
- la fréquence  $f$  de battement ;

- la densité de cils  $\rho_{cil}$ , qui dépend dans nos simulations de l’espacement  $a/L$  dans la direction du battement des cils, et de l’espacement  $b/L$  dans la direction transverse au battement des cils ;
- la rhéologie de la PCL et du mucus, et le rapport de viscosité  $r_\nu$  qu’il existe entre les deux couches ;
- la longueur  $L$  des cils ;
- la hauteur  $h$  de PCL ;
- la présence éventuelle d’un décalage de phase  $\Delta\Phi$  entre cils.

Comme nous pouvons le constater, ce problème fait intervenir un très grand nombre de variables malgré les hypothèses simplificatrices introduites en §3.3.1. En outre, ces variables peuvent être inter-indépendantes les unes des autres. Ainsi, une variation de l’une en impactera souvent une autre, comme par exemple les espacements inter-cils  $a/L$  et  $b/L$  qui impactent la densité ciliaire. Il sera donc nécessaire, pour étudier le processus de la clairance mucociliaire, de fixer un certain nombre de ces paramètres afin d’observer l’influence sur l’écoulement d’un paramètre précis (voire d’un ensemble de paramètres).

### 3.3.3 Modélisation géométrique et motif de battement

Le domaine de calcul est une boîte avec un maillage régulier composé de  $(N_x \times N_y \times N_z)$  points. Les cils sont régulièrement répartis sur la surface épithéliale située dans le plan  $(x, y)$ , de telle sorte que leur base est située en  $z = 0$  (voir figure 3.3 (a) pour une vue schématique de la géométrie considérée). Le mouvement des cils est imposé dans le plan  $(x - z)$  et dans la direction  $x$ , tel qu’observé expérimentalement [34, 191]. L’espacement entre les cils est noté  $a$  dans la direction  $x$ , et  $b$  dans la direction  $y$ . La longueur d’onde des ondes métachronales est  $\lambda$ , la longueur des cils  $L$ , et le ratio entre l’épaisseur de PCL et la hauteur totale du domaine de calcul est  $h/H$ .

Les équations du mouvement des cils sont tirées de Chatelin [26] et reproduisent un motif de battement 2D en résolvant une équation de transport 1D le long d’une courbe paramétrique. Le choix d’un battement 2D a été fait car il a été observé que les cils de l’épithélium respiratoire ont leurs phases de poussée et de récupération qui se produisent dans le même plan [34, 191]. Soit  $P(\zeta, t)$  la position de la courbe à l’instant  $t$  et à une distance normalisée  $\zeta$  de la base du cil. Avec les conditions aux limites appropriées, un motif de battement réaliste peut être obtenu en utilisant l’équation de transport suivante :

$$\frac{\partial P'}{\partial t} + E(t) \frac{\partial P'}{\partial \zeta} = 0 \quad \text{BC} : \begin{cases} P(0, t) = (0, 0, 0) \\ P'(0, t) = (2 \cos(2\pi t/T), 0, \cos(2\pi t/T)) \end{cases} \quad (3.13)$$

avec  $E(t) = [1 + 8 \cos^2(\pi(t + 0.25T)/T)]/T$  un terme reproduisant les effets élastiques,  $T = T_{osc}$  la période de battement, et  $P' = \partial_\zeta P$ . L'amplitude angulaire entre le début de la phase de poussée et sa fin est  $\theta = \frac{2\pi}{3}$ , ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux [200]. Un motif de battement 3D permettrait d'effectuer des simulations plus réalistes, mais serait plus cher en termes de ressources numériques. Aussi, le choix a été fait d'utiliser ce battement 2D car il capture l'essentiel des ingrédients du motif de battement des cils respiratoires. De plus, du fait que les cils ont un diamètre plus petit qu'une unité lattice, la différence entre un écoulement induit par 2 cils se superposant en 2D ou glissant l'un sur l'autre en 3D est minime. La figure 3.3 (b) donne une vue schématique du motif de battement obtenu en résolvant l'équation (3.13). Avec le modèle de battement choisi, les deux phases de mouvement du cil durent le même temps. Néanmoins, une asymétrie temporelle sera introduite et étudiée au chapitre 8, ainsi qu'au chapitre 4 où la vitesse des cils pourra varier en fonction de la rétroaction du fluide.

La PCL est disposée de telle sorte qu'elle remplit la région allant du bas du domaine ( $z = 0$ ) jusqu'à une hauteur  $z = h$ . La PCL et le mucus sont considérés comme étant des fluides Newtoniens. La viscosité du mucus est  $\nu_m = 10^{-3}$  m<sup>2</sup>/s, et le ratio de viscosité  $r_\nu = \nu_m/\nu_{PCL}$  entre le mucus et la PCL peut monter jusqu'à 300. La période de battement d'un cil vaut  $N_{it} \times \Delta t$  (avec  $\Delta t = 1$  en utilisant la normalisation LBM classique),  $N_{it}$  est le nombre d'itérations nécessaire à un cil pour effectuer un cycle de battement complet. Un nombre de Reynolds oscillatoire  $Re^{osc}$ , basé sur la vitesse moyenne de la pointe des cils  $U_{cil} = \frac{2\theta L}{T_{osc}}$  peut être défini :

$$Re^{osc} = \frac{U_{cil}L}{\nu_{mucus}} = \frac{\frac{4\pi}{3}L^2}{\nu_{mucus}} = \frac{\omega L^2}{\nu_{mucus}} \quad (3.14)$$

où  $\omega$  représente la fréquence de battement angulaire des cils. En considérant des quantités physiques réalistes, la valeur de  $Re^{osc}$  calculée est de l'ordre de  $10^{-5}$  (avec  $L \approx 10^{-5}$  m,  $\nu_{mucus} \approx 10^{-3}$  m<sup>2</sup>/s et  $U_{cil} \approx 10^{-3}$  m/s). Ce nombre de Reynolds extrêmement bas nécessite un grand nombre d'itérations si l'on utilise une schéma LBM, aussi des nombres de Reynolds plus élevés seront utilisés, en vérifiant que cela n'influence pas sur les conclusions dressées ici. Plus de détails concernant l'influence du nombre de Reynolds sont donnés au chapitre 5.

Rappelons que le modèle de Porter *et al.* [170] permet de minimiser la magnitude des vitesses parasites près de l'interface fluide-fluide. Plus important encore, il permet théoriquement de considérer des ratios de viscosité de l'ordre de 1000 si la force de Shan-Chen est développée jusqu'à l'ordre 10. Ce modèle utilisant une force répulsive de type Shan-Chen

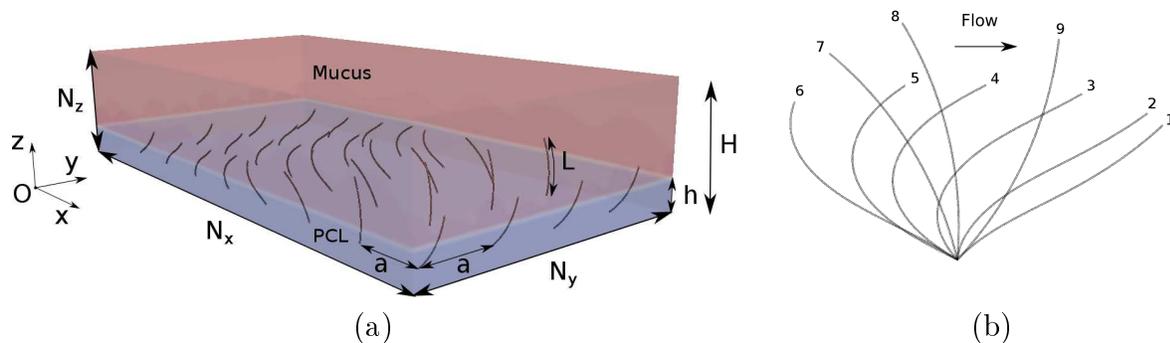


Figure 3.3 (a) Vue du domaine de calcul. Le cas présenté ici correspond à une onde métachronale antiplectique. Le domaine est rempli de PCL (en bleu) et de mucus (en rouge). Ici, les cils sont répartis de telle sorte que  $a = b$ . (b) Motif de battement pour les cils avec l'équation paramétrique utilisée. Les étapes 1 à 6 correspondent à la phase de récupération, et les étapes 7 à 9 à la phase de poussée. Ces étapes ont été choisies arbitrairement pour représenter le mouvement du cil, et les intervalles de temps entre deux étapes peuvent varier.

[196, 197], les effets de tension de surface émergent naturellement à l'interface PCL-mucus. Ainsi, une interface relativement fine entre le mucus et la PCL peut-être maintenue à chaque instant. Néanmoins, de petits effets de diffusion peuvent se produire sur les nœuds lattices proches de l'interface. Additionnellement, les cils qui passent au travers de l'interface PCL-mucus peuvent induire ponctuellement un faible mélange des deux fluides. Ceci est néanmoins corrigé par la force de Shan-Chen qui démixe les deux fluides. Enfin, rappelons que le motif de battement des cils est fixé au début de chaque simulation dans cette étude, et que sa forme géométrique n'est jamais modifiée par l'action du fluide.

Des conditions périodiques sont utilisées dans les directions  $x$  et  $y$ , tandis que des conditions de non-glissement et de glissement libre sont utilisées en bas et en haut du domaine respectivement, par la méthode du "half-way bounce back".

En prenant avantage du caractère local de la LBM, le code est parallélisé grâce aux bibliothèques MPI (Message Passing Interface). Du fait que la taille du domaine de calcul dans la direction verticale est faible devant les autres directions, le choix est fait de diviser le domaine en 9 sous-domaines de taille  $(N_x/3, N_y/3, N_z)$ .

# CHAPITRE 4

## Émergence d'ondes métachronales

### Sommaire du chapitre

---

4.1	Loi de rétroaction fluide . . . . .	87
4.2	Émergence . . . . .	89
4.3	Conclusion . . . . .	93

---

Dans ce chapitre, l'objectif est de voir si des ondes métachronales peuvent émerger par l'action des forces hydrodynamiques seules, dans un environnement 3D diphasique, et avec un rapport de viscosité entre les deux fluides. Pour cela, une loi de rétroaction fluide est introduite, et servira à moduler la vitesse des cils en fonction de la force fluide s'exerçant sur eux. L'espacement inter-cils est identique selon les directions  $x$  et  $y$ . La taille du domaine de calcul varie entre 50 lu et 400 lu horizontalement, et est fixée à 50 lu verticalement. Le rapport de viscosité utilisé est  $r_\nu = 15$ .

### 4.1 Loi de rétroaction fluide

L'idée est ici de moduler le battement des cils en fonction du mouvement fluide. Pour cela, nous supposons que tous les cils suivent le même motif de battement, tandis qu'une rétroaction fluide, qui consiste à accélérer ou décélérer le battement des cils, est introduite.

Temporellement, un cycle d'actuation est décomposé en  $N_i^{total}$  étapes (ou snapshots), dont l'ensemble va définir le motif de battement ciliaire. Nous choisissons une discrétisation temporelle fine, de telle sorte que  $N_i^{total} \geq 1000$  au minimum. Spatialement, chaque étape du battement ciliaire est discrétisée par  $N_s = 20$  points Lagrangiens. Soit  $s$  l'index correspondant au  $s^{\text{ème}}$  point Lagrangien, que l'on compte depuis la base du cil à  $s = 1$ , et  $\mathbf{V}_i^s$  la vitesse du  $s^{\text{ème}}$  point Lagrangien du  $i^{\text{ème}}$  cil. Pour chaque cil, nous définissons la vitesse moyenne  $\mathbf{V}_i$  de l'ensemble des points Lagrangiens, qui est liée au nombre d'étapes que le cil sautera lors d'une itération fluide en fonction de la rétroaction hydrodynamique ressentie. Prendre en compte cette rétroaction équivaut en effet à trouver la nouvelle position  $N_i^t$  (en terme de snapshots) du cil pour la nouvelle itération parmi l'ensemble des étapes  $N_i^{total}$  composant le motif de battement. La rétroaction du fluide sur les cils consiste ainsi

à modifier la norme du vecteur vitesse  $\|\mathbf{V}_i\|$ , tout en gardant sa direction inchangée. Dans le cas où la nouvelle position du cil ne tombe pas exactement sur l'une des étapes discrètes calculées (c'est-à-dire si  $N_i^t$  n'est pas un nombre entier), une interpolation est alors faite entre les deux étapes entières voisines afin d'obtenir la nouvelle position.

La rétroaction est calculée en trois étapes. Premièrement, les forces IB dues au mucus et à la PCL sont projetées sur les vecteurs vitesses correspondants, et cela pour chaque point Lagrangien. Puis, le calcul de la rétroaction est fait en se basant sur les moments des forces par rapport à la base du cil pour chaque point Lagrangien. Enfin, le motif de battement des cils est ajusté au début de l'itération fluide suivante. Les différentes forces et variables géométriques utilisées sont illustrées sur la figure 4.1, et les trois étapes expliquées ci-dessous.

1. Les forces IB interpolées appliquées par le  $i^{\text{ème}}$  cil sur les fluides – respectivement  $\mathbf{F}_m^i$  pour la force imposée sur le mucus et  $\mathbf{F}_{PCL}^i$  pour la force imposée sur la PCL –, sont projetées sur  $\mathbf{V}_i^s$  :

$$\mathbf{F}_*^{i,proj} = \frac{\mathbf{F}_*^i \cdot \mathbf{V}_i^s}{\|\mathbf{V}_i^s\|^2} \mathbf{V}_i^s, \quad (4.1)$$

où  $*$  désigne soit " $m$ " ou " $PCL$ ". La force fluide totale projetée sur le  $s^{\text{ème}}$  segment du  $i^{\text{ème}}$  cil  $\mathbf{F}_{fluids \rightarrow cilia}^i$  s'écrit :

$$\mathbf{F}_{fluids \rightarrow cilia}^i = - \frac{(\tau_m \mathbf{F}_m^{i,proj} + \tau_{PCL} \mathbf{F}_{PCL}^{i,proj})}{(\tau_m + \tau_{PCL})} \quad (4.2)$$

où les forces  $\mathbf{F}_m^{i,proj}$  et  $\mathbf{F}_{PCL}^{i,proj}$  sont pondérées par un terme de la forme  $\frac{\tau_*}{\tau_m + \tau_{PCL}}$  afin de prendre en compte la différence de viscosité entre les deux couches de fluides.

2. Pour chaque point Lagrangien  $s$ , la norme du moment de  $\mathbf{F}_{fluids \rightarrow cilia}^i$  par rapport au point  $O$  situé à la base du  $i^{\text{ème}}$  cil est calculée par :

$$\|\mathcal{M}_O^i(\mathbf{F}_{fluids \rightarrow cilia}^i)\| = \|\mathbf{F}_{fluids \rightarrow cilia}^i\| L^s \quad (4.3)$$

où  $L^s = \frac{\|\mathbf{X} \otimes \mathbf{V}_i^s\|}{\|\mathbf{V}_i^s\|}$  est le bras de levier, avec  $\mathbf{X} = \overrightarrow{OS}$  le vecteur position entre la base  $O$  du cil et le point  $S$ , tel qu'indiqué sur la figure 4.1. La rétroaction fluide totale, s'exerçant sur le  $i^{\text{ème}}$  cil, est alors calculée en sommant les quantités calculées sur

tous les points Lagrangiens :

$$T^i = \sum_{s=2}^{N_{segments}} \|\mathbf{F}_{fluids \rightarrow cilia}^i\| L^s \quad (4.4)$$

La vitesse de chaque cil est finalement modifiée comme suit :

$$\|\mathbf{V}_i\| = \|\mathbf{V}_0\| + \alpha T^i \quad (4.5)$$

où  $\mathbf{V}_0$  est la vitesse initiale des cils, et  $\alpha$  un paramètre de couplage permettant l'ajustement de l'intensité de la rétroaction.

3. Puis, au début de l'itération suivante, le battement du  $i^{\text{ème}}$  cil est ajusté :

$$N_i^t = \text{mod}(N_i^{t-1} + \|\mathbf{V}_i\|, N_i^{total}) \quad (4.6)$$

où  $N_i^{t-1}$  est le snapshot de l'itération précédente.

## 4.2 Émergence

En utilisant la loi de rétroaction introduite au §4.1, des cils battant initialement aléatoirement, synchronisent leurs battements avec leurs proches voisins, donnant par là naissance à des ondes métachronales antiplectiques ou symplectiques. Le temps nécessaire pour que la synchronisation se produise dépend du jeu de paramètres utilisés. Des organisations locales et globales sont ainsi observées.

Le paramètre empirique  $\alpha$  joue un rôle important dans l'émergence des ondes. En effet, pour une valeur trop faible de  $\alpha$  ( $|\alpha| < 0.5$ ), les cils continuent de battre aléatoirement. Au contraire, si on attribue à  $\alpha$  une valeur trop élevée ( $|\alpha| > 7$ ) pour le cas  $a/L = 1.67$  par exemple), les cils se synchronisent entièrement avec leurs voisins sans aucun décalage de phase. De plus, de grandes valeurs absolues de  $\alpha$  décroissent généralement le temps requis pour que les ondes métachronales émergent.

La figure 4.2 montre une onde symplectique émergeant d'un état initial aléatoire (chaque cil était dans une étape aléatoire de son cycle de battement à  $t = t_0$ ). Dans le cas considéré, trois rangées de huit cils régulièrement répartis sur un domaine de taille ( $N_x = 361, N_y = 136, N_z = 50$ ) sont considérées. La PCL est placée de telle sorte que  $h = 0.9L$  et le rapport de viscosité entre la PCL et le mucus est fixé à 15. Le coefficient de rétroaction utilisé est  $\alpha = -3.5$ . L'espacement entre deux cils voisins est  $a/L = b/L = 3$  dans les directions  $x$

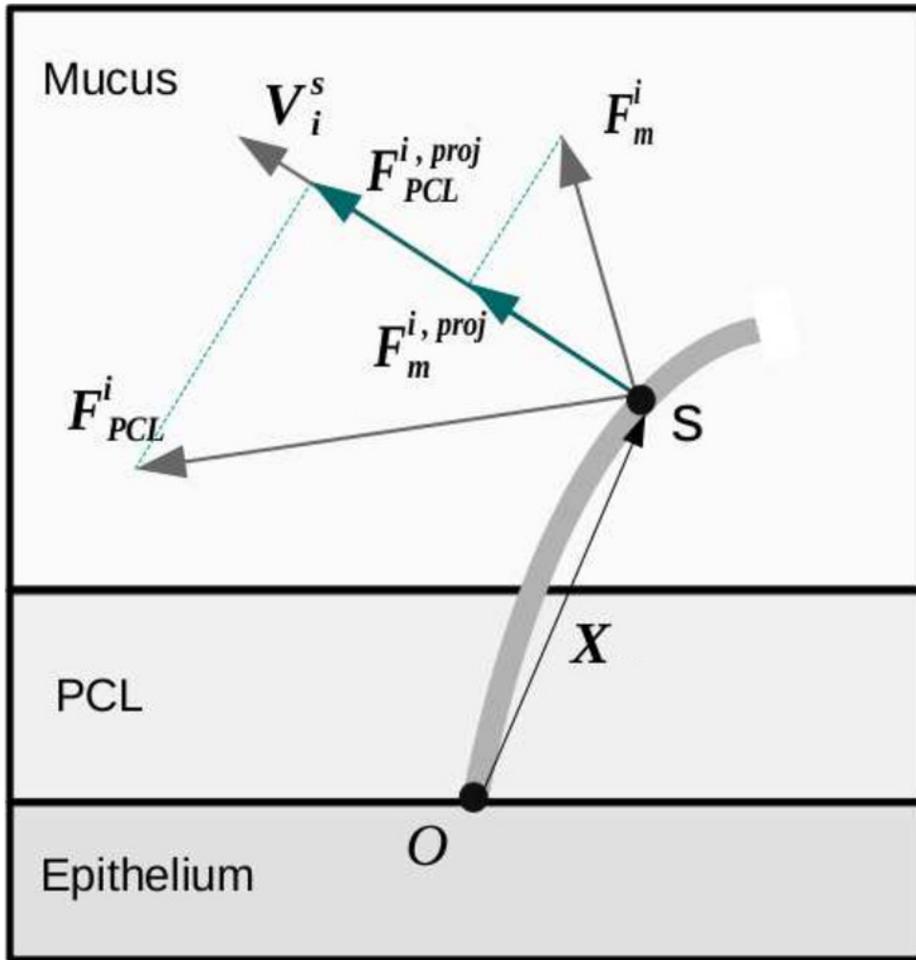


Figure 4.1 Vue schématique d'un cil avec les forces qu'il applique sur le fluide.

et  $y$ , avec  $L = 15$  lu. Pour une telle configuration, les cils ne peuvent entrer en collision, et une éventuelle superposition avec les kernels IB des cils voisins ne se produit jamais. On peut clairement voir l'onde métachronale symplectique qui a émergé de l'état initial aléatoire, avec une longueur d'onde  $\lambda = 180$  lu et un décalage de phase  $\Delta\Phi \approx -\pi/2$ , confirmant par la même occasion que les interactions hydrodynamiques seules suffisent à produire l'émergence d'ondes métachronales.

La figure 4.3 montre une configuration similaire ( $h = 0.60L$ ,  $r_v = 15$ ,  $\alpha = -3.5$ ), où 1024 cils de longueur  $L = 22$  lu et arrangés en un motif de  $32 \times 32$  cils, sont considérés sur un domaine de taille ( $N_x = 161$ ,  $N_y = 161$ ,  $N_z = 32$ ). On peut clairement voir la formation d'une onde antiplectique de longueur d'onde  $\lambda = 80$  lu avec un décalage de phase  $\Delta\Phi \approx \pi/8$ . Notons que le paramètre de couplage  $\alpha$  utilisé ici est similaire à celui utilisé pour la simulation de la figure 4.2. Cela indique que les espacements  $a/L = b/L = 0.23$ ,

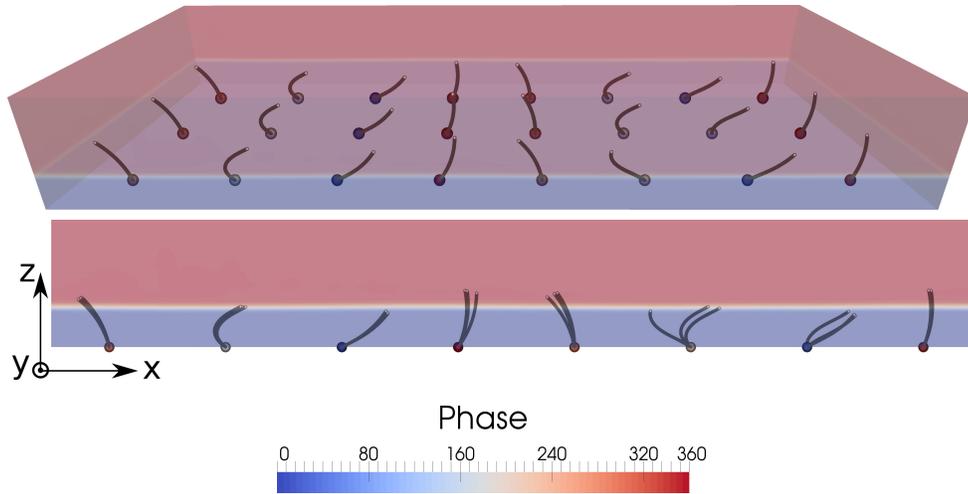


Figure 4.2 Ondes métachronales symplectiques émergent d'un état initial aléatoire des cils. Ici, 24 cils, de longueur  $L = 15$  lu, arrangés dans un rectangle  $8 \times 3$ , sont considérés sur un domaine de calcul de taille ( $N_x = 361$ ,  $N_y = 136$ ,  $N_z = 50$ ) avec un espacement inter-cils  $a/L = b/L = 3$ . Le mucus est en rouge et la PCL en bleu. La barre colorée indique la phase d'un cil particulier pendant son cycle de battement, cette dernière étant représentée par un cercle à la base du cil. Haut : Vue 3D du système. Milieu : Vue 2D du même système dans un plan  $(x, y)$  afin de mettre en évidence la modulation dans la direction  $z$

et donc la densité ciliaire, jouent un rôle sur le type d'onde émergent. Cela sera discuté plus en détails en §9.1.

Il est nécessaire de remarquer que dans la simulation présentée sur la figure 4.3, l'espacement entre les cils a été réduit ( $a/L = 0.23$  et  $L = 22$  lu), ceci afin de pouvoir considérer un plus grand nombre de cils. En conséquence, des cils voisins peuvent se superposer, ce qui peut causer des effets numériques non physiques, à cause du motif de battement 2D des cils, lorsque deux points Lagrangiens ayant des vitesses opposées occupent la même maille lattice. Cependant, il a été vérifié que ces effets ne jouaient aucun rôle dans l'émergence des ondes métachronales en mettant à zéro la contribution des forces IB de ces points Lagrangiens, annulant par la même occasion les effets numériques indésirables qui pouvaient se produire lors de la superposition de points appartenant à des cils voisins. En d'autres termes, la vitesse fluide aux points Eulériens entourant ces points Lagrangiens n'était pas modifiée par la méthode des frontières immergées, prouvant donc que l'origine de la synchronisation est bien due à une interaction hydrodynamique. Comme montré sur les figures 4.2 et 4.3, de faibles effets 3D peuvent être observés entre les colonnes de cils voisines. Toutefois, ces effets ne jouent pas un rôle clé dans la physique des ondes émergentes. Dans toutes les simulations présentées, la synchronisation selon la direction  $x$  est

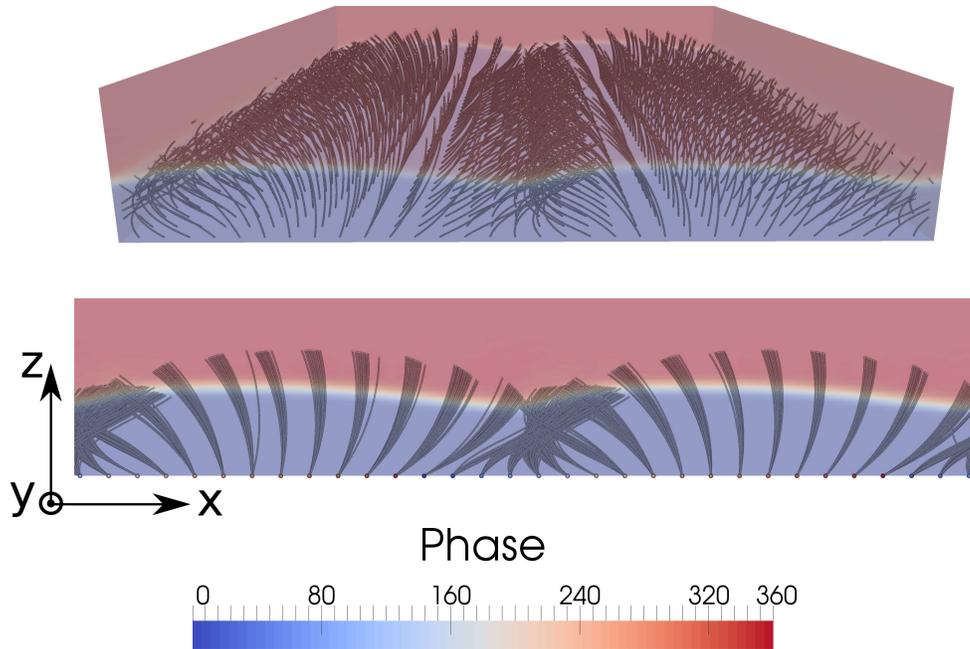


Figure 4.3 Onde antiplectique émergeant d'un état initial aléatoire des cils. Ici, 1024 cils, de longueur  $L = 22$  lu, arrangés dans un motif  $32 \times 32$ , sont considérés sur un domaine de calcul de taille ( $N_x = 161$ ,  $N_y = 161$ ,  $N_z = 32$ ) avec un espacement inter-cils de  $a/L = b/L = 0.23$ . Le mucus est en rouge, et la PCL en bleu. La barre colorée indique la phase d'un cil particulier à l'intérieur de son cycle de battement, celle-ci étant représentée par un cercle à sa base. Haut : Vue 3D du système. Bas : Vue 2D du même système dans un plan  $(x, y)$  afin de mettre en évidence les effets de synchronisation 3D selon la direction  $z$ .

forte. Dans certaines simulations, des cils peuvent parfois se désynchroniser avec le temps, mais ils réajustent rapidement leur battement en accord avec leurs voisins. Il apparaît également qu'une fois l'équilibre atteint, la synchronisation sur la direction  $y$  est stable également. Un fait remarquable est que, pour certaines configurations de cils (comme celle visible sur la figure 4.3), l'interface entre le mucus et la PCL forme également une onde voyageant dans la même direction que l'onde métachronale. Nous reviendrons sur ce point important plus loin en chapitre 7.

Notons que si la viscosité du mucus est augmentée, alors le moment des forces ressenti par les cils devient plus important. Ainsi, avec la présente loi de rétroaction, les cils sont, lorsque qu'ils traversent le mucus, soit accélérés ( $\alpha > 0$ ), soit ralentis ( $\alpha < 0$ ); et le mucus adapte son déplacement en conséquence.

Enfin, lorsque la rétroaction fluide est prise en compte, un battement temporellement non symétrique se développe, avec une phase de poussée plus lente que la phase de récupération pour les deux types d'ondes, antiplectiques et symplectiques. Cela signifie que pour les deux

types d'ondes, la vitesse calculée  $\|\mathbf{V}_i\|$  est plus faible lors de la phase de poussée. Pour le cas de l'onde antiplectique, puisque  $\alpha$  est négatif et que  $T^i$  est toujours positif (car c'est une norme), cela signifie que les valeurs de  $T^i$  calculées pendant la phase de poussée sont plus grandes que les valeurs calculées pendant la phase de récupération. Il en résulte une vitesse plus faible pour les cils qui couvrent moins de snapshots pendant la phase de poussée. L'opposé se produit pour l'onde symplectique pour laquelle  $\alpha$  est positif :  $T^i$  prend des valeurs plus élevées pendant la phase de récupération tout comme  $\|\mathbf{V}_i\|$ . En d'autres mots, la loi de rétroaction dépend du caractère "groupé" du mouvement : lorsque les cils sont ramassés les uns sur les autres, le moment exercé par les fluides sur les cils est plus faible, et lorsque les cils sont éloignés les uns des autres (pendant la phase de poussée pour le cas antiplectique, et la phase de récupération pour le cas symplectique), les moments sont plus forts. Ceci est logique puisque les cils rencontrent une plus grande résistance visqueuse lorsqu'ils ne sont pas ramassés les uns sur les autres, comme cela sera discuté au §5.6. Le mouvement résultant des cils est alors différent de ce qui est observé dans la nature où la phase de poussée est plus rapide que la phase de récupération, mais cela indique tout de même que les cils expérimentent de plus grandes tensions pendant la phase de poussée pour le cas antiplectique, et durant la phase de récupération pour le cas symplectique. Cela suppose que la dynamique réelle de battement des cils n'est pas dictée seulement par les interactions hydrodynamiques, et suggère que d'autres paramètres biologiques, ou fonctions (telle que sentir) peuvent également jouer un rôle. Ceci est en accord avec Guo *et al.* [78], qui ont comparé la performance de cils spécialisés dans le pompage et de cils spécialisés dans la nage en fonction de la coordination métachronale, et ont trouvé que les derniers sont quasiment toujours meilleurs que les cils spécialisés dans le pompage. Comme il le sera démontré en détails dans le §5.7, leurs résultats sont aussi en accord avec les conclusions du présent manuscrit : les ondes antiplectiques sont les plus efficaces pour le transport des fluides. Finalement, il est également important de noter que le degré d'asymétrie dans le battement est bien plus important pour les ondes métachronales antiplectiques que pour les ondes symplectiques.

### 4.3 Conclusion

Il était connu que les ondes métachronales peuvent émerger grâce aux interactions hydrodynamiques entre cils [55, 75, 154, 158]. Ainsi, Gueron *et al.* [75] et Niedermayer *et al.* [158] ont pu observer l'émergence d'ondes métachronales antiplectiques dans un environnement monophasique ; tandis que Mitran [154] les observaient dans un environnement diphasique. Elgeti et Gompper [55] ont eux observés dans un environnement monophasique des ondes

---

symplectiques, dont les longueurs d'onde n'excédaient jamais deux longueurs de cils. Ces ondes n'émergeaient néanmoins que sur des configurations où les phases de poussée et de récupération des cils ne s'effectuaient pas dans le même plan, ce qui est contraire à ce qui est observé dans la nature chez les cils de l'épithélium respiratoire [34, 191]. Dans le cas particulier où les cils avaient un mouvement plan, ces ondes devenaient strictement antiplectiques.

Dans le présent travail, en considérant une rétroaction purement hydrodynamique de la part des fluides, il a été possible d'observer pour la première fois l'émergence d'ondes antiplectiques et symplectiques dans un environnement diphasique 3D ayant un rapport de viscosité de 15. La loi de rétroaction utilisée est simple, et dépend d'un paramètre de couplage  $\alpha$  qui peut être utilisé pour contrôler l'intensité et la direction des ondes.

Il a été observé que les moments agissant sur les cils sont plus faibles lorsque ces derniers sont groupés, i.e. pendant la phase de récupération pour les ondes antiplectiques, et pendant la phase de poussée pour les ondes symplectiques. Le motif de battement résultant consiste en une phase de poussée lente, et une phase de récupération rapide pour les deux types d'ondes, suggérant ainsi que même si une interaction hydrodynamique suffit à faire émerger les ondes, cela n'est pas suffisant pour reproduire toutes les caractéristiques du battement des cils présents au niveau de la surface épithéliale, et donc que d'autres acteurs biologiques peuvent aussi jouer un rôle dans le mécanisme de transport. L'étude de Hussong *et al.* [99] a montré que le mouvement métachronal peut changer de symplectique à antiplectique lorsque les effets inertiels sont augmentés. Ici, nous avons mis en évidence l'influence de la densité de cils : en supposant une loi du moindre effort pour les cils, notre modèle montre que la métachronie peut changer d'antiplectique à symplectique en diminuant la densité de cils. Une étude poussée de la synchronisation le long des directions  $x$  et  $y$  est donc l'étape suivante pour une meilleure compréhension du processus d'émergence des ondes métachronales.

# CHAPITRE 5

## Étude du transport

### Sommaire du chapitre

---

5.1	Géométrie considérée . . . . .	96
5.2	Description de l'écoulement . . . . .	97
5.3	Étude des zones de transports . . . . .	97
5.4	Efficacité de poussée directionnelle . . . . .	102
5.5	Comparaison de l'efficacité hydrodynamique . . . . .	107
5.6	Coût énergétique des ondes métachronales . . . . .	109
5.7	Ratio de déplacement . . . . .	112
5.8	Étirement induit par les cils . . . . .	113
5.9	Quantification des effets inertiels . . . . .	114
5.10	Conclusion . . . . .	116

---

Le transport induit par les trois types d'ondes (antiplectiques, symplectiques, et synchrones) est ici étudié selon plusieurs critères mécaniques. Une perspective énergétique est aussi introduite, et quelques résultats sur l'étirement spatial induit par les cils dans le champ fluide sont exposés en fin de chapitre.

Il est important de noter que dans ce chapitre, afin d'éviter d'effectuer des simulations à  $Re = 10^{-5}$  qui demanderaient un grand nombre d'itérations pour atteindre l'état stationnaire en utilisant un schéma LBM tout en décrivant les cils avec une résolution suffisante ( $L \approx 15$  lu), le nombre de Reynolds utilisé est  $Re = 20$ . Cela nous permet ainsi d'alléger fortement le coût en temps de calcul, et donc de réaliser une étude paramétrique détaillée des ondes métachronales. Toutefois, notons qu'en faisant ce choix, tout comme dans les travaux de Khaderi *et al.* [109, 110], nous introduisons des effets inertiels dans le modèle. Il a néanmoins été vérifié minutieusement que les résultats présentés ici restent les mêmes pour des écoulements rampants ( $Re = O(10^{-2})$ ) en les comparant avec les résultats obtenus avec la formulation LBM qui remonte à l'équation de Stokes [79, 244]. La différence sur la vitesse de transport est de moins de 7% pour tous les décalages de phase testés tels que  $\Delta\Phi \neq 0$ . Les battements des cils et l'écoulement généré sont également similaires

en terme de vorticité, et la même coordination qualitative concernant les ondes antiplectiques/symplectiques est observ e. Cette similarité s'explique par le fait que la transition entre un écoulement dominé par les effets visqueux et un écoulement dominé par les effets inertiels est continue si le mouvement est spatialement asymétrique. Néanmoins, pour le cas particulier du battement synchrone des cils (i.e.  $\Delta\Phi = 0$ ), les effets inertiels vont jouer un rôle non négligeable dans la dynamique de l'écoulement. Bien que faibles, ils vont en effet annuler le contre-écoulement supposé se produire lorsque les cils sont en phase de récupération. Plus de détails concernant les effets de l'inertie sont donnés en fin de chapitre, au  5.9.

## 5.1 Géométrie consid r e

Dans cette partie, l'espacement inter-cils est identique selon les directions  $x$  et  $y$ , et ainsi  $a = b$ . Seules des rang es de cils sont consid r es dans ce chapitre, et aussi  $N_y = b$ . La longueur d'onde  $\lambda$  des ondes métachronales est impos e de telle sorte que  $\lambda = N_x a$ , avec  $N_x = N_{cil} a$ . Pour le cas particulier où les cils sont synchrones,  $N_x$  est choisi égal à  $8a$ , ce qui correspond à la taille du domaine dans la direction  $x$  lorsqu'un décalage de phase  $\Delta\Phi = \pi/4$  est imposé. Pour ce décalage de phase particulier, 8 cils sont donc considérés dans le domaine. Toutefois, notons bien que ce nombre varie en fonction de la valeur de  $\Delta\Phi$  choisie. La longueur  $L$  des cils est fix e   15 lu, à moins que le contraire ne soit précisé. Le ratio  $h/H$  entre l'épaisseur de PCL et de mucus est fixé à 0.27 pour toutes les simulations de ce chapitre.

Notez qu'ici, il a été choisi d'étudier seulement l'influence de l'asymétrie spatiale, et que les phases de récupération et de poussée ont la même durée. Une profondeur  $h_{PCL} = 0.9L$  est utilis e pour la PCL dans toutes les simulations de ce chapitre, afin que le sommet des cils puissent pénétrer dans le mucus lors de leur phase de poussée, comme observé expérimentalement [148]. Le rapport de viscosité  $r_\nu = \nu_m/\nu_{PCL}$  entre la PCL et le mucus est ici fixé à 10. Il a en effet été montré récemment [28] que le transport de mucus était maximisé pour des ratios de viscosité compris entre 10 et 20 avec une transition brusque entre les deux couches de fluide. Enfin, il est important de noter que le lattice a été choisi de telle sorte que le diamètre diffus des cils d  à l'IB corresponde à des diamètres réels de cils ( $\approx 0.3\mu\text{m}$ ). Ainsi, une traînée réaliste est prise en compte dans la présente étude. La taille du domaine de calcul dans ce chapitre varie entre 50 lu et 400 lu en fonction de la configuration consid r e, à l'exception de la dimension suivant  $z$  qui est fix e   50 lu.

## 5.2 Description de l'écoulement

Nous présentons ici les résultats obtenus une fois l'écoulement établi, pour les trois configurations étudiées : (i) le cas synchronisé (tout les cils battent sans décalage de phase) ; (ii) l'onde métachronale symplectique où deux cils voisins battent avec un décalage de phase négatif, i.e.  $-\pi < \Delta\Phi < 0$  ; et (iii) l'onde métachronale antiplectique où deux cils voisins battent avec un décalage de phase positif, i.e.  $0 < \Delta\Phi < \pi$ . Contrairement aux résultats présentés au chapitre 4, la métachronie est ici imposée afin de pouvoir étudier l'effet d'un décalage de phase  $\Delta\Phi$  particulier sur les propriétés de l'écoulement. En conséquence, il est nécessaire d'accorder la taille du domaine avec le décalage de phase que l'on souhaite étudier, puisque des décalages de phase différents impliquent des longueurs d'ondes différentes, et donc plus ou moins de cils. Cependant, les quantités présentées ici sont moyennées sur le domaine de simulation. Il doit aussi être noté que les écarts-types ne sont jamais présentés car ils sont extrêmement faibles (moins de 0.01%) pour toutes les quantités considérées, et ne donnent donc aucune information additionnelle. Des vues schématiques des battements synchrones, métachronaux et aléatoires des cils sont représentées sur la figure 5.1. Une autre configuration, correspondant à des cils battant aléatoirement, est aussi illustrée sur la figure 5.1. Il est possible de voir que le mouvement synchrone des cils crée de la vorticité seulement dans la zone périciliaire, alors que les ondes métachronales induisent de la vorticité dans le mucus également. Ces comportements respectifs sont retrouv es dans toutes les configurations testées. La présence de vortex cohérents est clairement visible pour les cas antiplectiques et symplectiques.

## 5.3 Étude des zones de transports

Le champ de déplacement  $\mathbf{d}(\mathbf{x})$  est tout d'abord calcul e :  $\mathbf{d}(\mathbf{x}) = \int_0^T \mathbf{u}(\mathbf{x}(t), t) dt$ , où  $\mathbf{x}$  est le vecteur position,  $\mathbf{u}$  est la vitesse du fluide, et  $T$  est la p eriod e de battement des cils. Sa composante dans la direction  $x$  est moyennée sur plusieurs cycles de battement et représentée en fonction de l'altitude  $z$  sur la figure 5.2. Les zones de transport et de mélange définies dans Ding *et al.* [47] sont retrouvées. Cette figure nous montre que les ondes antiplectiques semblent être plus à même que les autres modes de coordination pour transporter des particules. Il est important de noter que, dans la figure 5.2(b), les deux courbes avec  $\Delta\Phi = \pm\pi/4$  ont une allure similaire, alors que dans la figure 5.2(a), les ondes symplectiques induisent un transport négatif (i.e. un contre-écoulement) dans la zone de mélange pour le même décalage de phase. Cela sera  etudi e plus en détails en chapitre 7. Notons que pour une valeur donnée de décalage de phase, la vitesse du mucus dépend aussi de la densité de cils. On remarque l'importance du décalage de phase en

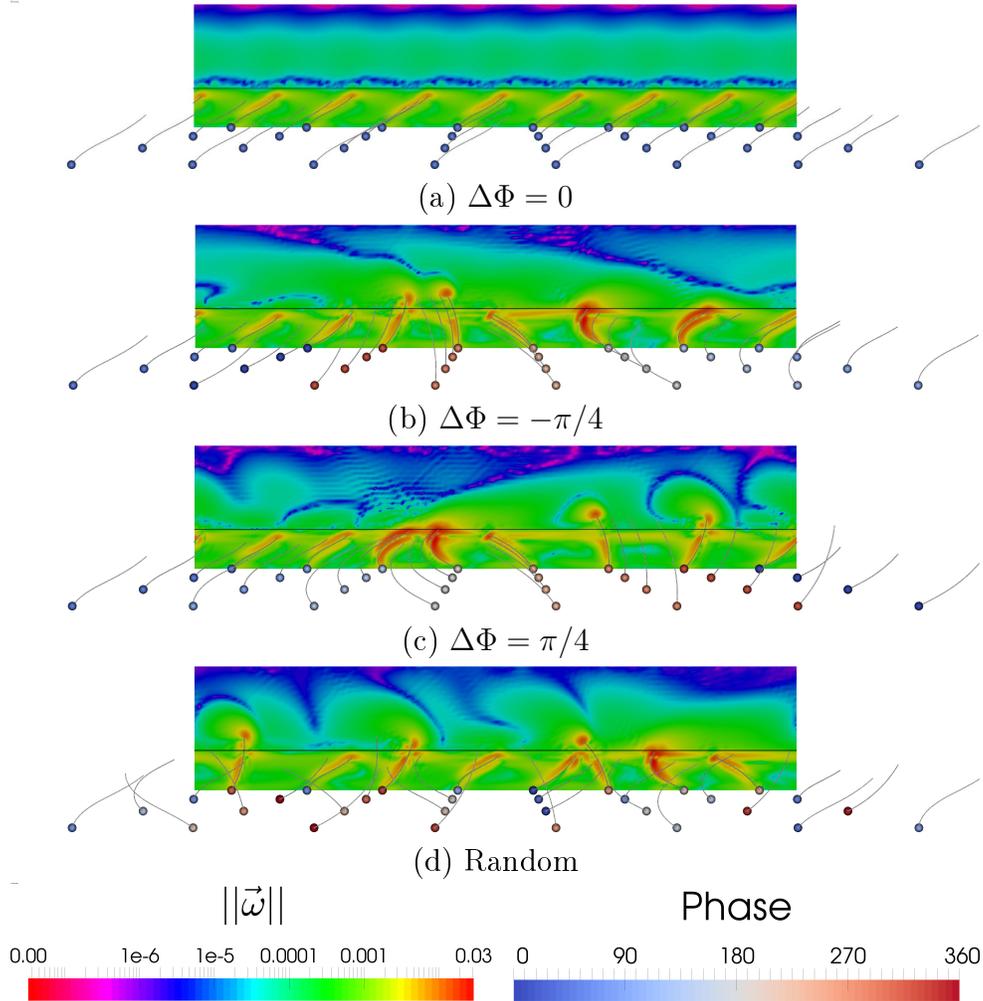


Figure 5.1 Différentes sortes de mouvement collectifs pour les cils. Ici, à des fins de visualisation, 32 cils arrangés selon un motif  $8 \times 4$  sont considérés sur un domaine de calcul de taille ( $N_x = 241$ ,  $N_y = 121$ ,  $N_z = 50$ ) pour chaque cas, avec un espacement inter-cils de  $a/L = 2$ . (a) Mouvement synchrone ; (b) mouvement métachronal symplectique ; (c) mouvement métachronal antiplectique ; (d) aucune synchronisation (état aléatoire des cils). Les figures montrent le contour de l'amplitude de la vorticité adimensionn e  $\|\vec{\omega}\|$  en utilisant une échelle logarithmique. Les lignes noires montrent la position, à l'initialisation de la simulation, de la frontière entre la PCL en dessous et le mucus au dessus.

observant la figure 5.2(a) : pour un décalage de phase  $\Delta\Phi = -\pi/9$ , les ondes métachronales symplectiques n'induisent aucun contre-écoulement dans la zone de mélange, tandis que le contraire se produit pour  $\Delta\Phi = -\pi/4$ . Finalement, on note que l'influence de la métachronie diminue à mesure que l'espacement inter-cils augmente. Ainsi, pour un espacement inter-cils très grand, les trois courbes affich es sur la figure 5.2 (b) fusionnent en une unique courbe qui correspond au déplacement généré par un cil isolé. Additionnellement,

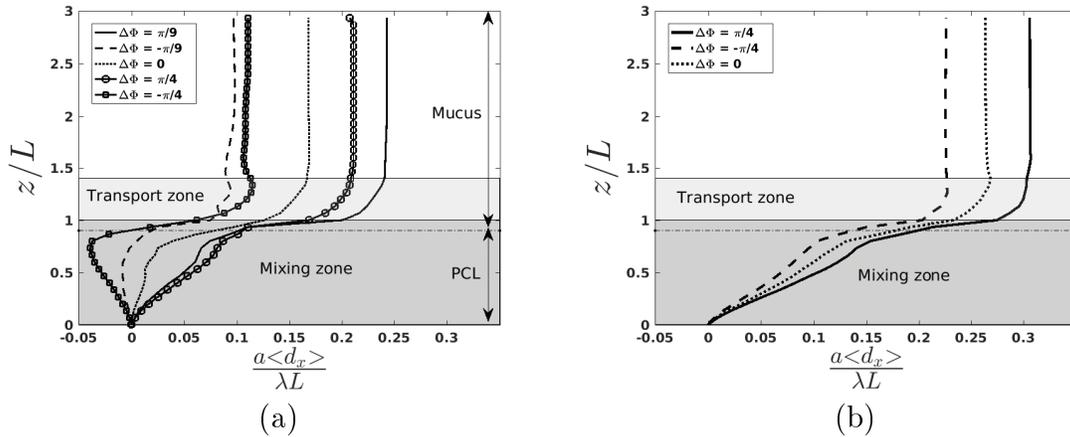


Figure 5.2 Déplacement moyen normalisé dans la direction  $x$  en fonction de  $z/L$  pour (a)  $\Delta\Phi = \pm\pi/9$  et  $\Delta\Phi = \pm\pi/4$  avec  $a/L = 0.8$ ; (b)  $\Delta\Phi = \pm\pi/4$  et  $a/L = 1.67$ . Tout comme dans Ding *et al.* [47], la zone de mélange s'étend de 0 à  $L$  et la zone de transport de  $L$  à  $1.4L$ . Pour chaque cas, l'interface mucus-PCL est située à  $z/L = 0.9$  et est indiquée par une ligne pointillée horizontale.

on observe que le mucus est mieux transporté dans le cas (b) où l'espacement inter-cils est plus important. Tout comme dans Ding *et al.* [47], le déplacement atteint un plateau pour une position verticale  $z/L = 1.4$  dans les cas (a) et (b). Le motif de battement des cils utilisé dans Ding *et al.* [47] est différent de celui utilisé ici, mais les mêmes tendances sont observées. Néanmoins, une différence majeure doit être relevée : pour  $\Delta\Phi = -\pi/4$  et  $a/L = 1.67$  (figure 5.2(b)), nos résultats indiquent que le déplacement induit par l'onde symplectique présente la même allure que celle des cas antiplectique et synchrone, i.e. qu'il induit du transport, quoique moindre, dans la couche de mucus. Au contraire, Ding *et al.* [47] n'obtenaient aucun transport au-dessus des cils pour l'onde symplectique, avec à la place un pic dans le transport sous le sommet des cils à  $z = 0.7L$ . Cela était dû à la présence de structures ressemblant à des vortex à la fois en dessous et au dessus des sommets des cils pour cette valeur particulière de décalage de phase  $\Delta\Phi$ . Puisque la différence principale entre leur étude et ce travail est la prise en compte ici de deux couches fluides (même décalage de phase et espacement inter-cils), cela met en évidence l'importance du caractère diphasique. L'influence de la présence d'une interface fluide-fluide sera étudiée au chapitre 7.

Les déplacements dans les directions  $z$  et  $y$  ont aussi été analysés. Les résultats montrent que la composante selon  $y$  du déplacement peut être négligée, et que la composante selon  $z$  est quasiment nulle au dessus de la pointe des cils, mais pas en dessous. Comme nous en discuterons plus tard, la composante selon  $z$  du champ de déplacement atteint une valeur

maximale dans les régions où la contrainte de cisaillement est maximale elle aussi. Cela est en accord avec l'existence d'une zone de mélange sous le sommet des cils.

En faisant une analogie avec le tenseur des déformations classiquement utilisé en mécanique des solides, le gradient du champ de déplacement  $\nabla d$  peut être calculé en assimilant chaque nœud fluide Eulérien à un traceur passif. Puisque le déplacement dans la direction transverse est très petit, la composante selon  $y$  du champ de déplacement peut être négligée. En conséquence, le gradient est calculé sur chaque plan  $(x, z)$ , et une moyenne est ensuite effectuée selon la direction  $y$ . En suivant la méthodologie décrite dans Ding *et al.* [47],  $\nabla d$  est décomposé en une partie antisymétrique correspondant aux rotations :

$$\mathbf{R} = (\nabla d - (\nabla d)^T)/2 \quad (5.1)$$

et en une partie symétrique correspondant aux déformations dues au cisaillement :

$$\mathbf{S} = (\nabla d + (\nabla d)^T)/2 \quad (5.2)$$

Les deux valeurs propres de  $\mathbf{S}$  sont de la forme  $\pm\gamma$  et indiquent les taux d'étirement ( $+\gamma$ ) et de compression ( $-\gamma$ ). Le vecteur propre unitaire  $\mathbf{e}_\gamma$  correspondant à la valeur propre positive indique la direction d'étirement, et l'autre la direction de compression. Du fait de la condition d'incompressibilité, les deux vecteurs propres sont orthogonaux, et en tracer un est donc suffisant pour avoir l'intégralité de l'information.

Sur la figure 5.3, le taux de cisaillement ainsi que sa direction sont présentés selon un plan  $(x, y)$  pour les trois cas étudiés. Le taux de cisaillement est maximal près de la partie supérieure des cils jusqu'à une faible distance au dessus de leurs pointes pour les trois types de coordination ciliaire. Pour le cas synchrone (cas (a)), il n'y a presque pas d'étirement loin des cils pendant la phase de récupération, tandis que pour les cas (b) et (c), correspondant respectivement aux cas symplectique et antiplectique, un faible étirement peut toujours être observé dans le domaine, car il y a toujours des cils en phase de poussée (voir la partie droite des cas (b) et (c) dans la figure 5.3). Une forme complexe du taux d'étirement peut être observée au niveau de la pointe des cils pendant la phase de poussée pour le cas antiplectique (voir cil 3 par exemple), pendant la phase de poussée du cas symplectique (voir cils 6 et 7), et pendant la phase de poussée du cas synchrone (résultats non montrés). De par leurs orientations, on peut s'attendre à une amélioration du mélange dans cette région. Tout comme dans Ding *et al.* [47], la direction d'étirement est une fonction non linéaire de l'espace. A l'exception des zones où le taux de cisaillement est maximal, le champ  $\gamma\mathbf{e}_\gamma$  est orienté à  $45^\circ$  par rapport à la direction  $x$ , et est presque uniforme. Ceci

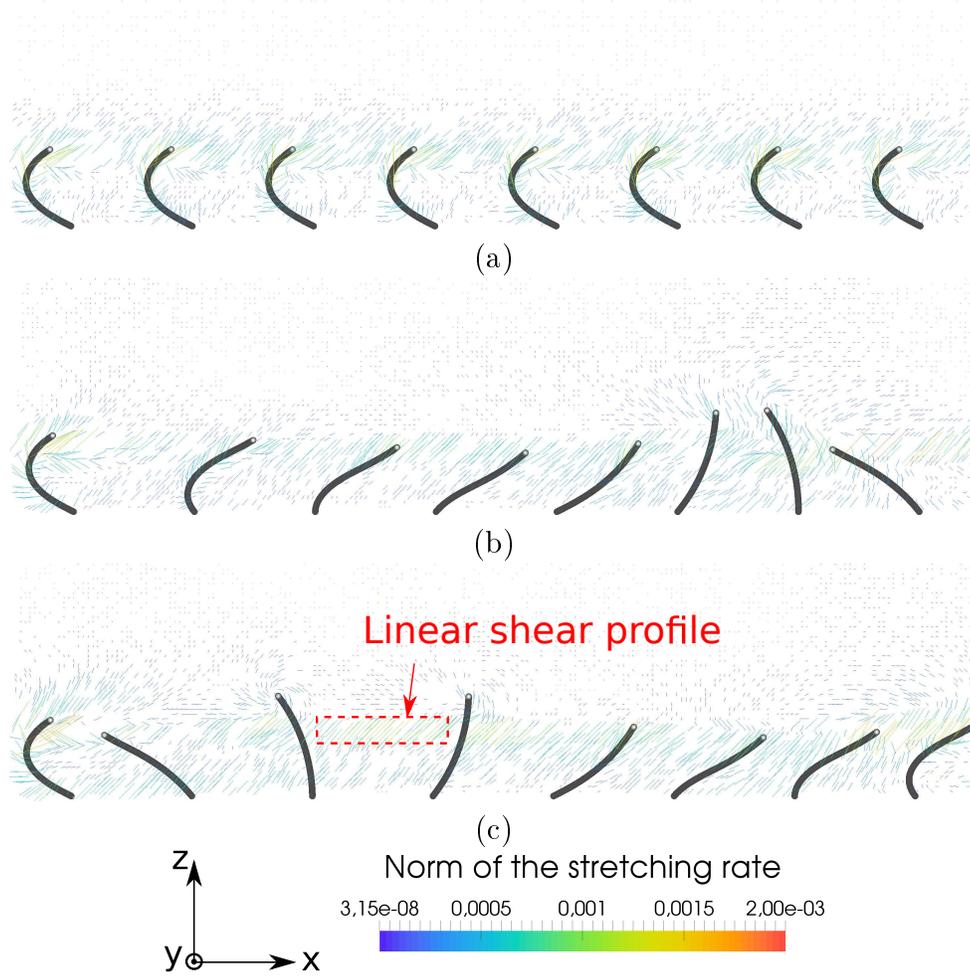


Figure 5.3 Taux d'étirement et sa direction pour : (a) le mouvement synchrone ( $\Delta\Phi = 0$ ), (b) une onde symplectique ( $\Delta\Phi = -\pi/4$ ), (c) une onde antiplectique ( $\Delta\Phi = \pi/4$ ). Dans chaque cas, l'espacement inter-cils est  $a/L = 1.67$ , et la taille du domaine est  $(N_x = 201, N_y = 26, N_z = 50)$ .

est typique d'un profil de cisaillement linéaire  $d_x = cz$  où  $c$  est une constante. L'aspect non uniforme de l'orientation de l'étirement indique la présence de "plis" dans le champ de déplacement  $\mathbf{d}$ , ce qui joue aussi un rôle dans le mélange comme cela est expliqué dans Kelley et Ouelllette [105]. Ding *et al.* [47] ont obtenu que le taux d'étirement est maximal pour le cas antiplectique pour  $\Delta\Phi = \pi/4$ , ce qui est exactement ce qui est obtenu ici. On peut alors s'attendre à ce que cette valeur particulière du décalage de phase  $\Delta\phi$  soit la plus efficace pour mélanger les fluides en augmentant l'étirement près de la partie supérieure des cils. Cela sera étudié et confirmé au chapitre 6.

Afin de tester le réalisme des paramètres introduits dans notre modèle, une comparaison avec des données expérimentales est effectuée. Pour cela, l'écoulement généré par nos cils

numériques est comparé à celui généré par les touffes de cils présentes sur l'épithélium respiratoire, en considérant qu'un cil numérique équivaut à une touffe de cils réels, soit environ 200 cils. La vitesse de clairance moyenne est calculée sur le plan  $(x, y, 3.2L)$  pour toutes les simulations. La plus haute vitesse de clairance est atteinte pour le cas  $a/L = 1.67$  avec  $\Delta\Phi = \pi/4$  et vaut  $33.47 \mu\text{m/s}$ . Ceci est en accord avec les résultats expérimentaux de Matsui *et al.* [148] qui ont observé une vitesse de clairance de  $39.8 \pm 4.2 \mu\text{m/s}$  pour le mucus. Matsui *et al.* [148] ont aussi observé que la PCL s'écoule dans la même direction que le mucus, ce qui est le cas dans les présents travaux.

## 5.4 Efficacité de poussée directionnelle

En s'inspirant des travaux de Khaderi *et al.* [109], Gauger *et al.* [66], et de Kim et Netz [112], nous introduisons maintenant le débit  $Q_p$  positif ainsi que le débit  $Q_n$  négatif, définis de la manière suivante : la composante selon  $x$  du champ de vitesse est prise sur le plan  $(N_{x,y,z})$  et, pour chaque itération d'un cycle de battement complet, les vitesses positives et négatives sont séparées. Les débits instantanés positifs et négatifs sont alors calculés sur un nombre suffisamment important de cycles de battement (50 cycles). La différence  $(Q_p - Q_n)$  nous donne ainsi le débit net instantané, et une efficacité directionnelle  $\epsilon_{PN}$  peut alors être définie :

$$\epsilon_{PN} = \frac{Q_p - Q_n}{Q_p + Q_n} \quad (5.3)$$

Il est important de noter qu'ici, contrairement aux travaux effectués par les auteurs mentionnés ci-dessus, le domaine de calcul n'est pas restreint à la *zone de transport*, mais comprend au contraire l'intégralité de la région fluide. Nous avons fait ce choix car les observations expérimentales de Matsui *et al.* [148] ont montré, en utilisant la microscopie confocale et des marqueurs fluorescents, que la PCL et le mucus étaient en réalité transportés à peu près à la même vitesse. Il semble en outre que le transport de la PCL dépende de la présence d'une couche de mucus au dessus ; et que la diffusion de la quantité de mouvement de la PCL vers le mucus soit due au mélange induit par les cils. En prenant en compte à la fois la *zone de transport* et la *zone de mélange* dans le calcul de  $\epsilon_{PN}$ , cela nous permet de collecter une information supplémentaire sur la manière dont le transport et le mélange travaillent ensemble lors d'un cycle de battement.

La variation de  $\epsilon_{PN}$  sur un cycle de battement pour cinq décalages de phase  $\Delta\Phi$  correspondant à des ondes métachronales antiplectiques, avec un espacement inter-cils  $a/L = 2$ , est sur la figure 5.4. Rappelons que le plan choisi pour calculer les débits positifs et négatifs est situé près d'un cil de référence (cil 1 sur la figure 5.5). Aussi, bien que les quantités

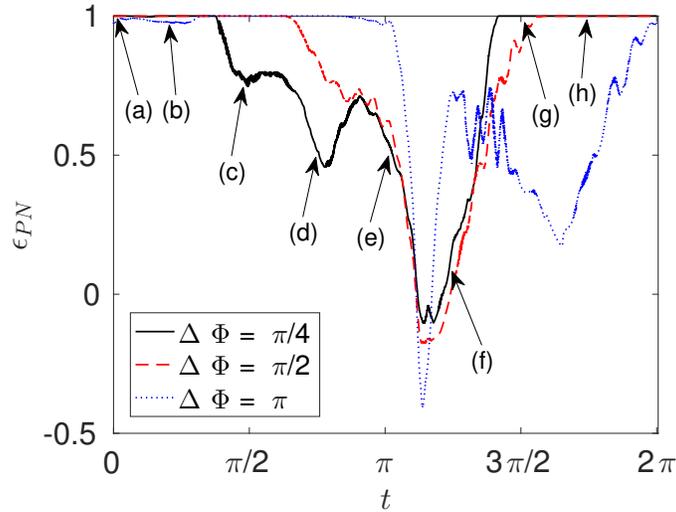


Figure 5.4 Efficacité de poussée directionnelle  $\epsilon_{PN}$  sur un cycle de battement pour trois décalages de phase  $\Delta\Phi$ . Résultats obtenus pour une onde antiplectique avec  $a/L = 2$ .

considérées ici soient le résultat du mouvement collectif des cils, les calculs ont été effectués sur la période de battement de ce cil. En conséquence, le fait que toutes les courbes subissent une forte décroissance autour de  $t = \pi$  est lié au choix de ce cil en particulier, car ce dernier est en phase de récupération à  $t = \pi$ , ce qui induit une faible valeur de  $\epsilon_{PN}$  à cet instant précis. Le choix d'un autre cil ou d'un autre plan décalerait horizontalement la baisse de  $\epsilon_{PN}$  observée autour de  $t = \pi$ .

Pour interpréter l'évolution de  $\epsilon_{PN}$  sur la figure 5.4, il est nécessaire d'examiner en même temps l'organisation de l'écoulement pendant ce cycle de battement : voir figure 5.5. Alors que le cil 1 commence sa phase de récupération (cas (a) de la figure 5.5), il n'y a aucun contre-écoulement présent au niveau de la frontière périodique où se situe le plan de mesure (qui est le plan de sortie et qui se situe donc entre les cils 8 et 1). Ainsi,  $\epsilon_{PN} = 1$ , comme cela se voit sur la figure 5.4 au point (a). Puis, lorsque le cil 1 commence sa phase de récupération (cas (b) de la figure 5.5), aucun contre-écoulement n'est observé car ce cil n'a pas encore atteint une vitesse élevée, et car le cil 8 est toujours en train de finir sa phase de poussée. A  $t = \pi/2$  (cas (c) de la figure 5.5), les cils 1 et 8 sont tous deux dans le début de leur phase de récupération, et l'efficacité de poussée directionnelle commence à décroître (voir les points (b) et (c) de la figure 5.4). A  $t = 3\pi/4$  (cas (d) de la figure 5.5), le cil 1 est en train d'atteindre sa vitesse maximale pour la phase de récupération. Le contre-écoulement généré est important, et l'efficacité décroît rapidement : voir le point (d) de la figure 5.4. Entre  $t = 3\pi/4$  et  $t = \pi$ , l'efficacité de poussée directionnelle augmente un peu. Ceci est

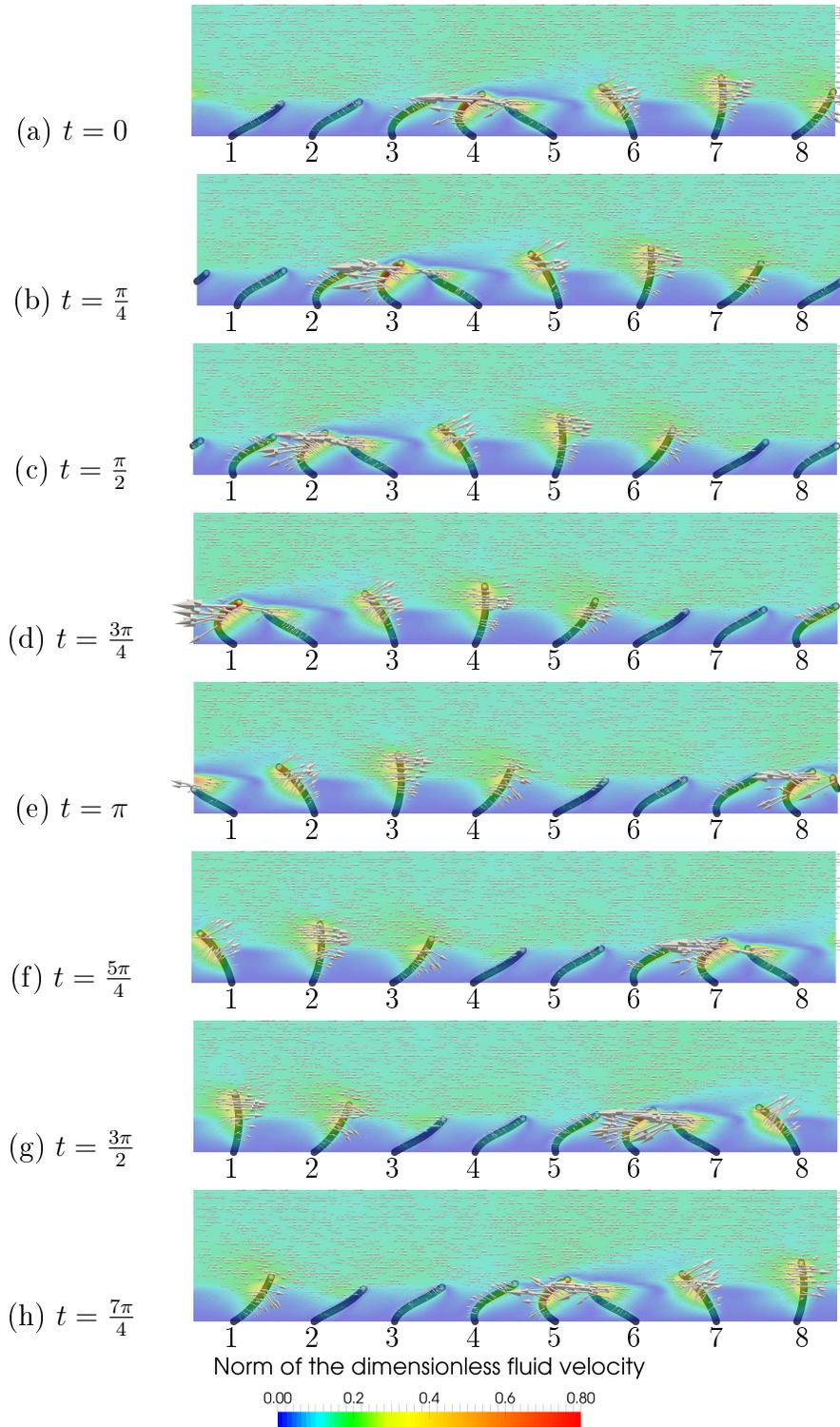


Figure 5.5 Photos successives de la vitesse fluide pris à 8 instants lors du cycle de battement du cil 1. Les cils battent en synchronisation antiplectique avec  $\Delta\Phi = \pi/4$ , et  $a/L = 2$ . (a)  $t = 0$  : la phase de récupération du cil 1 débute ; (b-e) phase de récupération ; (f-h) phase de poussée. Une fois que (h) est terminée, un nouveau cycle débute : (h)  $\rightarrow$  (a). Les figures montrent la norme de la vitesse normalisée  $\vec{V}_f = \frac{\vec{V}_f^{dim}}{V_f^{ref}}$ , où  $V_f^{ref} = \lambda/T$  est la vitesse de propagation de l'onde métachronale et  $\lambda$  sa longueur d'onde.

dû au fait qu'entre  $t = 3\pi/4$  et  $t = \pi$ , les cils 8 et 1 ne traversent pas le plan de mesure, ce qui fait que le contre-écoulement généré à cet endroit devient plus faible. Au contraire, lorsque  $t = 3\pi/4$  le cil 8 en phase de récupération traverse le plan ; tandis qu'à  $t = \pi$  c'est au tour du cil 1. Le cas (e) de la figure 5.5 correspond à la fin de la phase de récupération du premier cil, et au même moment, le cil 8 est à sa vitesse négative maximale : cela fait que l'efficacité de poussée directionnelle continue de décroître. A  $t = 5\pi/4$  (cas (f) de la figure 5.5), le cil 8 a fini sa phase de récupération, et le cil 1 est au milieu de sa phase de poussée. Cela entrave le contre-écoulement généré plus tôt, et  $\epsilon_{PN}$  commence enfin à augmenter. A  $t = 3\pi/2$  et  $t = 7\pi/4$  (cas (g) et (h) de la figure 5.5), les cils 1 et 8 sont tous les deux dans leur phase de poussée, et l'écoulement généré est strictement positif dans la direction des  $x$  : voir les points (g) et (h) de la figure 5.4.

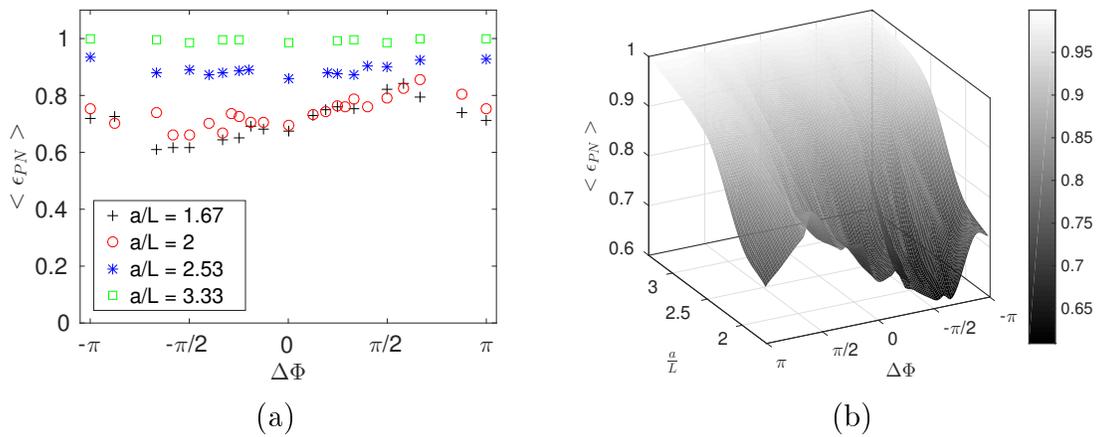


Figure 5.6 Efficacité de poussée directionnelle moyenne  $\langle \epsilon_{PN} \rangle$  sur un cycle de battement en fonction du décalage de phase  $\Delta\Phi$  pour différents espacements inter-cils  $a/L$ .

Il est maintenant intéressant de comparer l'efficacité de poussée directionnelle moyenne  $\langle \epsilon_{PN} \rangle$  générée par les différentes coordinations de cils sur un cycle de battement complet (voir figure 5.6 (a) et (b)). Avant d'entrer plus en avant dans les détails, rappelons que l'efficacité  $\langle \epsilon_{PN} \rangle$  est un critère qualifiant l'asymétrie directionnelle du transport. Ainsi, cela ne nous donne qu'un aperçu de la capacité des cils à transporter l'écoulement d'une façon unidirectionnelle. Cela ne nous donne aucune information quantitative sur le volume de fluide qui est réellement déplacé. La figure 5.6 (a,b) montre un phénomène intéressant ; les systèmes ayant un grand espacement inter-cils ont une meilleure capacité à générer un écoulement unidirectionnel. Un autre phénomène intrigant est que, pour le plus petit espacement inter-cils ( $a/L = 1.67$ , figure 5.6), les ondes antiplectiques semblent avoir une plus grande capacité à créer un écoulement unidirectionnel que les coordinations symplectique ou synchrone, avec un pic pour l'efficacité de poussée directionnelle moyenne

autour de  $\pi/2$ . Ceci est en accord avec les résultats de Gauger *et al.* [66] qui ont rapporté que les ondes antiplectiques sont plus efficaces que le mouvement synchrone des cils, ce dernier étant lui même plus efficace que le cas symplectique. Ceci est également en très bon accord avec les résultats de Ding *et al.* [47] qui ont obtenu des pics d'efficacité pour les décalages de phase autour de  $\pm\pi/2$ , dont un plus élevé pour l'onde antiplectique. Dans la présente étude, l'efficacité minimale pour un mouvement métachronal est atteinte pour une onde symplectique avec un décalage de phase d'environ  $-\pi/2$ .

Lorsque l'espacement inter-cils est augmenté à  $a/L = 2$  (figure 5.6), un pic d'efficacité apparaît pour les ondes antiplectiques pour  $\Delta\Phi \approx 2\pi/3$ ; tandis que les plus basses valeurs de l'efficacité sont atteintes pour les ondes symplectiques avec  $\Delta\Phi \approx -\pi/2$  et  $\Delta\Phi \approx -\pi/3$ . Ces tendances seront retrouvées une fois encore dans les résultats présentés en section §5.5.

Si l'espacement inter-cils est augmenté au dessus d'une valeur limite ( $a/L = 3.33$ , figure 5.6), l'efficacité de poussée directionnelle moyenne vaut 1 pour tous les cas (antiplectique, symplectique, et synchrone). Ceci est en accord avec les résultats de Khaderi *et al.* [109], qui ont conclu que "l'amélioration de l'écoulement dépend de l'espacement inter-cils [mais] l'efficacité n'est pas grandement impactée". En effet, à mesure que les cils sont placés de plus en plus loin les uns des autres, l'influence de leurs voisins devient négligeable. Néanmoins, Khaderi *et al.* [109] ont rapporté une très faible efficacité pour les cils synchrones, tandis que dans les résultats présentés ici, les cils synchronisés induisent un écoulement positif dans le mucus. Comme expliqué en début de chapitre, ceci est une conséquence directe des effets inertiels ( $Re > 1$ ) présents dans les simulations, qui annulent le contre-écoulement sensé se produire lorsque les cils sont tous en phase de récupération. Néanmoins, il est important de rappeler que ces effets affectent seulement le cas synchrone. Toutes les autres conclusions établies pour les ondes antiplectiques et symplectiques restent les mêmes pour  $Re \ll 1$  et  $Re = 20$ . Pour une étude détaillée des effets inertiels à  $Re = 20$ , voir §5.9. Les résultats présentés ici sont différents de ceux trouvés par Gueron *et al.* [75] en monophasique, car il apparaît que même pour un espacement inter-cils supérieur à 2 longueurs de cils, l'influence des cils voisins ne peut être négligée (voir le cas  $a/L = 2.53$  sur la figure 5.6 par exemple).

Il est important de se rappeler que cette efficacité ne prend pas en compte le volume de fluide effectivement déplacé. Ainsi, bien que cette efficacité permette d'avoir une idée de la capacité du système à transporter l'écoulement dans la bonne direction, il est nécessaire de regarder la quantité de fluide *effectivement* déplacée.

## 5.5 Comparaison de l'efficacité hydrodynamique

Après s'être concentré sur la capacité du système à transporter l'écoulement dans la direction désirée, il est maintenant intéressant d'étudier le volume de fluide déplacé, afin de voir si une meilleure efficacité à transporter l'écoulement dans la même direction correspond aussi à un meilleur transport. Pour cela, le débit volumétrique global  $Q_v$  calculé sur un volume unitaire de taille  $(1 \times 1 \times N_z)$  est introduit :

$$Q_v = N_z \frac{U^* dx^2}{L^2} \quad (5.4)$$

où  $dx = 1$  en utilisant la normalisation LBM classique.  $U^* = U^{av}/U^{ref}$  est la vitesse fluide moyenne  $U^{av}$  à l'intérieur du domaine normalisée par la vitesse théorique maximale  $U^{ref}$  atteinte par la pointe des cils :  $U^{ref} = 2.2 \times 10^{-2}$  lu.dt<sup>-1</sup>. L'expression de  $U^{av}$  est :

$$U^{av} = \frac{1}{n_i n_j n_k} \sum_{i,j,k} U_{ijk} \quad (5.5)$$

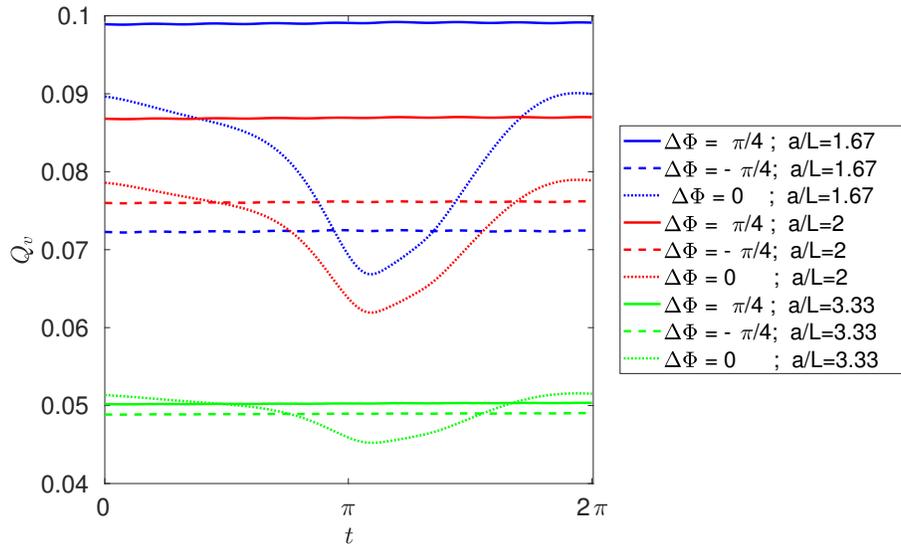


Figure 5.7 Débit volumétrique normalisé  $Q_v$  en fonction du temps sur un cycle de battement des cils, pour différents décalages de phase  $\Delta\Phi$  et différents espacements inter-cils  $a/L$ . La phase de récupération se produit pour  $t \in [0, \pi]$  et la phase de poussée pour  $t \in [\pi, 2\pi]$ .

Dans la figure 5.7, le débit volumétrique adimensionné  $Q_v$  est tracé sur une période de battement pour des tapis de cils présentant différents décalages de phase ( $\Delta\Phi = 0$ ,  $\Delta\Phi = -\pi/4$ , et  $\Delta\Phi = \pi/4$ ) et différents espacements inter-cils. Pour des espacements inter-cils tels que  $a/L = 1.67$  et  $a/L = 2$ , les ondes antiplectiques sont les plus efficaces pour

transporter les fluides. Cependant, au fur et à mesure que l'espacement inter-cils croît, la capacité des ondes antiplectiques à transporter les fluides subit une forte diminution comparé aux ondes symplectiques. Pour un espacement inter-cils plus grand ( $a/L = 3.33$ ), le transport fluide n'est plus impacté par la métachronie. Enfin, aucun contre-écoulement ne se produit pour le cas synchrone : ceci est une conséquence directe du fait de travailler à  $Re = 20$ .

Le volume total de fluide déplacé pendant un cycle de battement est comparé pour différents décalages de phase sur la figure 5.8(a,b). Pour un faible espacement inter-cils ( $a/L = 1.67$ ), l'efficacité des ondes métachronales antiplectiques est évidente. Ceci est en accord avec les résultats de Khaderi *et al.* [109] qui ont observé un écoulement net plus important des ondes antiplectiques pour cette valeur d'espacement inter-cils. Les ondes symplectiques apparaissent être moins efficaces, ou au mieux aussi efficaces que la synchronisation antiplectique, à l'exception de  $\Delta\Phi = -7\pi/8$  pour  $a/L = 1.67$  où l'on observe un maximum dans le volume total de fluide déplacé. Au contraire, des pics négatifs sont observés pour  $a/L = 1.67$  et  $a/L = 2$  pour  $\Delta\Phi = -\pi/3$ . Il y a deux maxima voisins en  $\Delta\Phi = \pi/4$  et  $\Delta\Phi = \pi/2$  pour  $a/L = 1.67$  et  $a/L = 2$  respectivement, indiquant par la même occasion que des décalages de phase spécifiques sont plus à même de générer un fort écoulement.

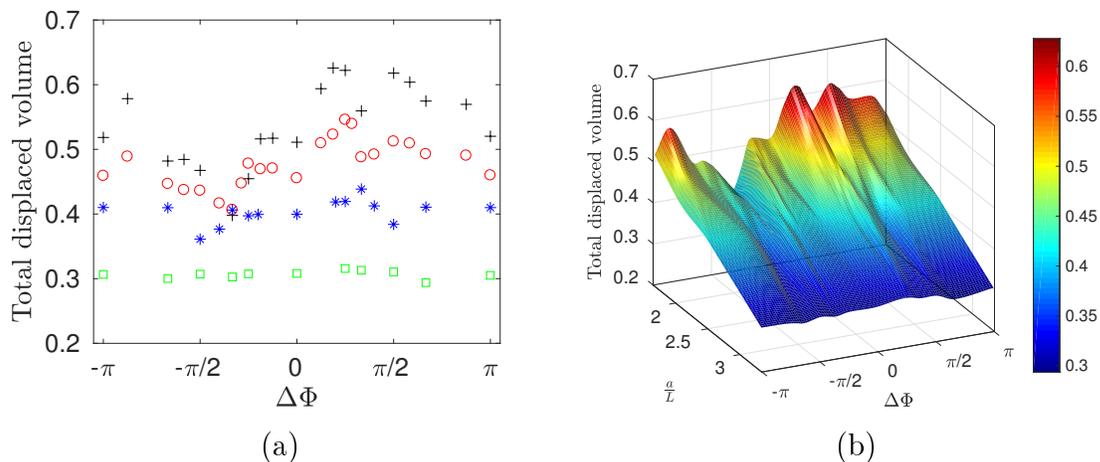


Figure 5.8 Volume total adimensionné de fluide déplacé par un tapis de cils pendant une période de battement pour différents décalages de phase et espacements inter-cils. + :  $a/L = 1.67$ ; O :  $a/L = 2$ ; \* :  $a/L = 2.53$ ; □ :  $a/L = 3.33$ .

## 5.6 Coût énergétique des ondes métachronales

Les sections précédentes ont été dédiées à l'étude du transport directionnel et au volume de fluide déplacé. Il est maintenant temps d'introduire une perspective énergétique afin de caractériser complètement les potentiels bénéfiques de la métachronie.

La puissance moyenne dépensée par les cils pendant un cycle de battement est donnée par :

$$P_{cil} = \frac{1}{T} \frac{\sum_{t=1}^T \sum_{s,i} \mathbf{V}_i^s \cdot (\mathbf{F}_m^i + \mathbf{F}_{PCL}^i)}{N_{cil}} \quad (5.6)$$

en utilisant les forces illustrées sur la figure 4.1. Cette puissance dépensée est moyennée sur 50 cycles de battement. Afin d'avoir une puissance adimensionnée  $P^*$ , la puissance  $P^\infty$  dépensée par un cil isolé ( $a/L = 10$ ) est calculée numériquement de telle sorte que l'on ait :  $P^* = P_{cil}/P^\infty$ .

Avant d'aller plus loin, rappelons que le seul paramètre qui diffère entre chaque valeur de décalage de phase  $\Delta\Phi$ , pour un espacement inter-cils  $a/L$  donné, est la taille du domaine  $N_x$  selon la direction  $x$ , et donc le nombre de cils agissant à l'intérieur de la longueur d'onde associée à l'onde métachronale. De plus, entre plusieurs espacements inter-cils  $a/L$ , l'espacement  $a$  entre deux cils est modifié à la fois dans les directions  $x$  et  $y$  (car  $a = b$  dans ce chapitre), et les nombres de points  $N_x$  et  $N_y$  du domaine de calcul doivent donc être changés en accord. En conséquence, si l'espacement entre les cils croît, la densité de cils décroît à la fois dans la direction  $y$  et dans la direction  $x$ . Dans toutes les simulations présentées dans ce chapitre, tous les autres paramètres (rapport de viscosité  $r_\nu$ , fréquence de battement  $f$ , longueur des cils  $L$ , etc.) sont fixés.

La figure 5.9 (a,b) montre la puissance moyenne adimensionnée en fonction de  $\Delta\Phi$ . Pour de petites valeurs du décalage de phase ( $|\Delta\Phi| \leq \pi/2$ ), la puissance dépensée décroît jusqu'à une valeur minimale pour  $\Delta\Phi \approx \pi/4$ , correspondant à une onde antiplectique. Toutefois, pour toutes ces valeurs de  $\Delta\Phi$  telles que  $|\Delta\Phi| \leq \pi/2$ , la puissance dépensée est inférieure à celle dépensée par le cas synchrone : cela indique que les ondes métachronales présentant un faible décalage de phase permettent au système composé de l'intégralité des cils de rencontrer une plus petite résistance de la part du fluide dans lequel ils sont immergés.

Néanmoins, il est évident que lorsque les cils battent en étant entièrement synchrones, la résistance visqueuse ressentie par chaque cil est réduite. Dans le cas de la métachronie, le comportement est dual. En effet, les cils en phase de poussée du mouvement antiplectique rencontrent une plus grande résistance visqueuse de la part de l'écoulement à cause de leur plus grand éloignement. Ainsi, si l'on fait la comparaison avec le cas synchrone, les

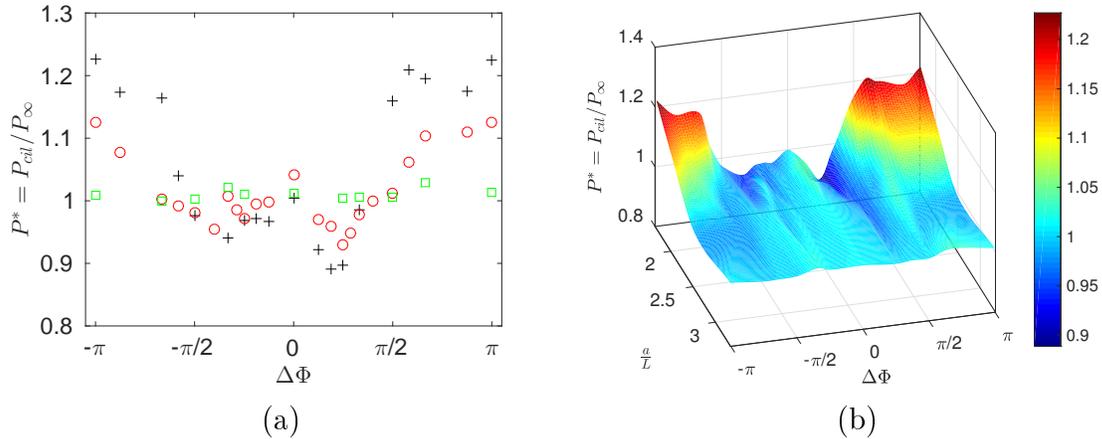


Figure 5.9 Puissance dépensée par le système pour différents décalages de phase  $\Delta\Phi$  et différents espacements inter-cils. + :  $a/L = 1.67$ ; ○ :  $a/L = 2$ ; □ :  $a/L = 3.33$

cils transfèrent plus d'énergie à l'écoulement, et cette énergie transférée sert entièrement à transporter le fluide dans la direction désirée. Le contraire se produit lors de la phase de récupération de l'onde antiplectique : le caractère "groupé" des cils leur permet de rencontrer une résistance visqueuse plus faible de la part de l'écoulement, et donc par la même occasion limite la quantité de puissance transférée pendant cette phase. Ainsi, globalement, un système avec une onde antiplectique et  $|\Delta\Phi| < \pi/2$  rencontre une plus faible résistance visqueuse que le cas synchrone, comme il est possible de l'observer sur la figure 5.9 (a,b). Il en résulte une meilleure efficacité de l'onde antiplectique à transférer de la quantité de mouvement à l'écoulement, tout en requérant moins de puissance. Pour le cas symplectique, un phénomène similaire se produit : les cils dans leur phase de poussée sont regroupés et donc incapables d'exercer entièrement leur poussée, tandis que les cils dans la phase de récupération sont éloignés les uns des autres et génèrent un plus grand contre-écoulement comparé à l'onde antiplectique. Il en résulte une plus faible capacité de l'onde symplectique à transporter le mucus, bien que cela permette tout de même au système de dépenser moins d'énergie que le mouvement synchrone des cils pour  $|\Delta\Phi| < \pi/2$ . Un ratio énergétique sera introduit en §5.7 afin de quantifier, pour de telles valeurs de  $\Delta\Phi$ , la capacité des cils à transférer leur quantité de mouvement à l'écoulement.

Lorsque l'espacement inter-cils devient grand (voir le cas  $a/L = 3.33$  de la figure 5.9 (a,b) par exemple), la puissance dépensée par le système est la même quelque soit le décalage de phase : les cils sont trop loin les uns des autres pour être encore impactés par la différence de phase de leurs voisins immédiats. Il est possible d'observer que pour  $\Delta\Phi = 0$  (i.e. battement synchrone), la puissance moyenne dépensée par un cil,  $P^*$ , est égale à 1 pour

les espacements inter-cils  $a/L = 1.67$  et  $a/L = 3.33$ , signifiant donc qu'un cil dans un système synchrone dépense la même puissance qu'un cil isolé. Cela montre les bénéfices d'avoir une synchronisation métachronale antiplectique pour de petits décalages de phase.

Pour les plus grands décalages de phase ( $|\Delta\Phi| \geq \pi/2$ ), les systèmes métachronaux nécessitent plus de puissance que le cas synchrone. Il est possible de supposer que cela est une conséquence directe du plus petit nombre de cils à l'intérieur d'une longueur d'onde. Sachant cela, il est alors nécessaire d'examiner la topologie de l'écoulement pour comprendre pourquoi les ondes antiplectiques sont plus efficaces que les ondes symplectiques pour de grands décalages de phase.

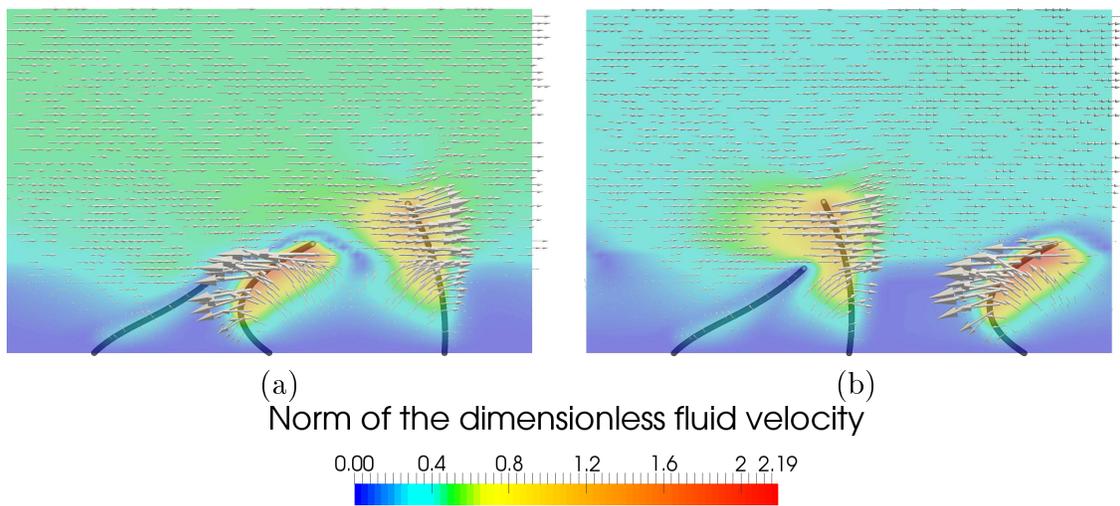


Figure 5.10 Comparaison de l'écoulement généré par (a) une onde métachronale antiplectique ( $\Delta\phi = 2\pi/3$ ) et (b) une onde métachronale symplectique ( $\Delta\phi = -2\pi/3$ ) pour un espacement inter-cils  $a/L = 1.67$ . Le plan est coloré avec l'amplitude de la vitesse fluide adimensionnée.

La figure 5.10 montre une onde antiplectique (sur la gauche) et une onde symplectique (sur la droite) au même instant pour un décalage de phase  $\Delta\phi = \pm 2\pi/3$ . Pour cette valeur de  $\Delta\Phi$ , l'onde antiplectique est plus efficace pour transporter le mucus (voir figure 5.8 (a,b)), bien que la quantité moyenne de puissance dépensée par les deux systèmes soit relativement identique (voir figure 5.9 (a,b)). Il est aisé de voir la différence principale entre les deux cas considérés. Pour le cas symplectique, le cil en phase de poussée rencontre le contre-écoulement produit par le cil en phase de récupération. Lorsque ces deux écoulements se rencontrent, des vortex sont générés et le transport global des fluides est alors moins efficace, puisqu'une fraction de l'énergie transférée à l'écoulement est utilisée pour annuler ce contre-écoulement. Au contraire, pour le cas antiplectique, le cil en phase de poussée ne ressent pas immédiatement l'influence du contre écoulement créé par le cil en phase de

récupération qui se situe derrière lui. Ainsi, ce cil est capable d'exercer l'intégralité de sa force de poussée sur le mucus.

## 5.7 Ratio de déplacement

Inspiré par les travaux de Kim et Netz [112], un ratio de déplacement, qui peut être vu comme l'efficacité des ondes à transporter le mucus, est maintenant introduit pour quantifier la capacité d'un système donné à transporter les particules pour une quantité de puissance donnée. Dans ce contexte,  $\eta$  est défini comme étant le déplacement moyen selon la direction  $x$  pendant un cycle de battement, divisé par la puissance moyenne qu'un cil a dû dépenser pendant cette période de battement. Puisque le but principal de la clairance mucociliaire est de transporter le mucus, et puisque des observations expérimentales [239] rapportent que l'épaisseur totale de mucus dans la direction verticale est comprise entre  $[1.4L; 10L]$ , les valeurs du déplacement ont été prises sur un plan  $z/L = 3.2$  arbitrairement choisi loin des cils. Pour obtenir une valeur du déplacement, la vitesse moyenne instantanée du fluide selon la direction  $x$  a été calculée sur ce plan, et la valeur résultante a ensuite été multipliée par la période d'un cycle de battement complet, nous donnant ainsi le déplacement moyen  $\langle d_x \rangle$  sur une période dans le plan  $(x, y, 3.2L)$ .

En divisant ce déplacement moyen par la longueur  $L$  d'un cil, une expression sans dimension pour le ratio de déplacement est obtenue :

$$\eta = \frac{\langle d_x \rangle / L}{P^*} \quad (5.7)$$

Dans la figure 5.11 (a,b), il est possible d'observer la supériorité énergétique de l'onde antiplectique à transporter le mucus pour de faibles espacements inter-cils, ce qui confirme les résultats précédents. En outre, pour le plus faible espacement inter-cils ( $a/L = 1.67$ ), un maximum d'efficacité est clairement visible pour l'onde antiplectique avec  $\Delta\Phi = \pi/4$ . Si l'espacement inter-cils est augmenté ( $a/L = 2$ ), un résultat similaire est obtenu. Néanmoins, pour  $a/L = 3.33$ , un comportement différent se produit : le ratio de déplacement reste relativement constant quelque soit le décalage de phase (les cils ne sentent plus l'influence des autres cils).

Des résultats similaires sur l'efficacité des ondes métachronales antiplectiques ont été obtenu chez Osterman et Vilfan [165], où le motif de battement optimal a été recherché. Dans leur étude, ils ont observé que les ondes antiplectiques étaient généralement les plus efficaces. Notons qu'ils ont aussi observé qu'une augmentation de la densité de cils résulte

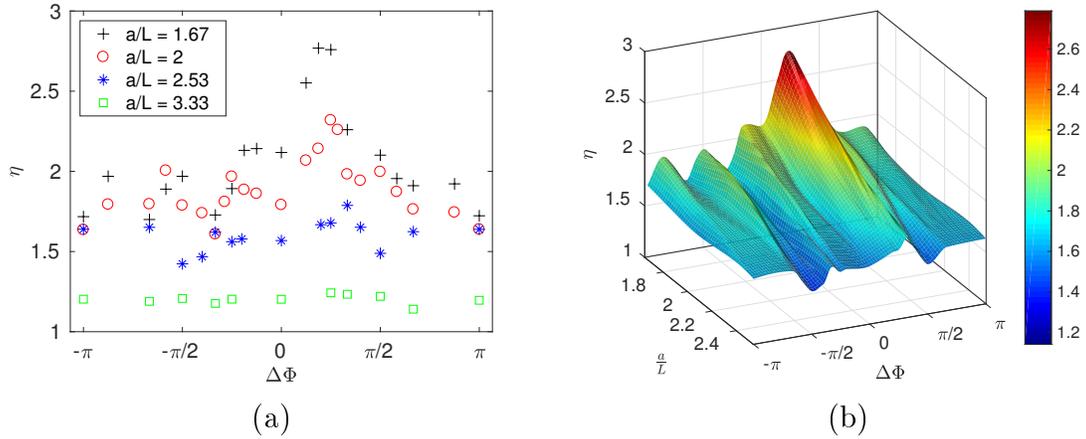


Figure 5.11 Ratio de déplacement  $\eta$  en fonction du décalage de phase  $\Delta\Phi$  pour différents espacements inter-cils  $a/L$ .

en une augmentation de l'efficacité jusqu'à un point critique où le fait pour un cil d'être trop proche de ses voisins devient contre productif.

## 5.8 Étirement induit par les cils

Afin de comprendre comment le mélange peut se trouver amélioré par les ondes métachronales, le taux d'étirement moyen sur les zones de transport et de mélange est maintenant calculé sur une période de battement pour cette géométrie particulière. Une étude plus approfondie du mélange sera effectuée au chapitre 6.

La figure 5.12 nous montre les résultats obtenus pour tous les espacements inter-cils testés. Clairement, les ondes métachronales antiptectiques sont les plus efficaces pour étirer les fluides, et donc pour les mélanger. Des pics bien identifiables sont visibles pour les ondes antiptectiques avec  $\Delta\Phi = \pi/4$  et  $a/L = 1.67$ ; avec  $\Delta\Phi \approx \pi/3$  et  $a/L = 2$ ; et avec  $\Delta\Phi \approx \pi/3$  et  $a/L = 2.53$ . Au contraire, les ondes métachronales symplectiques sont presque toujours moins efficaces pour mélanger les fluides que les ondes antiptectiques, à l'exception du décalage de phase  $\Delta\Phi = -7\pi/8$  pour  $a/L = 1.67$ , où il y a une augmentation dans le mélange.

Ce pic est aussi présent pour le décalage de phase opposé  $\Delta\Phi = 7\pi/8$  pour lequel le taux d'étirement atteint à peu près la même valeur. Cela est partiellement en accord avec les résultats de Ding *et al.* [47] qui ont observé, pour une unique couche de fluide avec une viscosité uniforme et un espacement inter-cils  $a/L = 1.67$ , l'existence de deux pics dans le taux de cisaillement : un faible pour le cas symplectique pour  $\Delta\Phi = -\pi/2$ , et un plus important pour le cas antiptectique pour  $\Delta\Phi = \pi/2$ . La différence principale avec les travaux

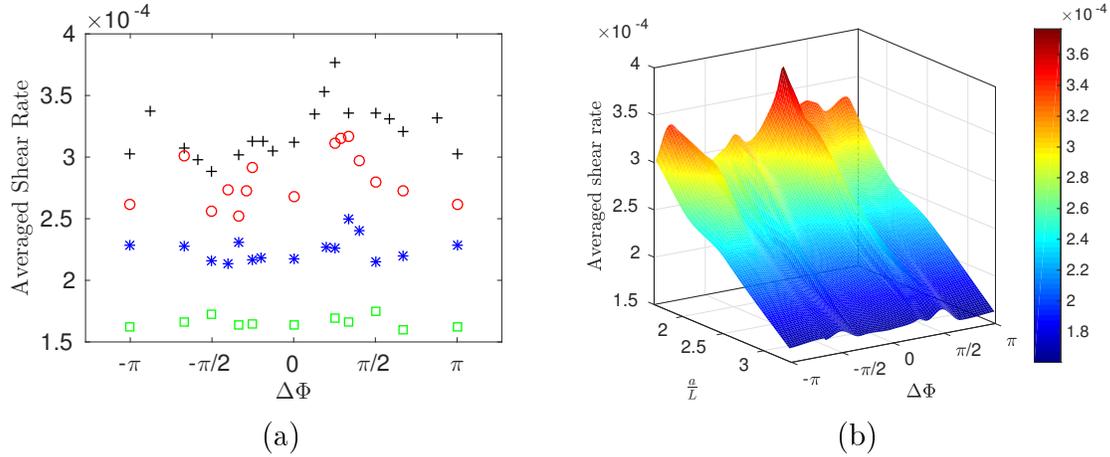


Figure 5.12 Taux d'étirement moyen dans les zones de transport et de mélange en fonction du décalage de phase  $\Delta\Phi$  pour différents espacements inter-cils. (a)  $+$  :  $a/L = 1.67$ ;  $\circ$  :  $a/L = 2$ ;  $*$  :  $a/L = 2.53$ ;  $\square$  :  $a/L = 3.33$  (b) Vue 3D du graphique donné en (a).

présentés ici réside dans le fait que les ondes symplectiques avec  $\Delta\Phi \approx -\pi/2$  semblent avoir les plus faibles capacités pour mélanger, tandis que les ondes antiplectiques atteignent le maximum de leur capacité de mélange pour  $\Delta\Phi = \pi/4$ . Cette différence majeure vient du caractère diphasique de notre modèle, qui capture le déplacement de l'interface PCL-mucus, tandis que ce mécanisme est occulté dans les simulations monophasiques de Ding *et al.* [47]. Le déplacement de l'interface PCL-mucus, ainsi que les conséquences que ce déplacement engendre sur l'écoulement, seront détaillés au chapitre 7. L'étude combinée des figures 5.9 et 5.12 donne un bon aperçu de l'efficacité du système à mélanger les fluides. Notamment, on peut constater, pour  $a/L = 1.67$  et  $a/L = 2$ , que l'onde antiplectique avec  $\Delta\Phi = \pi/4$  induit le plus fort étirement tout en nécessitant le moins de puissance. Cela indique donc fortement que cette valeur du décalage de phase induit la meilleure efficacité pour mélanger les fluides.

## 5.9 Quantification des effets inertiels

Dans cette section, l'influence du nombre de Reynolds est étudiée. L'objectif est de comparer qualitativement le comportement des ondes métachronales entre  $Re \ll 1$  et  $Re \gtrsim 1$ . Afin d'atteindre un nombre de Reynolds de l'ordre de  $10^{-2}$ , la longueur des cils a été diminuée et ne fait plus que la moitié de la taille des cils réels. La géométrie est donc divisée par un facteur 2 dans les 3 directions de l'espace. La conséquence principale d'un tel choix est que les quantités calculées (débits, volume de fluide déplacé, etc.) et affichées ici sont approximativement huit fois plus petites en comparaison des résultats présen-

tés précédemment (comme sur la figure 5.8). Cependant, le comportement qualitatif des ondes métachronales reste identique, tout comme la traînée exercée par les cils. Ainsi, une comparaison du comportement des ondes métachronales entre  $Re \ll 1$  et  $Re \gtrsim 1$  est possible. Sur la figure 5.13, il est possible d'observer le volume total de fluide déplacé pour  $Re = 0.02$ ,  $Re = 1$ , et  $Re = 20$ , et un espacement inter-cils  $a/L = 1.67$ . Une transition entre  $Re \ll 1$  et  $Re \gtrsim 1$  pour le cas synchrone est attendue, et peut être observée sur la figure 5.13. Comme il l'a été dit au §5.5, pour  $Re \leq 1$ , le cas synchrone transporte un volume de fluide moindre par rapport au cas symplectique. Hormis pour  $\Delta\Phi = 0$ , aucun écart systématique n'est présent entre les cas  $Re \ll 1$  et  $Re = 20$ . Le comportement général des ondes antiplectiques et symplectiques reste similaire pour toutes les autres valeurs de décalage de phase  $\Delta\Phi$ . En particulier, un pic autour de  $\Delta\Phi = \pi/4$  est présent pour tous les nombres de Reynolds testés ( $Re = 0.047, 2, 5, 10$  non montrés). La similarité des ondes métachronales (i.e.  $\Delta\Phi \neq 0$ ) pour cette gamme de nombres de Reynolds est certainement due au fait qu'il y a toujours des cils en phase de poussée. Ainsi, du transport est observé pendant l'intégralité du cycle de battement, et les effets inertiels restent mineurs. Cela n'est plus le cas lorsque les cils battent tous en étant synchrones : bien que faibles, les effets inertiels annulent le contre écoulement sensé se produire.

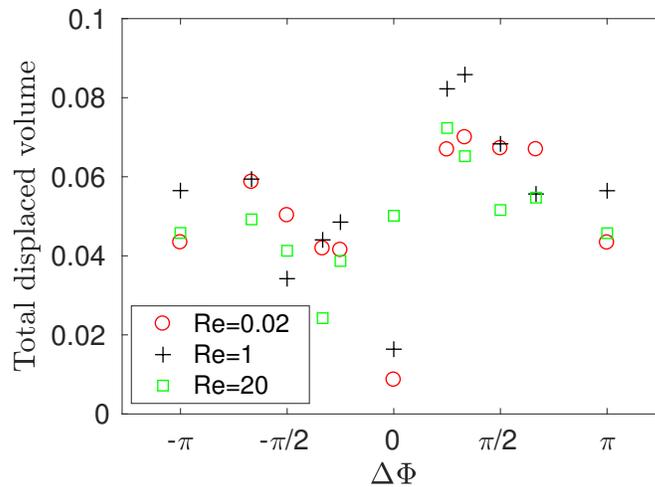


Figure 5.13 Volume total de fluide déplacé pour  $Re = 0.02$ ,  $Re = 1$ , et  $Re = 20$  en fonction du décalage de phase  $\Delta\Phi$ . Les résultats de ces simulations ont été obtenus avec  $L = 7$  lu et  $a/L = 1.67$ .

Enfin, notons que des études se sont intéressées à la façon dont s'effectue la transition entre le régime visqueux et le régime inertiel. Ainsi, il a été observé que pour des battements réciproques, cette transition est discontinue, et qu'une "quantité minimale" d'inertie soit nécessaire pour passer du régime visqueux au régime inertiel, probablement due à une

instabilité hydrodynamique [32, 226]. Néanmoins, il apparaît que pour des battements spatialement asymétriques, comme dans le cas des cils respiratoires, cette transition est continue [131], ce qui est également observé dans le présent travail.

## 5.10 Conclusion

Une analyse comparative détaillée des ondes antiplectiques et symplectiques a été effectuée, et les résultats montrent que les ondes antiplectiques sont les plus efficaces pour transporter le mucus. Ceci est en accord avec les études les plus récentes sur le sujet [47, 109, 165]; et cela est maintenant confirmé dans un contexte diphasique. Dans la gamme d'espacements inter-cils étudiée, et particulièrement pour les faibles décalages de phase ( $|\Delta\Phi| < \pi/2$ ), les ondes antiplectiques se révèlent être les meilleures pour (i) transporter l'écoulement dans la même direction en comparaison des ondes symplectiques ayant le décalage de phase opposé, (ii) générer un plus grand débit, (iii) advecter des particules à une puissance donnée, et (iv) générer un plus grand étirement, et donc mieux mélanger les fluides. Au contraire, les ondes symplectiques ne semblent pas avoir une grande influence sur l'écoulement et sont souvent moins efficaces que les ondes antiplectiques. Ceci est en désaccord avec Elgeti et Gompper [55] qui ont rapporté, en utilisant un modèle optimisant l'efficacité, que les ondes symplectiques sont presque toujours aussi efficaces que les ondes antiplectiques. Cette différence peut être due à plusieurs facteurs, dont le caractère diphasique de notre modèle, les ratios de viscosité utilisés, ou bien encore le motif de battement des cils. Cependant, nos résultats sont en accord avec Khaderi *et al.* [109] qui ont expliqué cette meilleure efficacité comme étant due à la présence d'un vortex obstruant l'écoulement dans le cas symplectique. Ces vortex observés par Khaderi *et al.* [109] sont en réalité toujours présents quelque soit la métachronie (antiplectique ou symplectique), mais généralement "cachés" par le fort écoulement horizontal généré par l'onde antiplectique.

Parmi les quantités introduites plus tôt, certaines sont plus importantes pour le transport de mucus. Les plus importantes sont le volume de mucus déplacé, l'efficacité de transport  $\eta$ , et la capacité du système à mélanger les fluides. Il a été montré que les ondes antiplectiques avec  $\Delta\Phi = \pi/4$  génèrent les écoulements les plus forts tout en présentant les plus hautes valeurs de l'efficacité de transport (la puissance dépensée  $P^*$  pour  $\Delta\Phi = \pi/4$  étant minimale). Dans ce chapitre, nous avons observé que l'aspect regroupé des cils lors de la phase de récupération, pour les ondes métachronales antiplectiques, leur permet de minimiser leur impact sur l'écoulement, tandis que les cils en phase de poussée sont capables d'exercer entièrement leur action de poussée. Ceci apporte un premier élément de réponse à la question de la meilleure efficacité des ondes métachronales antiplectiques sur les ondes

symplectiques. Ces ondes s'avèrent ainsi être les plus efficaces pour advecter des particules, mais elles se révèlent également être celles nécessitant le moins de puissance si le décalage de phase est tel que  $|\Delta\Phi| < \pi/2$ . Il est important de noter que les résultats présentés jusqu'à maintenant concernent un rapport de viscosité variant entre 15 et 20. Avec notre modèle, et pour la gamme de rapport de viscosité testé, les mêmes tendances sont toujours observées (résultats non présentés), et les meilleures capacités de transport sont toujours obtenues pour les ondes antiplectiques avec  $\Delta\Phi = \pi/4$ . Les propriétés des ondes concernant le transport restent également identiques et ne varient pas beaucoup. Cependant, on notera que le meilleur transport a été obtenu pour  $r_\nu = 20$ . Ainsi, l'optimum est très sûrement en dehors de la gamme de viscosité testée. Cela indique également très fortement qu'une augmentation de la viscosité du mucus induit une augmentation des propriétés de transport. Tout comme des études plus anciennes [28, 159], une viscosité optimale pour le transport de mucus peut être trouvée, qui dépend de la valeur de décalage de phase utilisé. Une étude plus approfondie sur la manière avec laquelle différentes viscosités du mucus affectent le transport généré par les ondes métachronales est la prochaine étape vers une meilleure compréhension de la clairance mucociliaire.

Bien qu'un seul motif de battement ait été utilisé dans ce chapitre, les résultats obtenus peuvent probablement être généralisés à d'autres motifs. Une piste intéressante d'étude serait d'étudier comment ce motif de battement serait influencé par des rhéologies différentes du mucus. Les influences respectives du rapport de viscosité  $r_\nu$ , de l'espacement inter-cils  $b/L$ , de l'épaisseur de la PCL  $h_{PCL}/L$ , et de l'asymétrie temporelle sont étudiées au chapitre 7. Il doit être noté qu'un nombre de Reynolds de 20 a été utilisé dans cette partie pour des raisons de coût de calcul. Bien que cela n'affecte pas le comportement des ondes symplectiques et antiplectiques, de faibles effets inertiels modifient la dynamique de l'écoulement dans le cas précis du mouvement synchrone des cils. Enfin, le mucus est considéré comme étant Newtonien ici, alors qu'en réalité c'est un fluide hautement non-Newtonien. Toutefois, des études ayant considéré ses propriétés de viscoélasticité trouvent que le transport de mucus est extrêmement similaire entre un mucus viscoélastique et un mucus Newtonien, avec néanmoins un transport légèrement plus important pour le cas Newtonien [113, 192, 202, 203]. Néanmoins, on pourrait tout de même s'attendre à ce que l'onde symplectique devienne plus efficace que l'onde antiplectique dans le cas d'un mucus viscoélastique. En effet, l'aspect groupé des cils durant leur phase de poussée pourrait les aider à surmonter la résistance visqueuse du mucus plus facilement [116]. Notons aussi que des études sur le sujet tendent à montrer que le mucus ne peut être ni trop solide ou trop liquide [28, 159]. Enfin, il a récemment été montré que les propriétés de rhéofluidifiante du mucus ne devaient pas être négligées car elles peuvent influencer l'écoulement autant

---

que les effets viscoélastiques [27]. Il a ainsi été supposé que la rhéofluidifiante du mucus permet de réduire la résistance de l'écoulement au niveau de la couche ciliée, tandis que les effets élastiques permettent de conserver un mucus "solide" au niveau de l'interface mucus-air, maximisant de cette manière le transport des particules capturées par le mucus [185, 187, 200].

---

# CHAPITRE 6

## Analyse des propriétés de mélange

### Sommaire du chapitre

---

6.1	Géométrie considérée . . . . .	120
6.2	Couplage transport-mélange . . . . .	121
6.3	Mélange global . . . . .	121
6.4	Mélange local . . . . .	128
6.5	Temps caractéristiques advectif et diffusif . . . . .	132
6.6	Conclusion . . . . .	135

---

Le mélange induit par un tapis de cils est maintenant étudié. Pour cela, plusieurs populations de traceurs sont implémentées dans la PCL, dans le mucus juste au dessus de l'interface PCL-mucus, et dans le mucus loin de l'interface. Nous verrons que dans chaque zone le mélange s'avère être chaotique. Le plus fort mélange est obtenu dans la PCL où seuls quelques battements de cils sont nécessaires pour obtenir un mélange complet des traceurs. Au contraire, le mélange des traceurs situés au dessus de l'interface est plus faible et requiert plus de temps. Le mélange loin au dessus de l'interface est quant à lui quasiment nul. De plus, aucun traceur ne passe d'une phase à l'autre. Nous calculerons ensuite des exposants de Lyapunov à des positions spécifiques afin de quantifier plus précisément comment le mélange se passe localement (les exposants de Lyapunov permettant en effet de caractériser la vitesse à laquelle deux trajectoires infiniment proches se séparent [15]). Deux échelles de temps seront également introduites afin de comparer le mélange dû à l'advection du fluide par rapport au mélange dû à la diffusion moléculaire. Les résultats présentés dans cette section peuvent servir de base pour une étude plus approfondie de la capacité des cellules ciliées à mélanger des médicaments chez les personnes atteintes de maladies respiratoires chroniques. Notons enfin que dans ce chapitre, le nombre de Reynolds utilisé est tel que  $Re \ll 1$ , et de fait les résultats présentés ici ne sont pas affectés par des effets inertiels.

## 6.1 Géométrie considérée

Le domaine de calcul consiste en une boîte rectangulaire de taille ( $N_x = 385\text{lu}$ ,  $N_y = 11\text{lu}$ ,  $N_z = 34\text{lu}$ ), visible sur la figure 6.1. Ce domaine a été choisi afin de pouvoir étudier les décalages de phase désirés (allant de  $\pm\pi/6$  jusqu'à  $\pm\pi$ ) sans avoir à modifier la taille du domaine, tout en ayant une résolution des cils suffisamment précise pour être sûr que les résultats soient indépendants du maillage. La longueur des cils,  $L = 7 \mu\text{m}$ , est fixée à  $11 \text{ lu}$ . Afin de pouvoir comparer nos résultats avec ceux obtenus par Ding *et al.* [47] dans une configuration monophasique, l'espacement entre les cils est fixé à  $a = 1.44L$  dans la direction  $x$ , et  $b = 0.4L$  dans la direction  $y$ . La hauteur de PCL est telle que  $h_{PCL} = 0.9L$ . Dans toutes les simulations présentées dans cette partie,  $N_z$  est fixé à  $34 \text{ lu}$ , et donc le ratio  $h/H = 0.26$ . La longueur d'onde des ondes métachronales imposées au système varie de  $\lambda = 32 \text{ lu}$  pour un décalage de phase  $\Delta\Phi = \pm\pi$ , jusqu'à  $\lambda = 192 \text{ lu}$  pour  $\Delta\Phi = \pm\pi/6$ . Tout le reste (conditions périodiques, motif de battement des cils, etc.) est identique à ce qui a été présenté dans le chapitre 5.

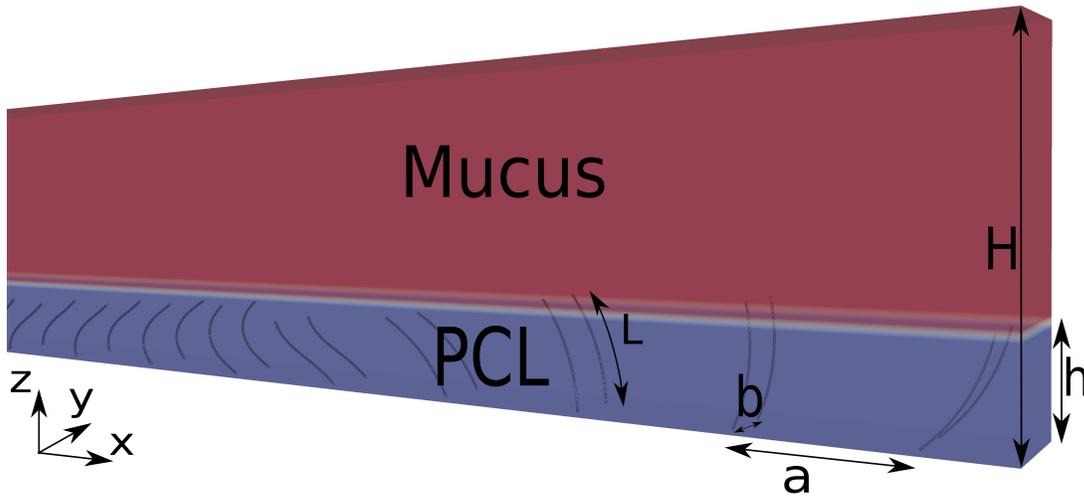


Figure 6.1 Vue schématique du domaine. La taille des cils est  $L$ , l'espacement entre les cils selon la direction  $x$  est  $a = 1.44L$ , et  $b = 0.4L$  dans la direction  $y$ . Le ratio  $h/H$  est ici fixé à  $0.26$ , et  $r_v$  à  $10$ .

Comme expliqué précédemment, la différence majeure avec la section précédente vient du nombre de Reynolds utilisé ici. En effet, les simulations de cette section ont pu être effectuées à trois nombres de Reynolds différents,  $Re^{osc} = 2 \cdot 10^{-2}$ ,  $5 \cdot 10^{-2}$ , et  $10^{-1}$ , bien plus faibles qu'au chapitre précédent. Pour des nombres de Reynolds de cette amplitude, les effets inertiels ont quasiment disparu. La structure de l'onde et de l'écoulement resteront

ainsi strictement identiques même si un nombre de Reynolds 1000 fois plus faible était utilisé [77].

## 6.2 Couplage transport-mélange

Une façon classique de traiter les maladies respiratoires consiste en l'injection de médicaments qui s'écoulent dans les voies respiratoires jusqu'à ce qu'ils soient capturés par le mucus. Afin d'avoir un aperçu de comment les drogues sont advectées et dispersées dans le mucus et la PCL, le champ de déplacement  $\mathbf{d}(\mathbf{x}) = \int_0^{T_{osc}} \mathbf{u}(\mathbf{x}(t), t) dt$  est calculé comme en section §5.3. Ce dernier est moyenné sur 20 périodes de battement, et est visible sur la figure 6.2. Encore une fois, il est possible de constater l'importance du décalage de phase, certaines valeurs étant associées à un plus grand déplacement de fluide. Il est aussi possible d'observer ici que le battement synchrone des cils résulte en un transport qui ressemble à l'action de cils totalement désynchronisés (i.e.,  $\Delta\Phi$  entre chaque cil est aléatoire).

La répétabilité du système a été testée en lançant trois simulations, chacune ayant une initialisation aléatoire différente pour le battement des cils. Chacune d'elles a donné des résultats presque identiques, avec seulement 3% de différence pour la vitesse moyenne du fluide. Afin de mieux cerner en quoi la couche de fluide périciliaire est bénéfique pour le transport du mucus, une simulation avec une unique couche de fluide présentant la viscosité du mucus a été lancée pour le décalage de phase  $\Delta\Phi = \pi/4$  (voir la courbe rouge sur la figure 6.2). Le transport obtenu est bien plus faible comparé au cas diphasique avec  $\Delta\Phi = \pi/4$ . Cela illustre bien l'importance d'avoir une couche de plus faible viscosité sous le mucus, car cela permet au mucus de glisser dessus [171]. Dans la figure 6.2, différentes régions, qui correspondent chacune à différents régimes de mélange, sont aussi représentées et seront introduites plus tard en section §6.3. Ces régions sont similaires aux zones de transport et de mélange définies précédemment en section §5.3. Tout comme au chapitre précédent, le déplacement selon les directions  $y$  et  $z$  a été quantifié. Le déplacement selon la direction  $y$  est faible partout et pourra être négligé. Au contraire, le déplacement dans la direction  $z$  est faible au dessus des cils mais pas dans la PCL. Nous avons constaté en section §5.8 que cela correspondait à des zones où l'étirement était le plus fort. Nous verrons ici que cela correspond aussi à des zones où le mélange est le plus fort.

## 6.3 Mélange global

Le mélange est quantifié en utilisant la méthode développée dans Stone et Stone [205] : deux familles de traceurs de couleurs différentes (noire et blanche) sont initialement orga-

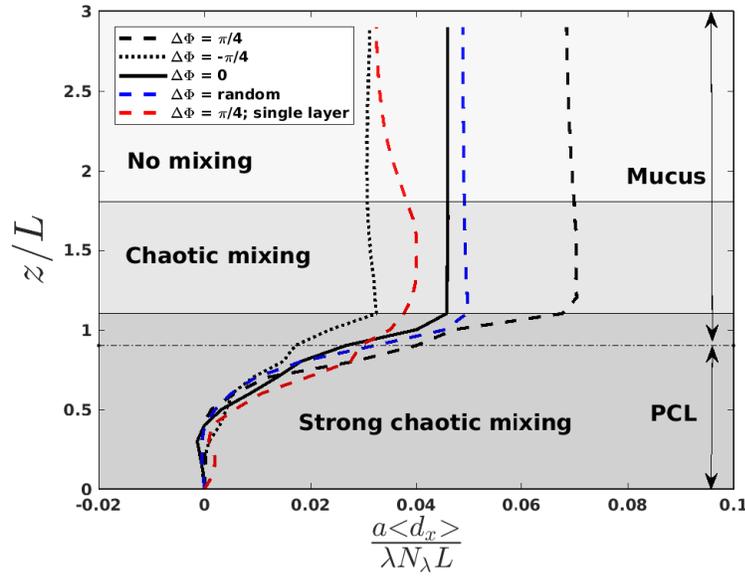


Figure 6.2 Champ moyen de déplacement fluide normalisé dans la direction  $x$ , en fonction de  $z/L$ , pour des espacements inter-cils  $a/L = 1.44$  et  $b/L = 0.4$ , un ratio de viscosité  $r_\nu = 10$ , et un nombre de Reynolds  $Re = 10^{-1}$ .  $\lambda$  est la longueur d'onde de l'onde métachronale, et  $N_\lambda$  le nombre de cils à l'intérieur d'une longueur d'onde. La région de "fort mélange chaotique" s'étend de 0 jusqu'à  $1.1L$ , la zone de "mélange chaotique" de  $1.1$  jusqu'à  $1.8L$ , et la zone de "non mélange" de  $1.8$  jusqu'à  $3L$ . L'interface PCL-mucus est située à environ  $z/L = 0.9$  et est indiquée par une ligne pointillée horizontale. La courbe bleue correspond à une simulation où les cils sont dans un état aléatoire de battement : les phases de chaque cil sont alors décorréélées les unes des autres. Les courbes noires correspondent à des ondes antiplectiques ( $\Delta\Phi = \pi/4$ ), symplectiques ( $\Delta\Phi = -\pi/4$ ), et synchrones ( $\Delta\Phi = 0$ ). La courbe rouge correspond à une configuration antiplectique ( $\Delta\Phi = \pi/4$ ) monophasique. Plus de détails concernant les zones de mélange chaotique et leurs définitions sont donnés en section §6.3.

nisées en un motif régulier ; chaque famille occupant un volume identique (voir la figure 6.3 pour une vue du domaine avec les traceurs). Elles sont relâchées à  $t = t_0$  lorsque l'écoulement est bien établi, et un schéma Runge Kutta d'ordre 2 (RK2) est utilisé afin de calculer leur advection, en utilisant la vitesse fluide interpolée par le noyau d'interpolation des frontières immergées. Le mélange est quantifié en mesurant la décroissance de la plus petite distance entre traceurs de couleurs différentes. Ainsi, la mesure  $m$  du mélange est définie de la manière suivante [205] :

$$m = \left( \prod_{i=1}^N \min(|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j|)^2 \right)^{\frac{1}{N}} \quad (6.1)$$

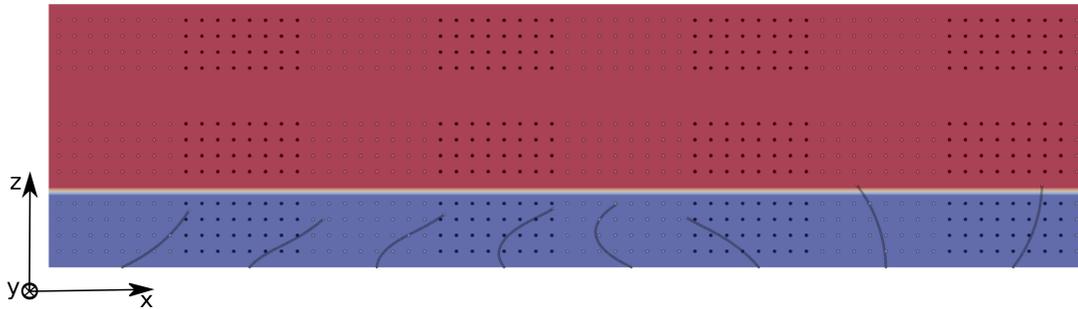


Figure 6.3 Vue 2D du domaine rempli avec les 3 populations de traceurs pour  $Re = 5.10^{-2}$ . La PCL est en bleu, et le mucus en rouge. La population 1 occupe la PCL entre  $z = 0.2L$  et  $z = 0.8L$ ; la population 2 est située au-dessus de l'interface PCL-mucus et occupe la région entre  $z = 1.2L$  et  $z = 1.8L$ ; la population 3 est située loin au-dessus de l'interface PCL-mucus et occupe la région comprise entre  $z = 2.5L$  et  $z = 3.1L$ . La taille du domaine de calcul est ( $N_x = 385, N_y = 11, N_z = 34$ ), et le ratio de viscosité est  $r_\nu = 10$ .

où  $\mathbf{x}_i$  et  $\mathbf{x}_j$  sont les positions des traceurs de différentes couleurs,  $N$  est le nombre total de traceurs de la même couleur, et  $j = 1, 2, \dots, N$  est l'indice pour lequel est effectué la minimisation. Nous choisissons d'étudier le mélange dans trois régions bien distinctes : la région 1 est localisée à l'intérieur de la PCL, et les traceurs sont initialisés de telle sorte qu'ils occupent la PCL entre  $z = 0.2L$  and  $z = 0.8L$ ; la région 2 est située au-dessus de l'interface PCL-mucus et les traceurs occupent celle-ci entre  $z = 1.2L$  and  $z = 1.8L$ ; et la région 3 est située loin au-dessus de l'interface PCL-mucus, et les traceurs occupent la zone comprise entre  $z = 2.5L$  and  $z = 3.1L$  (voir la figure 6.3 pour une vue des différentes régions). Le motif choisi consiste en une suite de pavés rectangulaires de taille  $(1.44L, 0.4L, 0.6L)$  régulièrement distribués le long de la direction  $x$ , chacun d'entre eux étant centré autour de la base d'un cil. Cette distribution géométrique a été choisie afin de pouvoir comparer nos résultats à ceux de Ding *et al.* [47]. La densité de traceurs n'est pas un paramètre critique ici, comme l'ont indiqué Stone et Stone [205]. En conséquence, dans chaque région, un traceur est placé toutes les 2 mailles selon les trois directions de l'espace.

Sur la figure 6.4, les différentes zones de mélange sont présentées après 60 cycles de battement pour un nombre de Reynolds  $Re = 5.10^{-2}$  : les traceurs initialement implantés dans la PCL sont très mélangés, au contraire des traceurs initialement mis loin au-dessus de l'interface PCL-mucus. Entre ces deux populations, les traceurs initialement déposés juste au-dessus de l'interface PCL-mucus subissent un cisaillement constant. On peut remarquer que les traceurs initialement déposés dans la PCL (resp. mucus) restent dans la PCL (resp. mucus). Ce comportement est attribué au modèle LBM diphasique choisi, qui induit

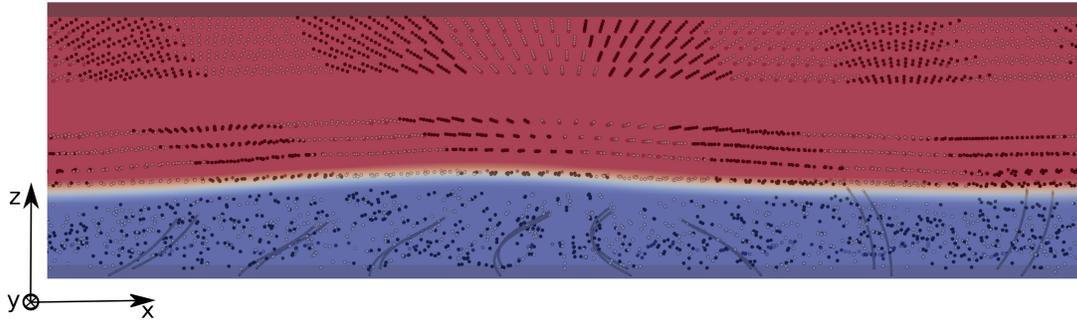


Figure 6.4 Vue 3D du domaine rempli avec les 3 populations de traceurs pour  $Re = 5 \cdot 10^{-2}$  et  $r_\nu = 10$ , 60 cycles de battement après leur libération à  $t = t_0$  lorsque l'écoulement est bien établi. Les traceurs dans la PCL sont beaucoup mélangés, tandis que les traceurs présents dans les régions 2 et 3 présentent encore un motif cohérent.

des effets de tension de surface à l'interface qui empêchent le mélange des deux couches fluides. Ce problème sera abordé en section §6.5 où les effets de diffusion seront considérés en utilisant deux échelles de temps caractéristiques.

La figure 6.5 (a) montre l'évolution temporelle du nombre de mélange  $m/m_0$  dans la PCL (région 1) pour différents types de métachronie ;  $m_0$  étant la valeur initiale de  $m$  lorsque les traceurs ne sont pas encore relâchés.

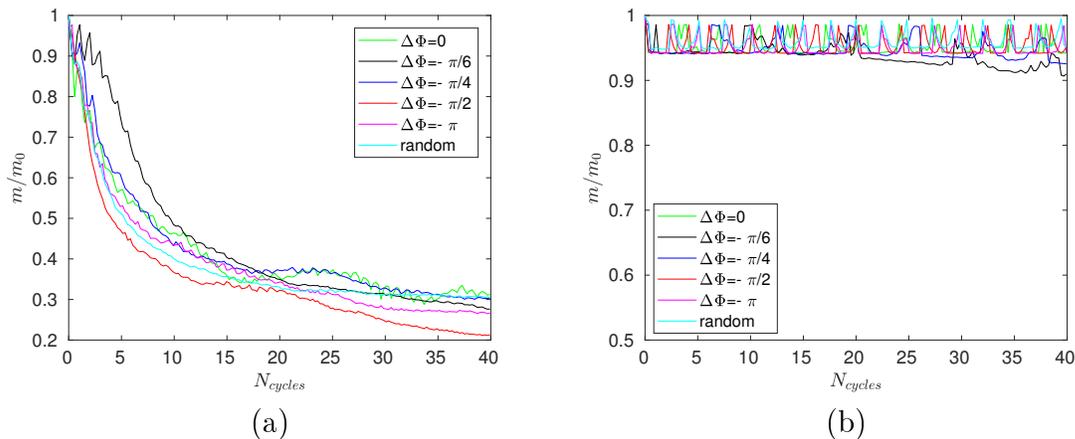


Figure 6.5 Nombre de mélange  $m/m_0$  en fonction du nombre de cycles de battement pour  $Re = 2 \cdot 10^{-2}$  et différents décalages de phase  $\Delta\Phi$  pour (a) la région 1 (i.e. à l'intérieur de la PCL) et (b) dans la région 3 (loin au-dessus de l'interface PCL-mucus). Le ratio de viscosité est  $r_\nu = 10$ .

En présence d'un mélange de nature chaotique, le nombre de mélange  $m/m_0$  doit décroître exponentiellement. C'est en effet ce que l'on observe lors des premiers cycles de battement (5–6 premiers cycles). Cependant, si le mélange était seulement chaotique, les

mesures devraient simplement converger vers un plateau. Cela n'est pas le cas ici puisque les cils imposent aussi un étirement à l'écoulement généré. Ainsi, le ratio  $m/m_0$  continue de décroître et converge seulement vers un "pseudo-plateau". Puisque nous sommes principalement intéressés par la caractérisation du mélange chaotique induit par les cils, nous focaliserons notre attention sur les premiers cycles de battement.

La figure 6.5 (b) confirme que le mélange dans le mucus est très faible. Le nombre de mélange  $m/m_0$  est quasiment constant pendant les 60 cycles de battement. Les traceurs sont transportés comme un bloc solide et gardent leur motif de placement initial, comme cela est illustré sur la figure 6.4.

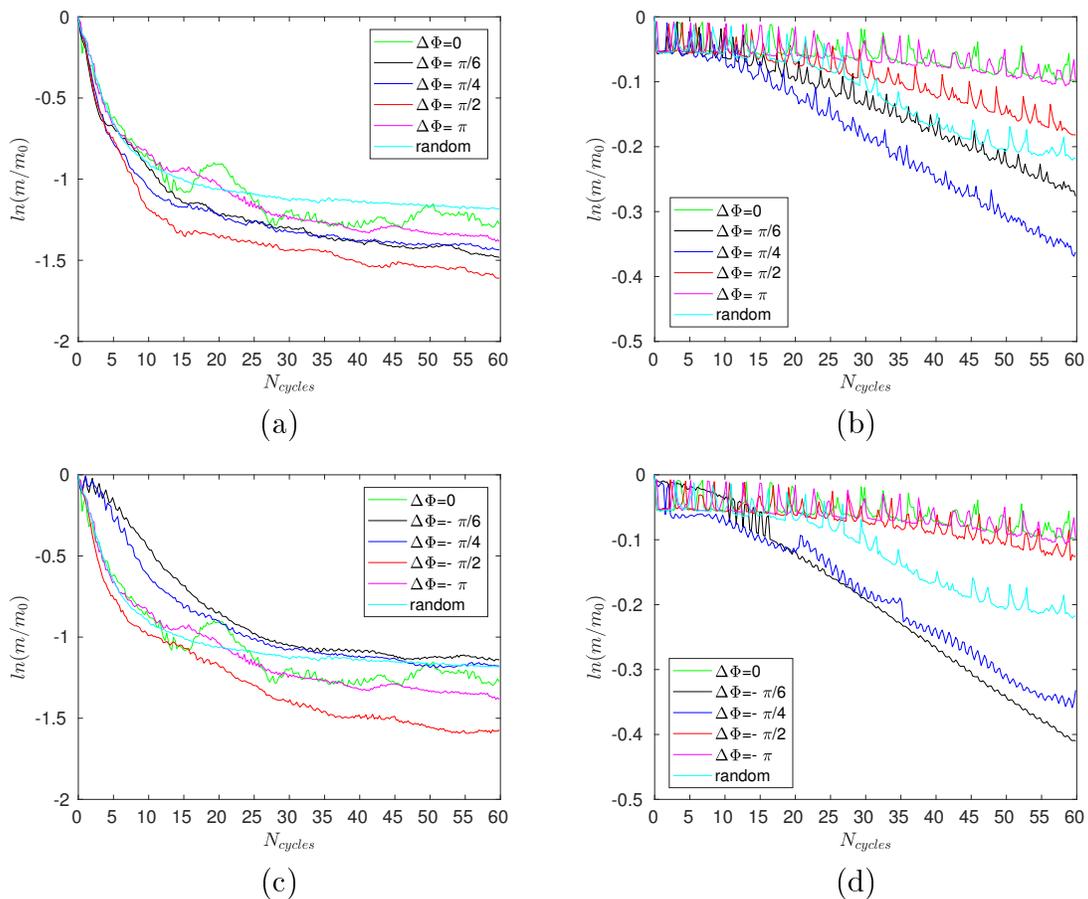


Figure 6.6 Logarithme du nombre de mélange,  $\ln(m/m_0)$ , en fonction du nombre de cycles de battement  $N_{\text{cycles}}$  pour  $\text{Re} = 5.10^{-2}$  et différents décalages de phase  $\Delta\Phi$  correspondant à des ondes antiplectiques pour (a) la région située dans la PCL (région 1); et (b) au-dessus de l'interface PCL-mucus (région 2). Les figures (c) et (d) sont similaires aux figures (a) et (b), mais pour des ondes métachronales symplectiques. Le ratio de viscosité est  $r_\nu = 10$ .

Sur la figure 6.6 (a), le logarithme du nombre de mélange adimensionné  $m/m_0$  est tracé pour la région 1. Le fait que  $m$  décroisse rapidement signifie que le mélange dans cette zone est fort : effectivement, seulement 4 cycles de battement sont nécessaires pour obtenir un état convergé du mélange. Pendant ces premiers cycles de battement, la décroissance de  $m$  dépend fortement de la valeur du décalage de phase  $\Delta\Phi$ . Les résultats concernant les ondes symplectiques ( $\Delta\Phi < 0$ ) sont identiques à ceux obtenus pour les ondes antiplectiques (figures 6.6 (a) et (c)). Sur les figures 6.6 (b) et (d), les mêmes quantités sont tracées pour la région 2. Il est possible d'observer l'importance du décalage de phase, certaines valeurs étant visiblement plus à même de mélanger les traceurs. Il est intéressant de noter que chaque courbe montrée sur les figures 6.6 (a) et (b) présente les signes d'un mélange de type chaotique. En d'autres termes, elles peuvent toutes être approximées par une fonction de la forme  $\ln(m/m_0) = -\beta N_{cycles}$ , où le paramètre extrait  $\beta$  représente un taux de mélange qui dépend de l'étirement local [234].

Ainsi, il est possible de comparer les capacités de mélange des ondes antiplectiques et symplectiques, comme cela est montré sur les figures 6.7 (a) et (b). Les taux de mélange  $\beta$  obtenus pour trois nombres de Reynolds différents ( $Re=10^{-1}$ ,  $Re=5.10^{-2}$ , and  $Re=2.10^{-2}$ ) sont tracés en fonction de  $\Delta\Phi$  pour les régions 1 et 2 respectivement (cf figure 6.7). Les courbes suivent la même tendance quelque soit la valeur du nombre de Reynolds testée. Dans la région 1, il existe un décalage de phase, compris entre  $-\pi/6$  et  $-\pi/4$ , qui induit un mélange très faible. Ceci est une conséquence directe du fait que pour de telles valeurs de  $\Delta\Phi$  l'interface PCL-mucus est poussée au-dessus du sommet des cils pendant leur phase de poussée, ce qui les empêche de pénétrer dans la couche de mucus. Ce déplacement particulier de l'interface PCL-mucus résulte en un écoulement plus faible à la fois dans la PCL et le mucus, et est étudié en détail au chapitre 7. Enfin, le cas synchrone induit pour sa part un mélange légèrement plus faible que les autres cas.

Sur la figure 6.7 (b) deux pics distincts peuvent être identifiés, un pour l'onde antiplectique avec  $\Delta\Phi \approx \pi/4$ , et le second pour l'onde symplectique avec  $\Delta\Phi \approx -\pi/4$ , indiquant que ces valeurs particulières du décalage de phase sont plus efficaces pour mélanger le mucus. Bien que la valeur de  $\Delta\Phi \approx -\pi/4$  induise un faible transport dans la PCL et le mucus, et un faible mélange dans la PCL, il est intéressant de noter qu'elle peut générer un mélange aussi fort que le cas  $\Delta\Phi \approx \pi/4$  au-dessus de l'interface PCL-mucus. Dans les deux cas ( $\Delta\Phi = \pm\pi/4$ ), cela peut être attribué au déplacement de l'interface qui est important pour ces valeurs de  $\Delta\Phi$  et qui, en conséquence, induit un plus fort mélange dans le mucus. Notez que de trop grandes valeurs du décalage de phase induisent un mélange similaire à celui créé par le cas des cils synchrones ( $\Delta\Phi = 0$ ). Il doit aussi être noté que l'échelle

des ordonnées de la figure 6.7 est bien plus petite (100 fois plus petite) que celle de la figure 6.7 (a). Pour chaque cas (a) et (b) de la figure 6.7, les lignes pointillées représentent les taux de mélange  $\beta$  obtenus pour des cils battant aléatoirement. Le taux de mélange obtenu pour de telles configurations peut varier en fonction des conditions initiales des cils, mais pas significativement, car ce taux de mélange a été obtenu en faisant une moyenne sur le battement aléatoire de 48 cils. Il est intéressant de voir que le battement aléatoire des cils produit un taux de mélange "moyen" : bien que ne produisant jamais le mélange le plus puissant, le mélange résultant est toujours relativement haut.

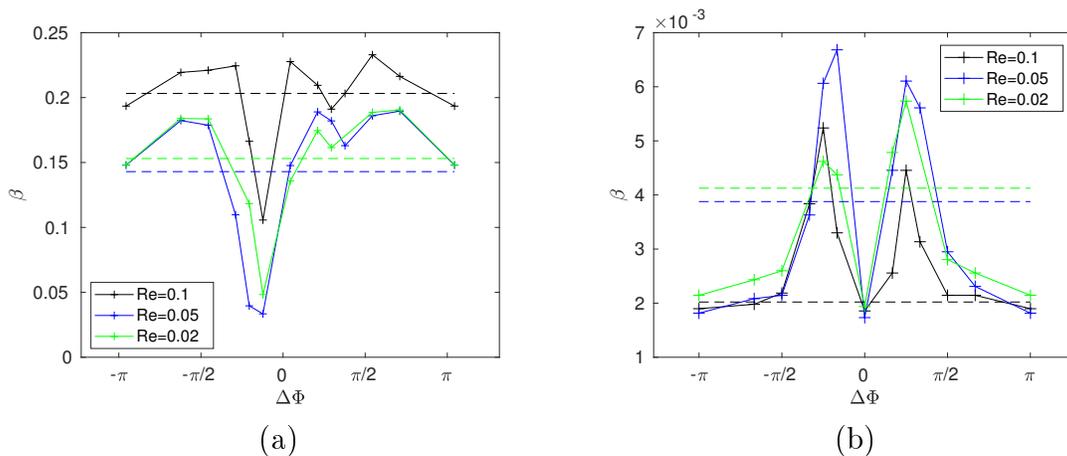


Figure 6.7 Taux de mélange  $\beta$  pour différents nombres de Reynolds ( $\text{Re}=2.10^{-2}$ ,  $5.10^{-2}$ , et  $10^{-1}$ ) en fonction du décalage de phase  $\Delta\Phi$  et un ratio de viscosité  $r_\nu = 10$ . (a) Taux de mélange obtenu dans la région 1 avec un ajustement sur les 4 premiers cycles de battement. (b) Taux de mélange obtenu dans la région 2 avec un ajustement sur les 60 cycles de battement. Les lignes pointillées représentent les valeurs des taux de mélange obtenus pour des cils battant aléatoirement. Notez que les échelles des ordonnées sont différentes pour (a) et (b) : les valeurs de  $\beta$  correspondant à la région 1 sont de l'ordre de  $10^2$  fois plus grandes que celles obtenues dans la région 2. La répétabilité du mouvement aléatoire a été testée, et des valeurs similaires de  $\beta$  ont été obtenues avec moins de 2% de différence.

La conclusion de cette partie est que le mélange provoqué par les ondes métachronales dans la région 1 est très similaire à celui produit par le mouvement synchrone des cils, à l'exception du cas particulier des ondes symplectiques ayant de très grandes longueurs d'ondes. Dans la région 2, des valeurs spécifiques du décalage de phase sont observées être plus efficaces pour mélanger la région PCL-mucus en comparaison des mouvements synchrones et aléatoires des cils. Enfin, dans la région 3, le mélange est faible et indépendant du décalage de phase  $\Delta\Phi$ .

## 6.4 Mélange local

Des drogues, telles que le propranolol (PPL) ou les  $\beta$ -adrenergic, agissent directement sur les cils en modifiant leur fréquence de battement [100]. D'autres, telles que les anticholinergics ou les corticosteroides, agissent directement sur la sécrétion de mucus [7]. Chacune de ces drogues a une cible spécifique et doit arriver sur la zone où elle sera le plus efficace. Par conséquence, il est important de comprendre dans le détail comment ces drogues seront mélangées. Cependant, de nombreuses questions restent sans réponse : Quel est l'endroit où les drogues sont le plus mélangées ? Quelle est exactement, dans la PCL, la région où le mélange est le plus violent ? Pour cela, la méthodologie introduite dans Cieplak *et al.* [38] est adoptée afin de mesurer précisément le mélange local, et ainsi gagner une vision détaillée de la façon dont les particules sont mélangées en fonction de leur position dans le mucus ou la PCL. Le principe de cette dernière est simple : on suivra l'évolution de la distance  $r$  entre des traceurs initialement situés à une distance infinitésimale  $r_0$  les uns des autres. Dans le cas particulier du mélange chaotique, un exposant de Lyapunov  $\gamma$  peut être extrait en utilisant la relation suivante :

$$\ln \left( \frac{r}{r_0} \right) = \gamma N_{cycles} \quad (6.2)$$

Cet exposant donne une indication sur la force du mélange. Cependant, un nombre raisonnablement élevé de mesures doit être effectué afin de s'affranchir du bruit inhérent à cette méthode. Pour cela, un motif cubique de  $(3 \times 3 \times 3)$  traceurs, référés plus tard comme étant les "parents", est utilisé. Ces parents sont initialement positionnés à une distance  $r_0 = 0.01$  lu les uns des autres. Pour chaque parent, 6 traceurs, référés plus tard comme étant les "enfants", sont régulièrement positionnés autour des parents selon les 3 directions de l'espace à une distance de 0.001 lu. Ainsi, 162 paires de traceurs sont donc considérées, et la distance moyenne  $r_{mean}$  les séparant de leurs parents est régulièrement calculée au cours de plusieurs cycles de battement.

Cinq positions typiques sont étudiées :

- La position A, située en  $(a/2, N_y/4, 0.45L)$ , où les traceurs sont au milieu de la PCL, et sur la trajectoire d'un cil.
- La position B, située en  $(a/2, N_y/4, L)$ , où les traceurs sont juste au dessus de l'interface PCL-mucus, et au dessus des cils.
- La position C, située en  $(a/2, N_y/4, 2L)$ , où les traceurs sont loin au dessus de l'interface PCL-mucus.

- La position D, située en  $(a/2, N_y/2, 0.45L)$ , où les traceurs sont au milieu de la PCL entre deux cils selon la direction  $y$ .
- La position E, située en  $(a/2, N_y/4, 0.1L)$ , où les traceurs sont juste au dessus de la surface épithéliale, et sur la trajectoire d'un cil.

Les distances moyennes  $r_{mean}$  pour les positions A, B, et C sont données sur les figures 6.8, 6.9 et 6.10. Notez que les résultats pour les positions D et E ne sont pas affichés, car ils sont très similaires à ceux obtenus pour la position A.

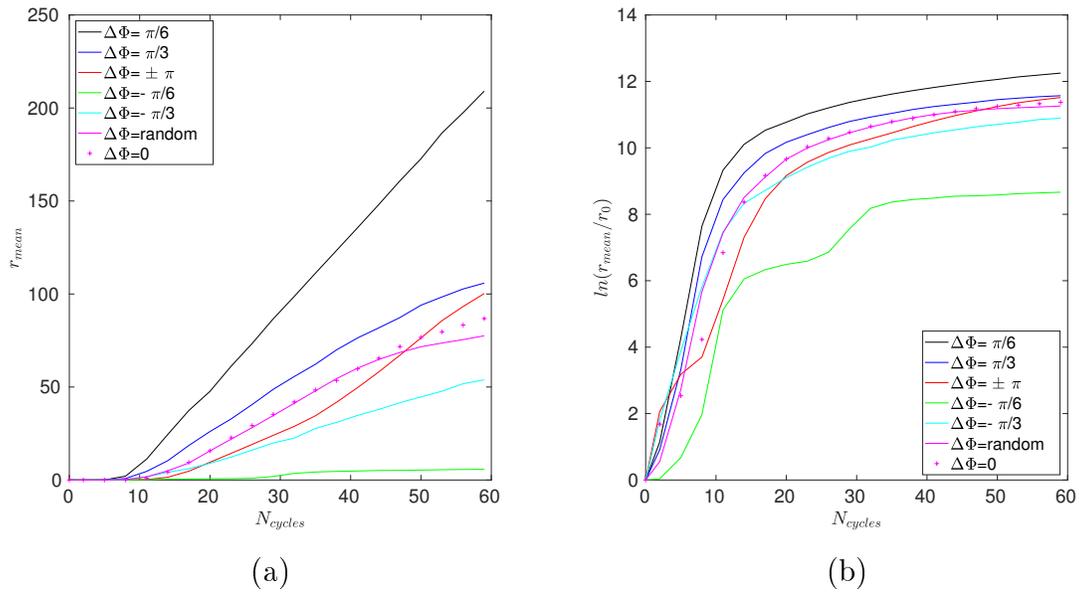


Figure 6.8 Résultats obtenus pour la position A et  $Re = 5 \cdot 10^{-2}$ , avec un ratio de viscosité  $r_\nu = 10$ . (a) Distance moyenne  $r_{mean}$  entre les parents et les enfants en fonction du nombre de cycles  $N_{cycles}$ . (b) Logarithme de la distance moyenne adimensionnée  $r_{mean}/r_0$  en fonction du nombre de cycles  $N_{cycles}$ .

Dans la figure 6.8 (a), on peut voir l'évolution de la distance moyenne  $r_{mean}$  en fonction du nombre de cycles de battement  $N_{cycles}$  pour plusieurs décalages de phase  $\Delta\Phi$ . Cela prend environ 10 cycles avant que la distance moyenne entre les parents et les enfants commencent à croître significativement. Il est possible de voir sur la figure 6.8 (b) que l'évolution de  $\ln(r_{mean}/r_0)$  est linéaire pendant les premiers cycles, indiquant par là un mélange chaotique. Des résultats similaires sont obtenus pour les positions C, D, et E (voir la figure 6.10 pour la position C). Ainsi, il est possible d'extraire des exposants de Lyapunov pour chacune de ces courbes en considérant leurs parties linéaires. Il est important de noter que, bien que les mesures indiquent un mélange chaotique seulement lors des premiers cycles de battement après le relâchement des traceurs dans l'écoulement,

le mélange est *toujours* chaotique (l'écoulement étant bien établi et périodique dans le temps).

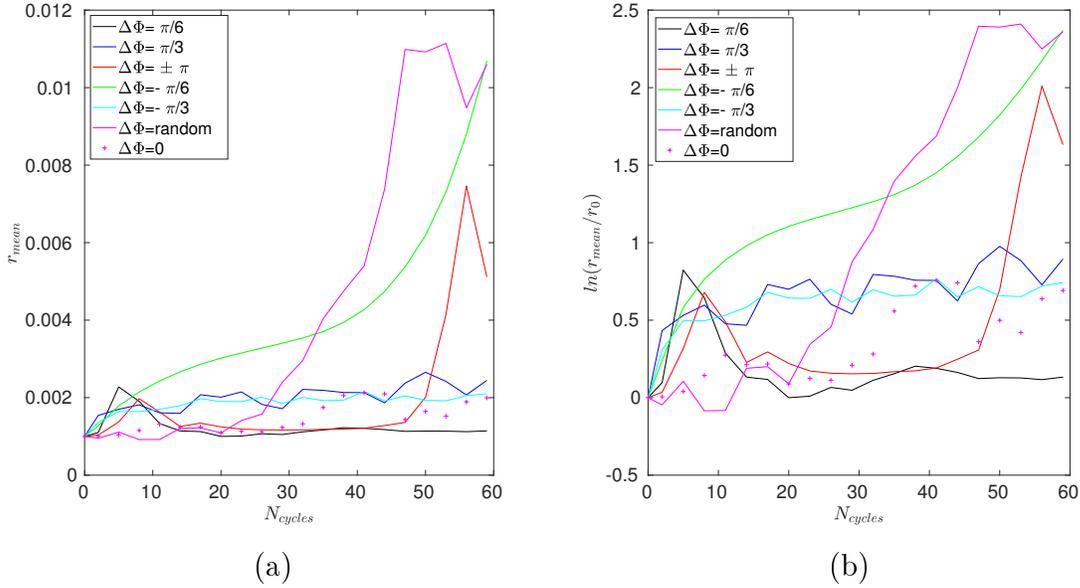


Figure 6.9 Résultats obtenus pour la position B et  $Re = 5.10^{-2}$ , avec un ratio de viscosité  $r_\nu = 10$ . (a) Distance moyenne  $r_{mean}$  entre les parents et les enfants en fonction du nombre de cycles  $N_{cycles}$ . (b) Logarithme de la distance moyenne adimensionnée  $r_{mean}/r_0$  en fonction du nombre de cycles  $N_{cycles}$ .

Pour la position B (voir les figures 6.9 (a) et (b)), les traceurs sont initialisés à  $1L$  (donc à  $0.1L$  au dessus de l'interface PCL-mucus), et aucun exposant de Lyapunov n'a pu être extrait pour cette position. Ceci est dû à la présence de l'interface sous ces derniers, qui les capture du fait de son mouvement ondulatoire. D'autres positions au dessus de la position B ont également été testées (résultats non montrés) : on observe que, à mesure que les traceurs sont de plus en plus éloignés de la position B (i.e. de plus en plus loin de l'interface PCL-mucus), des exposants de Lyapunov peuvent à nouveau être extraits, et amènent à des résultats similaires à ceux observés pour la position C. Notre hypothèse est que le mélange est atténué près de l'interface puisque la direction de l'écoulement suit le mouvement de l'interface. Ainsi, il y a principalement un cisaillement vertical dans cette région et la distance entre particules situées à la même altitude reste identique : seule la distance verticale mesurée entre différentes particules évolue.

La figure 6.11 montre les exposants de Lyapunov  $\gamma$  obtenus pour les positions A, C, D, et E. Les plus hautes valeurs de  $\gamma$  sont obtenues pour les traceurs situés en position A, et qui sont sur la trajectoire d'un cil à une altitude de  $0.45L$ . Les valeurs de  $\gamma$  correspondant à la position E sont plus faibles, ce qui est logique puisque ces traceurs, bien que sur la

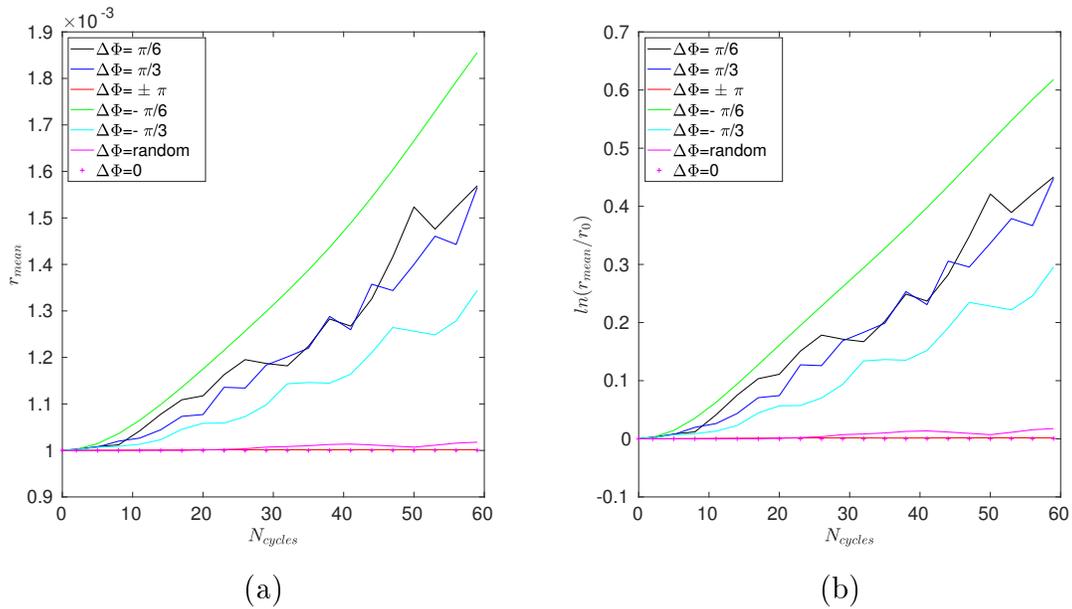


Figure 6.10 Résultats obtenus pour la position C et  $Re = 5.10^{-2}$ , avec un ratio de viscosité  $r_\nu = 10$ . (a) Distance moyenne  $r_{mean}$  entre les parents et les enfants en fonction du nombre de cycles  $N_{cycles}$ . (b) Logarithme de la distance moyenne adimensionnée  $r_{mean}/r_0$  en fonction du nombre de cycles  $N_{cycles}$ .

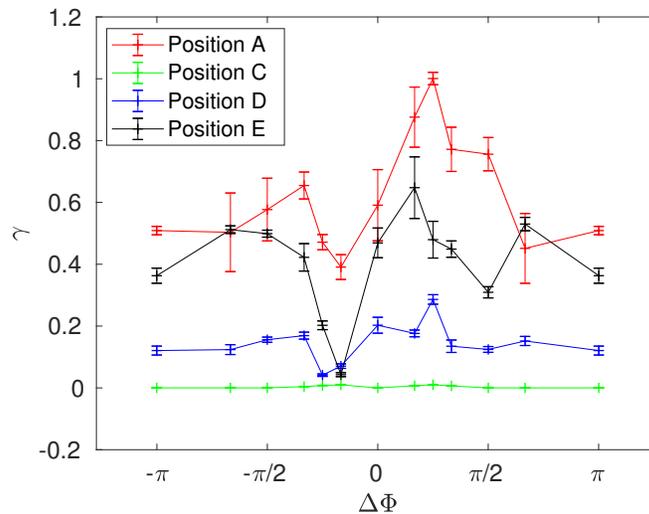


Figure 6.11 Exposant de Lyapunov  $\gamma$  en fonction du décalage de phase  $\Delta\Phi$  pour  $Re = 5.10^{-2}$  et  $r_\nu = 10$  aux positions A, C, D et E.

trajectoire d'un cil, sont bien plus proches de la surface épithéliale. En conséquent, puisque la vitesse des cils près de leur base est plus faible, le mélange est lui aussi plus faible. Il est intéressant de voir que les traceurs en position D, et qui se situent au milieu de la PCL mais entre deux cils selon la direction  $y$ , donnent des valeurs de  $\gamma$  plus faibles que ceux de

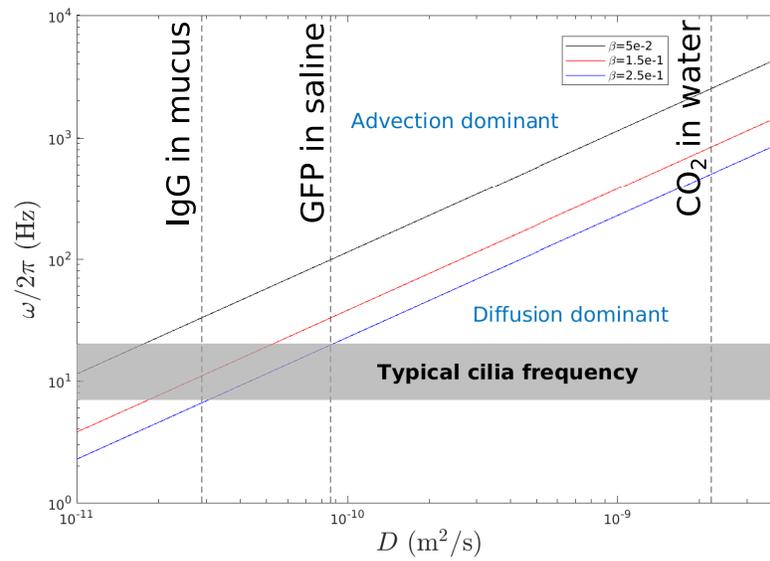
la position E. Cela indique que le mélange dans les régions qui ne sont pas directement sur la trajectoire d'un cil est bien plus faible. De fait, cela prend également plus de temps pour la distance de séparation entre les parents et les enfants pour augmenter : environ 25 cycles pour les traceurs en position D contre seulement 10 cycles pour les traceurs en position A. Enfin, loin au dessus de l'interface PCL-mucus, les valeurs de  $\gamma$  obtenues sont très faibles : le mélange est quasiment nul. La tendance des courbes pour la position E est la même que pour les positions A, C, et D. Notons ici que le mélange total est dû à l'action combinée du mélange par advection chaotique et par étirement. Tandis que la plus grande contribution pour les valeurs obtenues des exposants de Lyapunov vient de leurs positions initiales (A, B, C, D, ou E), l'allure des courbes sur la figure 6.11 est due à l'action combinée de ces deux phénomènes. Il est cependant raisonnable de penser que les régions où l'étirement est le plus grand sont aussi les régions où le mélange chaotique est le plus puissant. Ainsi, les exposants de Lyapunov extraits sont adaptés pour une mesure qualitative du mélange à mesure que  $\Delta\Phi$  varie. Plus de détails sur la topologie de l'écoulement en fonction des différents décalages de phase ont été donnés au chapitre 5.

## 6.5 Temps caractéristiques advectif et diffusif

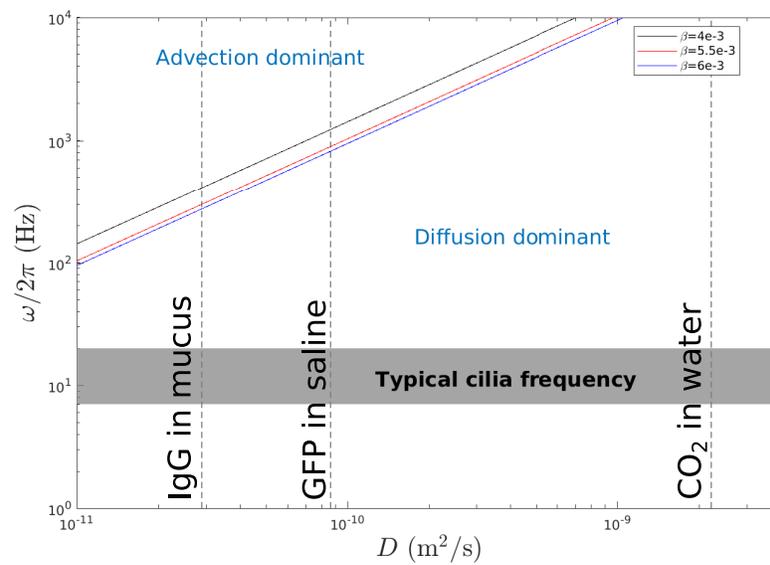
Le but de cette partie est de comparer les échelles de temps associées au mélange par advection chaotique à celles associées au mélange par diffusion moléculaire dans la PCL et le mucus. Pour cela, nous suivons la méthodologie décrite dans Ding *et al.* [47], et qui est rappelée ici. Notons que la différence principale avec le travail de Ding *et al.* [47], qui utilisent la méthode des stokeslets régularisés, est l'utilisation de deux couches fluides (mucus et PCL) à la place d'une seule, ce qui nous permet d'étudier le comportement du mélange dans la PCL et le mucus. Tout d'abord, tout comme en section 6.3, nous considérons des particules de couleurs différentes initialement positionnées à une distance  $s_0$  les unes des autres à  $t = t_0$ . A  $t > t_0$ , la distance entre ces deux populations de traceurs a décri d'un ratio  $\epsilon$ , où  $0 < \epsilon < 1$ . En ne prenant en compte que l'advection fluide, cela prend  $N$  cycles pour que la distance de séparation entre les particules devienne  $s_N = (1 - \epsilon)s_0$ . La définition de  $s_N$  est ainsi équivalente à celle du nombre de mélange  $m$  introduit en section 6.3. Si le mélange est chaotique, i.e. si la distance de séparation décroît exponentiellement, il vient que :  $s_N^2 = s_0^2 \exp^{-\beta N}$ . Ainsi, l'échelle de temps associée au mélange par advection fluide est :

$$t_{mixing}^\epsilon = T_{osc} * N = \frac{2\pi N}{\omega} = -\frac{4\pi \log(1 - \epsilon)}{\beta\omega} \quad (6.3)$$

où  $\omega$  est la fréquence de battement des cils.



(a)



(b)

Figure 6.12 Fréquence de battement des cils  $\omega/2\pi$  en fonction du coefficient de diffusion moléculaire  $D$ . Les lignes montrent la frontière où les échelles de temps dues au mélange par diffusion moléculaire et par advection fluide sont égales. (a) Résultats obtenus pour la région 1 (PCL) pour des taux de mélange typiques  $\beta = 0.05, 0.15$  and  $0.25$ . La région grisée représente la région correspondant aux fréquences de battement typiques des cils. Les lignes pointillées indiquent les coefficients de diffusion pour l'IgG des humains dans le mucus [186], la GFP (Green Fluorescent Protein) dans l'eau saline [210], et le  $\text{CO}_2$  dans l'eau [64]. Le diagramme de phase obtenu est similaire à celui obtenu par Ding *et al.* [47]. (b) Résultats obtenus pour la région 2 (au dessus de l'interface PCL-mucus) pour des taux de mélange représentatifs  $\beta = 4.10^{-3}, 5.10^{-3}$  et  $6.10^{-3}$ . Le ratio de viscosité est  $r_\nu = 10$ .

Du point de vue de la diffusion moléculaire, les particules se déplaçant sur une distance  $\epsilon s_0$  par diffusion moléculaire avec un coefficient de diffusion  $D$  dont l'échelle de temps caractéristique suivante :

$$t_{diffusion} = \frac{(\epsilon s_0)^2}{D} \quad (6.4)$$

En considérant ces deux échelles de temps comme étant égales, on obtient :

$$\omega = \frac{4\pi \log(1 - \epsilon)}{(\epsilon s_0)^2 \beta} D \quad (6.5)$$

Ainsi, pour des  $\epsilon$ ,  $s_0$  et  $\beta$  donnés, l'équation (6.5) donne une relation linéaire entre  $\omega$  et  $D$ , ce qui permet de comparer dans l'espace des paramètres  $(D, \omega)$  les régions où le mélange est dominé par advection fluide et les régions où il est dominé par diffusion moléculaire. Afin de comparer nos résultats à ceux de Ding *et al.* [47], les mêmes valeurs de  $\epsilon = 0.9$  et  $s_0 = L = 10 \mu\text{m}$  sont utilisées.

Les figures 6.12 (a) et (b) montrent les résultats obtenus pour la PCL (région 1) et pour le mucus (région 2) respectivement. On peut voir sur la figure 6.12 (a) qu'il existe une région, compatible avec les fréquences de battement typiques des cils, où le mélange par advection fluide est dominant. Ceci est en accord avec les résultats de Ding *et al.* [47] qui ont obtenu des taux de mélange similaires dans une configuration monophasique. Notons que dans Ding *et al.* [47], du fait que seulement une phase fluide a été modélisée, seules deux populations de traceurs ont été considérées, et ces dernières remplissaient l'intégralité du domaine de calcul. Dans Ding *et al.* [47], aucune distinction n'est faite entre les régions de mélange fort (autour des cils) et les régions de mélange faible (loin des cils).

Au contraire, la figure 6.12 (b) montre qu'au dessus de l'interface PCL-mucus, le mélange est dominé par la diffusion moléculaire. En conséquent, cela nous indique que les drogues déposées sur la couche de mucus peuvent atteindre la PCL seulement par diffusion moléculaire. Ceci peut être confirmé par un simple calcul : selon Morgan *et al.* [156], la vitesse du mucus est d'environ  $V_{mucus} = 1.72 \cdot 10^{-4} \text{ m.s}^{-1}$ . En supposant qu'il n'y a aucune bifurcation dans le système respiratoire, de telle sorte que le mucus est transporté dans la même direction sur une distance totale d'environ 20 cm, et supposant que sa vitesse  $V_{mucus}$  reste constante, on obtient qu'il faut environ 20h pour que le mucus soit expectoré. Ce temps est à comparer avec le temps mis par les particules pour rejoindre la PCL par diffusion moléculaire : en supposant que le mucus a une épaisseur  $L_{mucus} = 30 \mu\text{m}$ , le temps mis par une particule pour diffuser sur cette distance peut être approximé en utilisant l'équation (6.4) :  $t \approx (\epsilon s_0)^2 / D = L_{mucus}^2 / D$ . En utilisant un coefficient de diffusion  $D = 2.9 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ , correspondant à l'immunoglobuline humaine G (IgG) dans le mucus

[186], on obtient une valeur de 31 s pour que l'IgG atteigne l'interface PCL-mucus. Ces résultats montrent que les drogues injectées par sprays nasaux et déposées sur le mucus peuvent toujours atteindre la PCL par diffusion moléculaire. A ce point, l'advection chaotique augmentera le mélange et transportera les drogues près de l'épithélium. Cependant, les drogues composées de grosses molécules auront des coefficients de diffusion plus faibles, et peuvent ne pas atteindre la PCL à temps (par exemple, pour une valeur de coefficient de diffusion de l'ordre de  $10^{-14}$ , cela prendra environ 25h pour rejoindre la PCL).

Cependant, il faut tempérer ces conclusions car elles résultent de nombreuses hypothèses qui limitent la généralité du modèle simplifié de MCC utilisé ici. D'autres phénomènes, tels que les réactions chimiques, l'osmose, ou des propriétés inhabituelles du mucus dues à des maladies respiratoires peuvent se produire et doivent être pris en compte pour comprendre plus en détails l'équilibre entre mélange par advection fluide et par diffusion moléculaire.

## 6.6 Conclusion

Le mélange induit par des cils a été étudié dans le contexte de la clairance mucociliaire, dans trois régions distinctes. Les résultats montrent que le mélange est chaotique dans la PCL et au dessus de l'interface PCL-mucus. Le mélange le plus puissant est obtenu dans la PCL où seulement quelques cycles de battement sont requis pour atteindre un état convergé du mélange. Au contraire, loin au dessus de l'interface PCL-mucus, le mélange est presque nul. Le calcul des exposants de Lyapunov pour des positions spécifiques dans le domaine a montré que le mélange est le plus fort lorsqu'un cil passe dans la région où a lieu la mesure, et tout particulièrement près du sommet des cils du fait de leur mouvement en "fouet". Au contraire, entre deux cils selon la direction  $y$ , le mélange prend plus de temps et est plus faible. A l'interface PCL-mucus, les particules sont piégées et en conséquent suivent le mouvement ondulant de l'interface. Deux échelles de temps ont pu être définies, l'une associée au mélange par advection fluide, et l'autre par mélange diffusif. Les résultats montrent que dans le mucus, le mélange est toujours dominé par la diffusion. Des régions dans le diagramme de phase ( $\omega - D$ ) où le mélange est dominé par l'advection du fluide, existent cependant. Ces résultats montrent que les drogues sur la couche de mucus peuvent seulement atteindre la PCL par diffusion moléculaire. Dans notre modèle, le caractère en couches de la clairance mucociliaire permet un mélange chaotique très fort dans la PCL en piégeant les particules à l'intérieur grâce à la présence de la couche de mucus au dessus. Notons toutefois que ceci diffère de la configuration réelle où des transferts de matière de la PCL vers le mucus (débris d'ADN, cellules mortes, etc.) sont observés. Notons que nous ne prenons pas non plus en compte le transfert d'eau ni le phénomène de déshydratation

---

qui amènent la PCL à se transformer en mucus, permettant ainsi à des particules piégées dans la PCL de se retrouver dans le mucus. Enfin, loin au dessus de l'interface PCL-mucus, le mélange est aussi chaotique, mais à un taux bien plus faible, ce qui permet au mucus d'être transporté uniformément.

# CHAPITRE 7

## Étude du déplacement de l'interface PCL-mucus

### Sommaire du chapitre

---

7.1	Géométrie considérée . . . . .	137
7.2	Identification du mécanisme physique . . . . .	139
7.3	Principaux paramètres agissant sur le déplacement de l'interface . . . . .	142
7.4	Compétition entre les effets de lubrification et d'aspiration – soufflage . . . . .	147
7.5	Influence de l'orientation du plan de battement sur le mécanisme d'aspiration – soufflage de l'interface PCL-mucus . . . . .	155
7.6	Conclusion . . . . .	158

---

Les ondes métachronales ont fait l'objet de travaux de recherche à la fois théoriques [12, 24, 25, 47, 55, 66, 78, 109, 112, 154, 158, 227] et expérimentaux [20, 137, 165, 187, 214, 228]. Comme mentionné au chapitre §5, différents auteurs [12, 24, 25, 47, 66, 78, 109, 227] ont montré que les ondes antiplectiques sont plus efficaces que les ondes symplectiques pour transporter les fluides, mais le mécanisme physique responsable de cette meilleure efficacité reste à identifier. À notre connaissance, seuls Khaderi *et al.* [109] ont proposé une explication basée sur l'organisation des vortex, mais dans un environnement monophasique. En conséquence, leur modèle ne pouvait pas capturer l'intégralité des mécanismes physiques associés aux ondes métachronales se propageant dans le contexte de la clairance mucociliaire. L'objectif de ce chapitre est de mettre en évidence le mécanisme physique responsable de la meilleure efficacité des ondes antiplectiques dans un environnement diphasique, basé sur un phénomène d'aspiration – soufflage de l'interface PCL-mucus et dépendant de la métachronie. Additionnellement, l'étude du mouvement de l'interface PCL-mucus montre que différents systèmes de vortex peuvent être créés pour les ondes antiplectiques et symplectiques.

### 7.1 Géométrie considérée

Le domaine de calcul considéré est une boîte rectangulaire de taille ( $N_x = 385$  lu,  $7 \leq N_y \leq 37$  lu,  $N_z = 54$  lu) dont les points sont régulièrement répartis selon les trois directions de

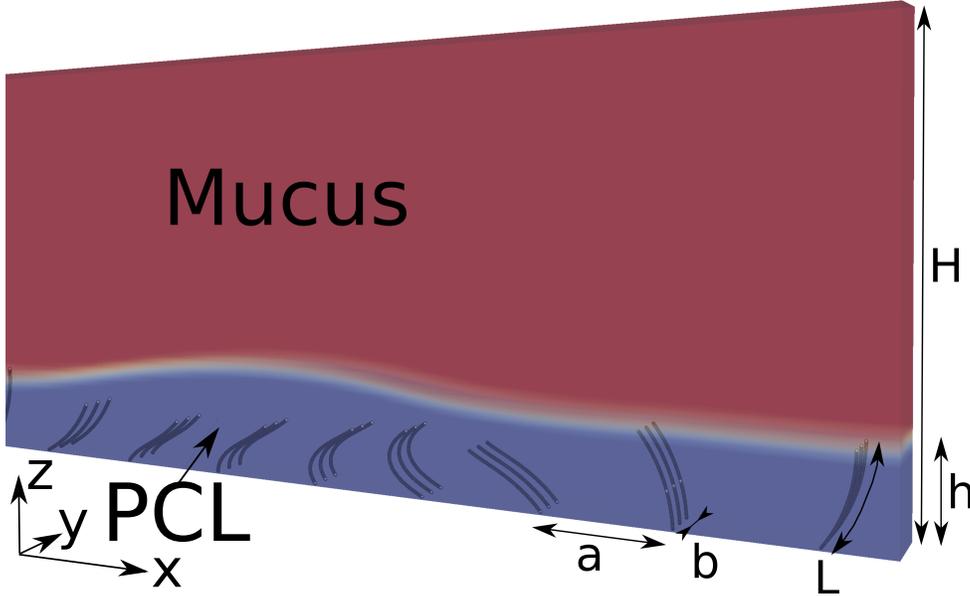


Figure 7.1 Vue schématique du domaine. La PCL est en bleu, et le mucus en rouge.

l'espace, comme cela est visible sur la figure 7.1. La longueur des cils est fixée à  $11 \text{ lu}$ . L'espacement entre deux cils est  $a = 1.44L$  dans la direction  $x$ , et varie entre  $b = 0.18L$  et  $b = 3.73L$  dans la direction  $y$ . Du fait de l'espacement inter-cils  $a$  choisi, aucune collision entre cils n'a lieu. La hauteur de PCL  $h_{PCL}$  varie entre  $0.68L$  et  $1.64L$ . La longueur d'onde de l'onde métachronale imposée est  $\lambda = 34.9L$  pour les deux décalages de phase  $\Delta\Phi = \pm\pi/12$ , et  $\lambda = 11.6L$  pour les deux décalages de phase  $\Delta\Phi = \pm\pi/4$ . La viscosité du mucus est  $\nu_{mucus} = 10^{-3} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ , et le rapport de viscosité  $r_\nu$  entre le mucus et la PCL est fixé à  $r_\nu = 10$ , sauf explicitement mentionné. Les résultats présentés dans ce chapitre ont été obtenus pour  $Re = 10^{-2}$ , et donc l'influence des effets inertiels est négligeable.

Afin de quantifier l'écoulement produit par les différentes métachronies, la vitesse moyenne  $U^{av}$  à l'intérieur du domaine lors d'un cycle de battement est calculée. Son expression (en lu par pas de temps) donne :

$$U^{av} = \frac{1}{N_x N_y N_z T_{osc}} \int_0^{T_{osc}} \sum_{i,j,k} U_{i,j,k}(t) dt \quad (7.1)$$

La vitesse moyenne normalisée  $U^*$  est ensuite introduite et correspond à la vitesse moyenne  $U^{av}$  divisée par la vitesse théorique maximale  $U_{max}^{av} = 8.0 \times 10^{-3}$  atteinte par la pointe des cils :  $U^* = U^{av} / U_{max}^{av}$ .

Rappelons qu’avec le présent modèle, une condition de glissement libre est utilisée pour modéliser l’interface air-mucus, et que donc une vitesse fluide horizontale est imposée. Cette hypothèse a été vérifiée en simulant une configuration triphasique (PCL-mucus-air) avec un très grand rapport de viscosité entre le mucus et l’air ( $\nu_{mucus}/\nu_{air} = 300$ ), et cela n’affecte pas les résultats présentés ici (voir figures 3.2 (a) et (b) en §3.3.1).

## 7.2 Identification du mécanisme physique

Les motifs d’écoulements générés par les trois types de métachronie sont tout d’abord considérés pour une valeur  $h/L = 0.91$  communément donnée dans la littérature pour l’épaisseur de PCL [148]. La figure 7.2(a) montre un instantané des cils lors de la phase de poussée pour le cas synchrone (i.e.  $\Delta\Phi = 0$ ). Pour cette synchronisation particulière, l’interface PCL-mucus reste plate pendant l’intégralité du cycle de battement. Lorsque les cils effectuent leur phase de poussée, un puissant écoulement est créé dans la PCL, tandis qu’un fort contre-écoulement est généré lors de la phase de récupération, ce qui induit en moyenne un faible écoulement dans le mucus (Fig. 7.2(a)). La figure 7.2(b) présente l’écoulement généré par une onde antiplectique avec  $\Delta\Phi = \pi/4$ , et la figure 7.2(c) l’écoulement produit par une onde symplectique avec  $\Delta\Phi = -\pi/4$ . Dans les figures 7.2(b) et 7.2(c), les cils 1 à 4 sont dans leur phase de poussée, et les cils 5 à 8 dans leur phase de récupération. Contrairement à l’écoulement généré par le cas synchrone, qui est parallèle à la direction  $x$ , l’écoulement est bien plus complexe en présence de métachronie. De plus, il est possible de voir en observant les vecteurs vitesses, que l’onde antiplectique génère un écoulement dans le mucus bien plus important que le cas synchrone ; et que l’onde symplectique est inefficace à transporter le mucus à cause de la présence de cellules de recirculation. Pour aller plus loin, les vitesses fluides moyennes normalisées  $U^*$  produites par les trois types de mouvement sont comparées. L’onde symplectique, le mouvement synchrone, et l’onde antiplectique produisent respectivement une vitesse moyenne normalisée  $U^*$  de  $-4.5 \times 10^{-2}$ ,  $2.3 \times 10^{-1}$ , et  $4.8 \times 10^{-1}$ . L’efficacité de l’onde antiplectique est évidente : celle-ci produit un écoulement approximativement deux fois plus important que le cas synchrone, tandis que l’onde symplectique produit un faible contre-écoulement. Il est alors légitime de se demander quelle est la différence fondamentale entre ces types de mouvement pour induire une telle différence dans leur capacité à transporter les fluides. C’est cette question, qui a été abordée par de nombreux auteurs sans réponse claire [12, 24, 25, 47, 66, 78, 109, 227], qui est ici résolue.

La meilleure efficacité des ondes antiplectiques à transporter le mucus peut être expliquée par les interactions hydrodynamiques entre cils voisins, qui prend la forme d’un mécanisme

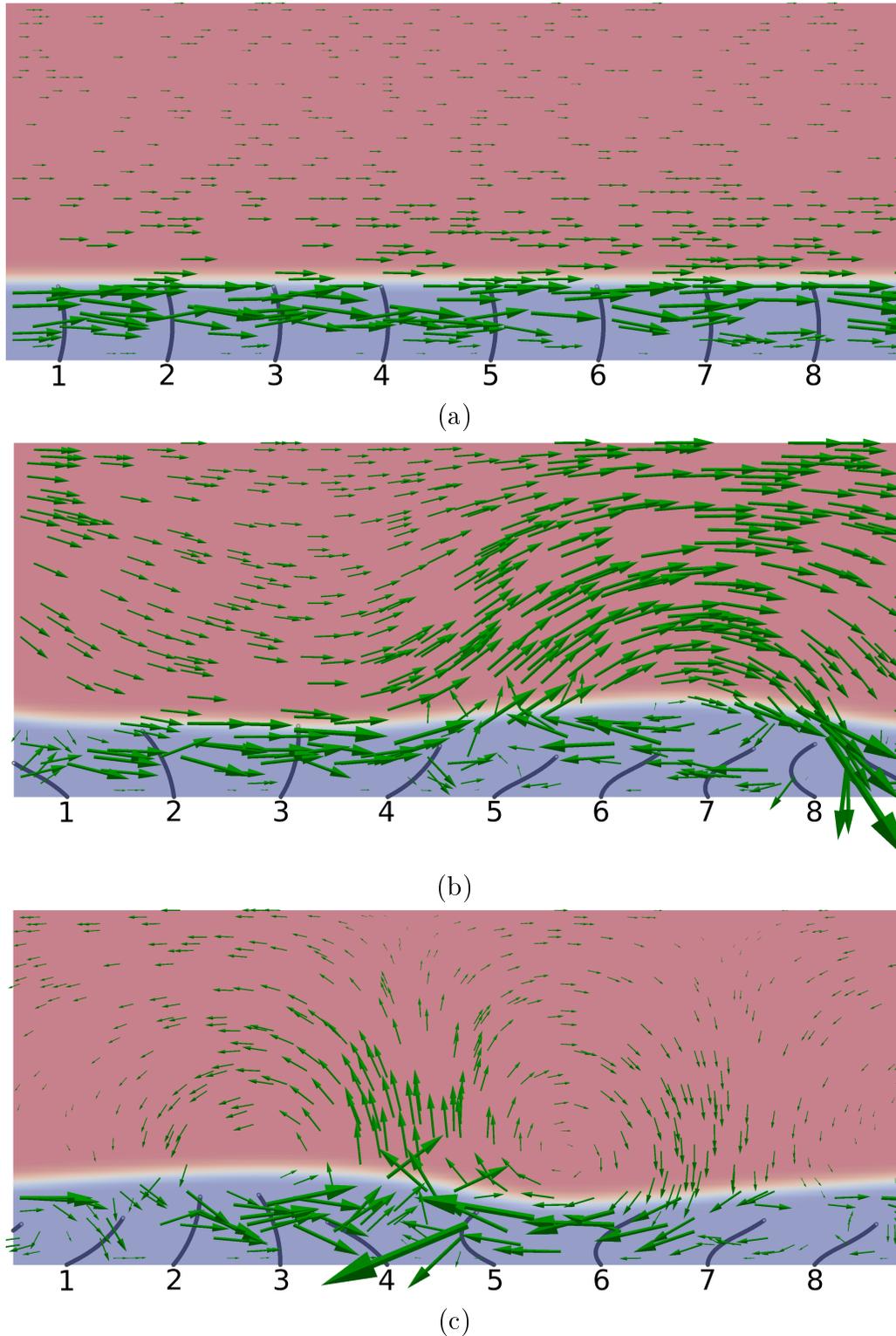


Figure 7.2 Résultats obtenus pour  $r_\nu = 10$ ,  $a/L = 1.44$ ,  $b/L = 0.18$  et  $h/L = 0.91$  pour (a) une onde synchrone ( $\Delta\Phi = 0$ ); (b) une onde antiplectique avec  $\Delta\Phi = \pi/4$ ; et (c) une onde symplectique avec  $\Delta\Phi = -\pi/4$ . Les vecteurs indiquent la direction de propagation de l'écoulement, et la même échelle est utilisée pour chaque cas.

d'aspiration – soufflage au niveau de l'interface PCL-mucus. En effet, pour les ondes antiplectiques (Fig. 7.2(b)), les cils 1–4 sont éloignés les uns des autres lors de la phase de poussée. En conséquence, un effet d'aspiration se produit sur l'interface qui est poussée vers le bas, ce qui permet aux cils de pénétrer plus profondément dans le mucus. Au contraire, lors de la phase de récupération, les cils 5–8 sont groupés, et repoussent ainsi l'interface au-dessus d'eux. Cela a pour conséquence que leurs pointes ne pénètrent pas dans le mucus, et aucun inversement de l'écoulement n'a lieu dans le mucus.

Pour l'onde symplectique, l'opposé se produit (Fig. 7.2(c)). Les cils 5–8 sont éloignés les uns des autres lors de la phase de récupération, ce qui fait que l'effet d'aspiration se produit, et les cils pénètrent dans le mucus. Ils créent alors un contre-écoulement plus important. Lors de la phase de poussée, les cils 1–4 sont regroupés, et l'interface est maintenant déplacée au-dessus du sommet des cils, de telle sorte qu'ils ne pénètrent pas dans le mucus lors de la phase de poussée, ce qui minimise leur effort de poussée. De plus, comme cela est montré sur les figures 7.2(b) et (c), des systèmes de vortex différents sont créés pour les deux types de métachronie. Ils sont présentés dans cette thèse, afin que cela puisse mener à une vérification expérimentale du présent mécanisme, à l'aide des dernières méthodes optiques développées par exemple [209]. Pour l'onde antiplectique, seul un vortex est créé au niveau des cils en phase de récupération (voir les cils 5–8 sur la figure 7.2(b)). Ceci est la conséquence directe du fait que les cils en phase de récupération ne pénètrent pas le mucus : le contre-écoulement reste dans la PCL (de viscosité plus faible). Au contraire, l'onde symplectique génère un système de deux vortex voisins dans le mucus (Fig. 7.2(c)). L'un de ces vortex tourne dans le sens horaire (au-dessus des cils 5–6) et l'autre tourne dans le sens anti-horaire (au-dessus des cils 2–3) : ceci est dû au fait que les cils en phase de récupération génèrent un fort contre-écoulement qui annule celui produit par les cils en phase de poussée. Les lignes de courant pour chacun des trois cas sont tracées sur la figure 7.3 afin d'illustrer clairement la présence des cellules de recirculation. Notons ici que l'écoulement global, que l'on peut observer sur les figures 7.2(b) et (c), est en fait la superposition de deux écoulements : un système de deux vortex, créé par le phénomène d'aspiration – soufflage des cils, et un écoulement horizontal dans le mucus, conséquence du mouvement global des cils. Dans le cas de la figure 7.2(b), l'écoulement horizontal est très fort et "masque" le système de vortex créé par l'aspiration – soufflage de l'interface.

Ce nouveau mécanisme, identifié ici, explique pourquoi les ondes antiplectiques sont plus efficaces à transporter les fluides. Il est utile de mentionner que la présence de vortex dans nos simulations est en accord avec les observations expérimentales de Supatto *et al.*

---

[209], qui ont observé, chez un embryon de zébrafish, une transition entre un écoulement directionnel et rotationnel dans la région proche de la pointe des cils.

### 7.3 Principaux paramètres agissant sur le déplacement de l'interface

L'espacement inter-cils est le paramètre clé dans l'efficacité de cet effet d'aspiration – soufflage. Aussi, l'évolution de  $b/L$  est dissociée de celle de  $a/L$  (gardant  $a/L = 1.44$  afin de prévenir les collisions entre cils), afin de souligner le mécanisme fondamental. Cette configuration est pertinente lorsqu'un manque de cils est observé, comme cela est par exemple le cas pour l'asthme sévère, ou bien la mucoviscidose [16, 129, 217].

La figure 7.4 montre l'influence de l'espacement inter-cils  $b/L$  dans la direction perpendiculaire à l'écoulement sur la vitesse fluide  $U^*$ . Les ondes symplectiques et antiplectiques montrent des comportements différents : pour l'onde antiplectique,  $U^*$  croît à mesure que l'espacement inter-cils  $b/L$  diminue, tandis que pour l'onde symplectique,  $U^{av}$  atteint une valeur maximale autour de  $b/L \approx 1$ . En outre,  $U^*$  peut même devenir négatif (i.e. une inversion de l'écoulement se produit) pour les plus petites valeurs de  $b/L$  testées (voir  $b/L = 0.18$  pour  $\Delta\Phi = -\pi/4$  sur la figure 7.4). Pour chaque valeur de  $b/L$ , l'onde symplectique génère une plus faible vitesse moyenne que le cas synchrone ; et le cas synchrone une vitesse moyenne plus faible que l'onde antiplectique.

Enfin, il est important de remarquer sur la figure 7.4 que pour  $b/L > 1$ , toutes les synchronisations tendent à converger vers un plateau. En effet, à mesure que  $b/L$  croît, le mécanisme d'aspiration – soufflage devient de moins en moins efficace puisque le fluide peut alors s'écouler latéralement entre les cils plutôt que de se déplacer en haut ou en bas. En conséquence, l'interface reste plate, permettant aux cils de chaque type de synchronisation d'entrer dans le mucus de façon similaire. Ainsi, pour  $b/L > 1$ , la faible différence entre l'écoulement généré par l'onde antiplectique et celui produit par l'onde symplectique ne peut provenir que des forces exercées par les cils lors des phases de poussée et de récupération, et puisque les vitesses obtenues sont presque identiques, cela montre que la différence d'efficacité entre les ondes antiplectiques et symplectiques ne vient pas des forces exercées, mais plutôt du mécanisme d'aspiration – soufflage identifié ici. Il est aussi possible d'observer que l'allure du cas synchrone est similaire à celle de l'onde antiplectique. L'interface PCL-mucus restant toujours plate lorsque les cils battent en parfaite synchronie, l'augmentation de  $U^*$  pour les faibles  $b/L$  est due à l'augmentation de la densité de cils qui se produit inévitablement lorsque l'on diminue  $b/L$ . Aussi, pour comparer seulement

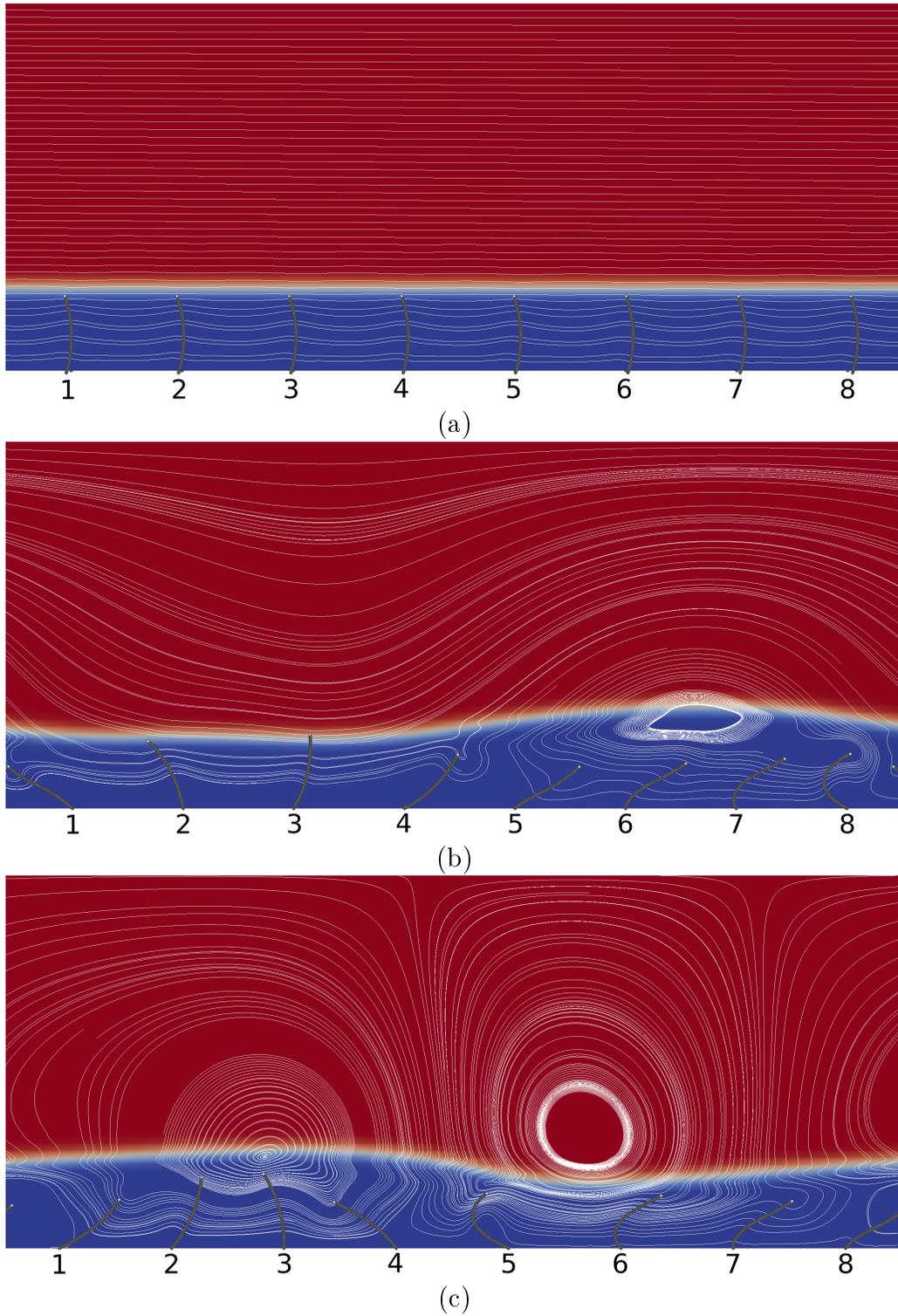


Figure 7.3 Lignes de courant obtenues pour  $r_\nu = 10$ ,  $a/L = 1.44$ ,  $b/L = 0.18$  et  $h/L = 0.91$  pour (a) une onde synchrone ( $\Delta\Phi = 0$ ); (b) une onde antiplectique avec  $\Delta\Phi = \pi/4$ ; et (c) une onde symplectique avec  $\Delta\Phi = -\pi/4$ . Les lignes de courants de l'écoulement sont tracées dans chaque cas pour un plan vertical sur la trajectoire de battement des cils.

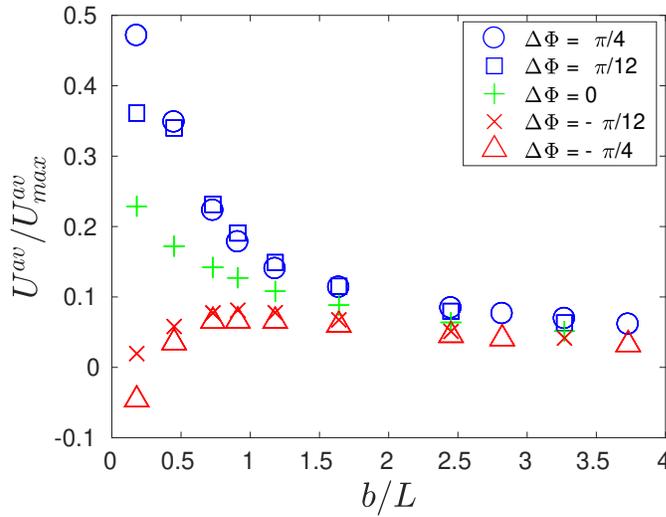


Figure 7.4 Vitesse moyenne normalisée  $U^* = U^{av}/U_{max}^{av}$  en fonction de l'espacement inter-cils  $b/L$  dans la direction  $y$  pour différents décalages de phase  $\Delta\Phi$ . La valeur de  $r_\nu$  vaut 10, l'épaisseur de PCL est  $h/L = 0.91$ , et l'espacement  $a/L$  vaut 1.44.

l'effet de l'aspiration – soufflage de l'interface sur l'écoulement généré pour une métachronie donnée, il est nécessaire de regarder le gain (ou la perte) en terme de vitesse fluide  $U^*$  par rapport au cas synchrone avec le même espacement inter-cils  $b/L$ . Par exemple, pour  $b/L = 0.18$ , l'onde antiplectique avec  $\Delta\Phi = \pi/4$  génère un écoulement moyen 106% plus fort que le cas synchrone ; tandis que pour le cas symplectique, à la place de l'augmentation attendue avec  $b/L$ , la décroissance est si forte que la vitesse moyenne du fluide devient négative.

Du fait que le mécanisme d'aspiration – soufflage déplace l'interface PCL-mucus, l'épaisseur de PCL a un impact crucial sur l'écoulement produit (Fig. 7.5). Pour de très faibles décalages de phase  $\Delta\Phi$ , deux cils voisins battent presque de manière synchrone et leur mouvement combiné est similaire à celui observé dans le cas synchrone (voir  $\Delta\Phi = \pm\pi/12$  et  $\Delta\Phi = 0$  sur la figure 7.5). De plus, une fois que l'épaisseur de PCL devient plus grande que 1, chaque métachronie atteint un plateau puisque les cils ne sont plus capables de pénétrer dans le mucus. Pour de plus grandes valeurs du décalage de phase, les résultats dépendent grandement du type de métachronie. En effet, le comportement de l'onde symplectique avec  $\Delta\Phi = -\pi/4$  diffère de  $\Delta\Phi = -\pi/12$ . Ceci est une conséquence directe du mouvement de l'interface. Pour  $\Delta\Phi = -\pi/4$ , l'effet d'aspiration – soufflage est tellement puissant que pour de faibles  $h/L$ , les cils peuvent pénétrer dans la couche de mucus lors de la phase de récupération, produisant alors un très fort contre-écoulement dans le mucus. Puis, à mesure que l'épaisseur de PCL augmente, les cils sont de moins en moins capables

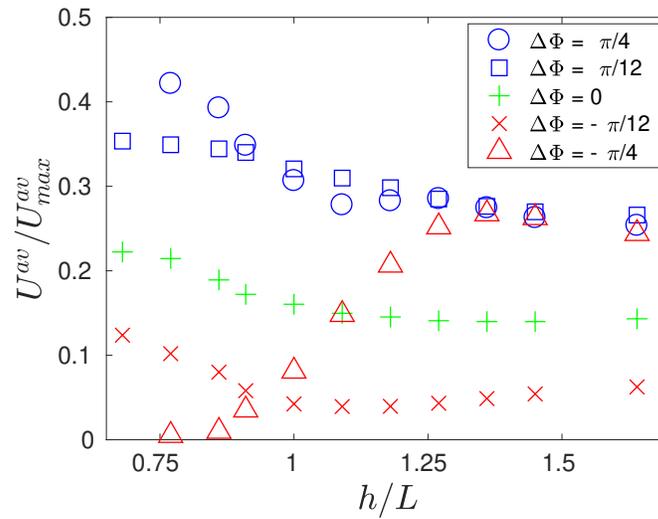


Figure 7.5 Vitesse moyenne normalisée  $U^* = U^{av}/U_{max}^{av}$  en fonction de l'épaisseur de PCL  $h/L$  pour différents décalages de phase  $\Delta\Phi$ . La valeur de  $r_\nu$  est 10,  $b/L$  vaut 0.45, et  $a/L$  vaut 1.44.

d'atteindre le mucus, résultant en une rapide augmentation de  $U^*$  lorsque les pointes de ces derniers ne peuvent plus pénétrer le mucus (voir  $h/L \geq 0.86$  pour  $\Delta\Phi = -\pi/4$  sur la figure 7.5). Ce phénomène souligne l'importance du mécanisme d'aspiration – soufflage exposé ici. En particulier, il se révèle particulièrement pertinent dans le cas du transport mucociliaire chez les personnes atteintes de mucoviscidose pour lesquelles une déplétion de PCL, accompagnée d'une accumulation de mucus, est observée [44], car il a en effet été montré que le transport de mucus ne pouvait se faire si les cils en phase de récupération pénétraient dans le mucus [135]. Enfin, il est utile de remarquer que les deux ondes avec  $\Delta\Phi = \pm\pi/4$  induisent une vitesse quasiment identique lorsque  $h/L > 1.25$ , au contraire des deux ondes avec  $\Delta\Phi = \pm\pi/12$ . Pour de telles valeurs de  $h/L$ , le mécanisme d'aspiration – soufflage de l'interface est faible, et ne peut donc pas être responsable de cela. Cela indique donc fortement l'existence d'un autre mécanisme qui se produit lorsque  $h/L = 1.25$ .

Le figure 7.6 présente l'effet du rapport de viscosité  $r_\nu$  sur  $U^*$  pour les cas  $\Delta\Phi = \pm\pi/12$  et  $\Delta\Phi = 0$ , en agissant sur la viscosité de la PCL. De toute évidence, le rapport de viscosité a une grande influence sur le transport fluide pour chaque métachronie. Pour toutes les valeurs de  $r_\nu$  testées, l'onde antiplectique génère les plus fortes vitesses fluide. Pour le cas synchrone (i.e.  $\Delta\phi = 0$ ), l'augmentation de  $U^*$  avec  $r_\nu$  est uniquement due à un effet de lubrification : en effet, la viscosité de la PCL est diminuée afin d'atteindre de plus forts rapports de viscosité, et cela permet au mucus de glisser sur la PCL plus facilement, amenant à une augmentation de l'écoulement moyen. Cependant, pour chaque valeur de  $r_\nu$ ,

la différence dans la vitesse fluide  $U^*$  entre les cas  $\Delta\Phi = \pm\pi/12$  et  $\Delta\Phi = 0$  est seulement due au mécanisme d'aspiration – soufflage. Pour le plus faible rapport de viscosité testé, pour lequel l'effet de lubrification est le plus faible, le mécanisme d'aspiration – soufflage permet à l'onde antiplectique de produire un écoulement 6 fois plus fort que l'écoulement créé par le cas synchrone; et le cas synchrone un écoulement bien plus fort que l'onde symplectique qui induit un écoulement quasi nul. L'effet reste important pour les plus grands rapports de viscosité testés : l'onde antiplectique produit un écoulement 1.6 fois plus puissant que l'onde synchrone; et l'onde synchrone un écoulement 1.5 fois plus fort que l'onde symplectique. Bien qu'il soit généralement considéré par la communauté scientifique que la viscosité de la PCL soit similaire à celle de l'eau, impliquant par la même occasion un énorme rapport de viscosité entre les couches de mucus et de PCL, de nouvelles données expérimentales [44] tendent à montrer que la PCL est en réalité bien plus visqueuse, ce qui est en très bon accord avec les résultats numériques de Chatelin et Poncet [28] qui observent que le transport de mucus est maximisé pour des rapports de viscosité dans la gamme 10–20. Dans ce contexte, les résultats présentés ici sont particulièrement pertinents, puisque pour de tels rapports de viscosité le mécanisme d'aspiration – soufflage de l'interface est un mécanisme très important agissant sur le transport du mucus.

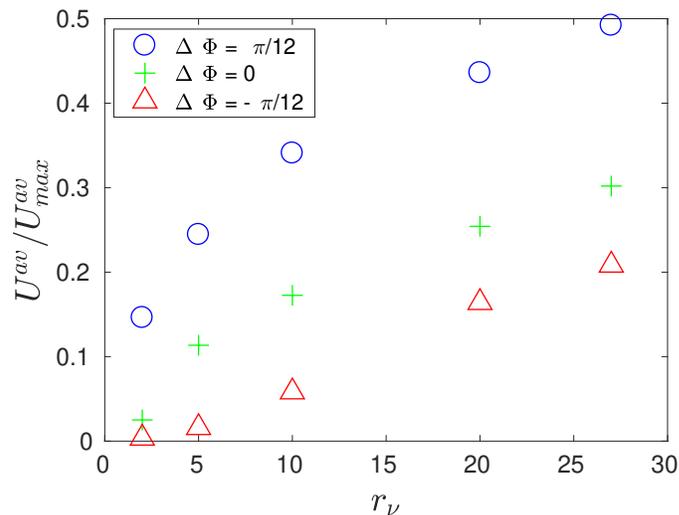


Figure 7.6 Vitesse moyenne normalisée  $U^* = U^{av}/U_{max}^{av}$  en fonction du rapport de viscosité  $r_\nu$  pour différents décalages de phase  $\Delta\Phi$ . La valeur de  $b/L$  vaut 0.45, l'épaisseur de PCL est  $h/L = 0.91$ , et l'espacement  $a/L$  est 1.44.

## 7.4 Compétition entre les effets de lubrification et d'aspiration – soufflage

Nous avons vu que le mécanisme d'aspiration – soufflage de l'interface PCL-mucus influence grandement l'écoulement généré par les cils, et qu'il permet notamment de fortement augmenter le transport induit par des cils battant en organisation métachronale antiplectique. Toutefois, il est connu qu'un autre mécanisme améliore également le transport de mucus : il s'agit de l'effet de lubrification qui se produit au niveau de l'interface PCL-mucus et qui permet au mucus de glisser sur la couche de PCL. Cependant, le mécanisme d'aspiration – soufflage déforme fortement cette interface, et il est alors utile de s'interroger sur la manière dont ces deux mécanismes interagissent. Pour cela, nous allons quantifier l'influence respective de ces deux mécanismes sur la vitesse moyenne totale  $U^{av}$  générée dans le domaine de calcul.

Afin de pouvoir comparer l'influence relative de ces deux mécanismes, il est nécessaire de premièrement considérer une configuration pour laquelle *un seul* de ces deux phénomènes est présent, afin de déterminer son influence sur l'écoulement. Comme nous l'avons vu en §7.3, le mécanisme d'aspiration – soufflage, qui se manifeste dès lors qu'un décalage de phase non nul est présent entre cils, est très faible pour de grandes valeurs de  $b/L$  ; et son influence sur l'écoulement peut alors être négligée. Nous avons ainsi observé, sur la figure 7.4, qu'un espacement inter-cils  $b/L = 2.09$  est suffisant pour considérer que le mécanisme d'aspiration – soufflage de l'interface n'intervient plus. Nous allons donc considérer cette configuration comme étant *la configuration de base* à partir de laquelle le mécanisme d'aspiration – soufflage sera introduit en diminuant progressivement la valeur de  $b/L$ , ce qui nous permettra de quantifier l'influence relative des phénomènes d'aspiration – soufflage et de lubrification sur l'écoulement .

Avant de débiter, rappelons ici que pour le cas particulier où les cils sont synchrones ( $\Delta\Phi = 0$ ), le mécanisme d'aspiration – soufflage n'est jamais présent quelque soit l'espacement inter-cils  $b/L$  choisi. Néanmoins, comme nous l'avons détaillé en §7.3, modifier la valeur de  $b/L$  modifie également la densité ciliaire ; et cela impacte les vitesses  $U^{av}$  générées par chaque type de coordination ciliaire. Sur la figure 7.4, cela se traduit notamment par une augmentation bien visible de la vitesse moyenne  $U^{av}$  générée par le cas synchrone lorsque  $b/L$  diminue. Puisque nous allons faire varier cet espacement afin d'observer les influences respectives des mécanismes de lubrification et d'aspiration – soufflage, nous souhaitons nous "débarrasser" de cette influence sur la vitesse moyenne générée due à la densité de cils. Pour cela, nous introduisons maintenant la vitesse  $\tilde{U} = U^{av}/U_{synchron}^{av}$ , qui est la

vitesse moyenne  $U^{av}$  divisée par la vitesse moyenne générée par le cas synchrone  $U_{synchrone}^{av}$  avec le même espacement  $b/L$ . Ainsi,  $\tilde{U}$  ne dépend pas de la densité ciliaire, et avec une telle définition, il vient immédiatement que  $\tilde{U}(\Delta\Phi = 0) = 1$ , comme cela est visible sur la figure 7.7.

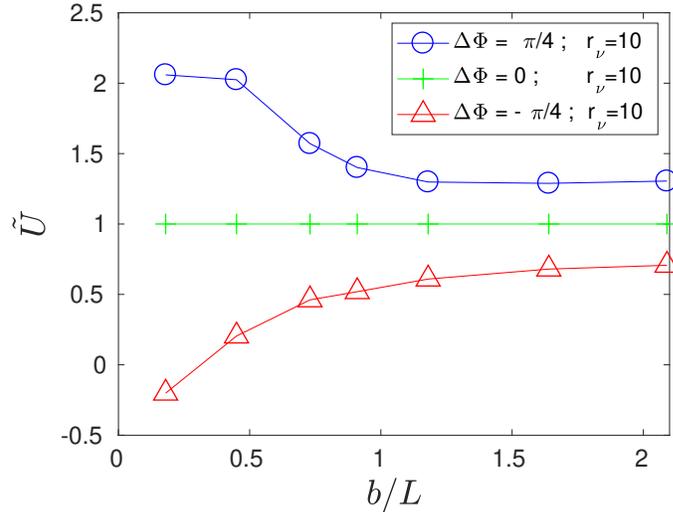


Figure 7.7 Vitesse adimensionnée  $\tilde{U}$  en fonction de l'espacement  $b/L$  entre colonnes de cils dans la direction  $y$  pour un rapport de viscosité  $r_\nu = 10$ . La hauteur de PCL est  $h/L = 0.91$ . L'espacement  $a/L$  vaut 1.44.

Cette vitesse  $\tilde{U}$  nous permet ainsi de comparer l'influence du mécanisme d'aspiration – soufflage à mesure que  $b/L$  varie, en prenant le cas synchrone comme cas de référence. Toutefois, cette vitesse  $\tilde{U}$  ne nous permet pas encore de comparer l'influence du mécanisme de lubrification : en effet, quelque soit la valeur du rapport de viscosité  $r_\nu$  choisi, il n'est pas possible avec  $\tilde{U}$  de voir l'influence de ce mécanisme puisque les vitesses  $\tilde{U}(\Delta\Phi = 0)$  seront égales à 1 quelque soit la valeur de  $r_\nu$  choisie.

Il est donc nécessaire de normaliser  $\tilde{U}$  par une quantité qui permette la comparaison, entre cas synchrones ayant des rapports de viscosité PCL-mucus différents, des effets de lubrification. Nous introduisons maintenant la vitesse normalisée  $U^{norm}$  qui permet cette comparaison :

$$U^{norm} = \frac{U^{av}}{U_{synchrone}^{av}} \frac{U_{synchrone}^{av}(b_{max}/L, r_\nu)}{U_{max}^{av}} \quad (7.2)$$

Ici,  $\tilde{U}$  a été multiplié par la quantité  $U_{synchrone}^{av}(b_{max}/L, r_\nu)/U_{max}^{av}$ , où  $U_{synchrone}^{av}(b_{max}/L, r_\nu)$  est la vitesse moyenne générée par le cas synchrone pour un rapport de viscosité  $r_\nu$  donné et pour un espacement  $b_{max}/L = 2.09$  qui est l'espacement inter-cils de la *configuration de*

*base* ; tandis que  $U_{max}^{av}$  est la vitesse théorique maximale de la pointe du cil déjà introduite en §7.1.

Dans un souci de clarté, la figure 7.8 présente, pour les différents rapports de viscosité  $r_\nu$  testés, les vitesses moyennes  $U_{synchron}^{av}$  générées par des cils battant de manière synchrone en fonction de l'espacement inter-cils  $b/L$ . Les valeurs de  $U_{synchron}^{av}(b_{max}/L, r_\nu)$ , utilisées dans l'expression de  $U^{norm}$ , correspondent aux valeurs prises par les vitesses  $U_{synchron}^{av}$  pour l'espacement inter-cils  $b/L = 2.09$ , qui est l'espacement inter-cils de la *configuration de base* que nous avons choisie pour observer l'influence de la lubrification sur la vitesse fluide générée.

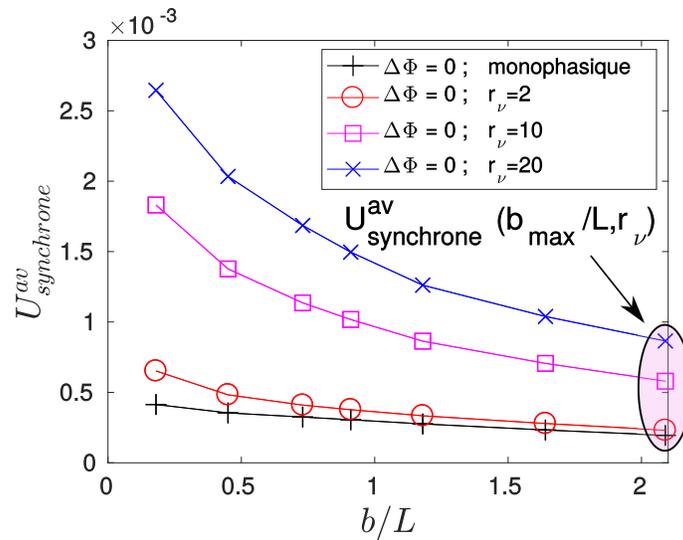


Figure 7.8 Vitesse moyenne  $U_{synchron}^{av}$  générée par des cils synchrones, pour plusieurs rapports de viscosité, en fonction de l'espacement  $b/L$  entre colonnes de cils dans la direction  $y$ . La hauteur de PCL est  $h/L = 0.91$ . L'espacement  $a/L$  vaut 1.44.

Par la suite, nous nous concentrons sur l'étude des cas  $\Delta\Phi = \pm\pi/4$  qui, comme nous l'avons déjà vu, induisent un déplacement plus important de l'interface PCL-mucus que les cas  $\Delta\Phi = \pm\pi/12$ .

La figure 7.9 donne la variation de la vitesse  $U^{norm}$  en fonction de  $b/L$  pour un rapport de viscosité  $r_\nu = 10$ . Sur celle-ci, les deux lignes horizontales correspondent à la vitesse  $U^{norm}$  générée par les cas synchrones dans le cas d'un fluide monophasique (courbe pleine noire) et diphasique avec  $r_\nu = 10$  (courbe pointillée magenta), et permettent de constater le gain sur la vitesse dû à l'effet de lubrification. Ainsi, l'écoulement généré par le cas synchrone diphasique avec  $r_\nu = 10$  est environ 3 fois plus important que le cas monophasique équivalent.

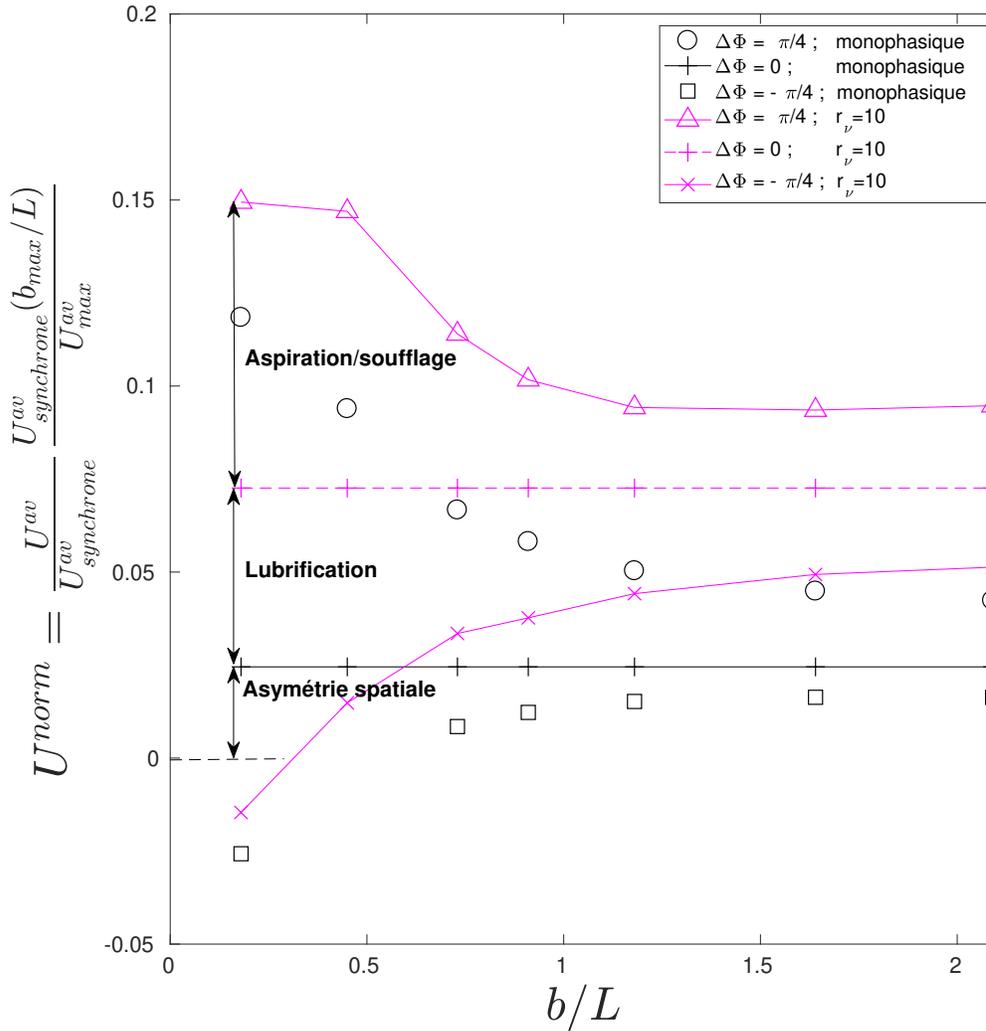


Figure 7.9 Compétition entre l'effet de lubrification et le mécanisme d'aspiration – soufflage de l'interface. La vitesse normalisée  $U^{norm} = \frac{U^{av}}{U^{av}_{synchrone}} \frac{U^{av}_{synchrone}(b_{max}/L, r_\nu)}{U^{av}_{max}}$  est donnée en fonction de l'espacement  $b/L$  entre colonnes de cils dans la direction  $y$ . Le rapport de viscosité entre le mucus et la PCL est  $r_\nu = 10$ , la hauteur de PCL est  $h/L = 0.91$ , et l'espacement  $a/L$  vaut 1.44.

Il est également possible d'observer que le cas synchrone monophasique induit une vitesse  $U^{norm}$  non nulle qui est due à la présence d'une asymétrie spatiale dans le motif de battement ciliaire. La valeur de la vitesse  $U^{norm}(\Delta\Phi = 0, r_\nu = 1)$  permet ainsi de quantifier le gain sur la vitesse due à l'asymétrie spatiale du motif de battement *pour un ensemble de paramètres particuliers* (fréquence  $f$  de battement, espacements  $a/L$  et  $b/L$ , longueur  $L$  des cils, viscosités  $\nu_{PCL}$  et  $\nu_{mucus}$ , etc.), dont la liste a été donnée en §3.3.2.

Pour  $b/L < 1$ , il est possible d'observer que l'effet d'aspiration – soufflage de l'interface a un rôle prépondérant sur la vitesse  $U^{norm}$  générée. Ainsi, pour  $b/L = 0.18$  et  $b/L = 0.45$ , le gain dû à l'aspiration – soufflage de l'interface sur la vitesse générée est environ 60% plus important que le gain dû à la lubrification. Notons que le caractère diphasique se révèle très bénéfique pour le transport : en effet, les vitesses générées par le cas antiplectique avec  $\Delta\Phi = \pi/4$  sont toujours supérieures par rapport au cas antiplectique monophasique avec  $\Delta\Phi = \pi/4$ .

Si l'on compare maintenant les comportements respectifs des cas symplectiques  $\Delta\Phi = -\pi/4$  monophasique et diphasique, la différence est là aussi marquée. Ainsi, le cas symplectique diphasique est bien plus efficace que son opposé monophasique, ce dernier continuant à induire une vitesse  $U^{norm}$  négative pour des valeurs de  $b/L$  pour lesquelles le cas diphasique induit des vitesses positives. Pour de grands espacements inter-cils  $b/L$ , on observe que l'onde symplectique du cas diphasique génère un transport légèrement plus important que celui généré par l'onde antiplectique du cas monophasique. Cela souligne l'importance et les bénéfices possibles liés au caractère diphasique.

Enfin, notons que lorsque le mécanisme d'aspiration – soufflage n'a plus lieu (c'est-à-dire lorsque  $b/L > 1$ ), l'écart dans la vitesse  $U^{norm}$  générée par les cas diphasiques avec  $\Delta\Phi = \pm\pi/4$ , et le cas synchrone diphasique, n'est dû qu'à la présence du décalage de phase  $\Delta\Phi$ , et donc de la métachronie. Il en va de même pour les cas monophasiques avec  $\Delta\Phi = \pm\pi/4$  et  $\Delta\Phi = 0$ . Nous pouvons donc directement observer ici l'influence sur la vitesse moyenne générée des différents moments exercés par les cils pour chaque type de métachronie.

La figure 7.10 donne la variation de la vitesse  $U^{norm}$  en fonction de  $b/L$  pour un rapport de viscosité  $r_\nu = 20$ . Ici, il est possible de constater, en observant les cas diphasiques synchrones et antiplectiques, que l'importance relative de l'effet de lubrification par rapport à l'effet d'aspiration – soufflage a augmenté : les deux effets ont des contributions relativement similaires sur la vitesse  $U^{norm}$  induite. L'effet de lubrification a en effet augmenté, comme il est possible de le constater en comparant les vitesses induites par le cas synchrone avec  $r_\nu = 20$  sur la figure 7.10, et le cas synchrone avec  $r_\nu = 10$  sur la figure 7.9. L'écoulement généré par le cas symplectique diphasique sur la figure 7.10 est aussi bien plus important que celui de la figure 7.9, et la transition entre le contre-écoulement ( $U^{norm} < 0$ ) et l'écoulement ( $U^{norm} > 0$ ) se fait également pour un espacement inter-cils  $b/L$  plus faible. Enfin, tout comme sur la figure 7.9, l'impact de l'effet d'aspiration – soufflage sur l'écoulement devient très faible dès que  $b/L > 1$ .

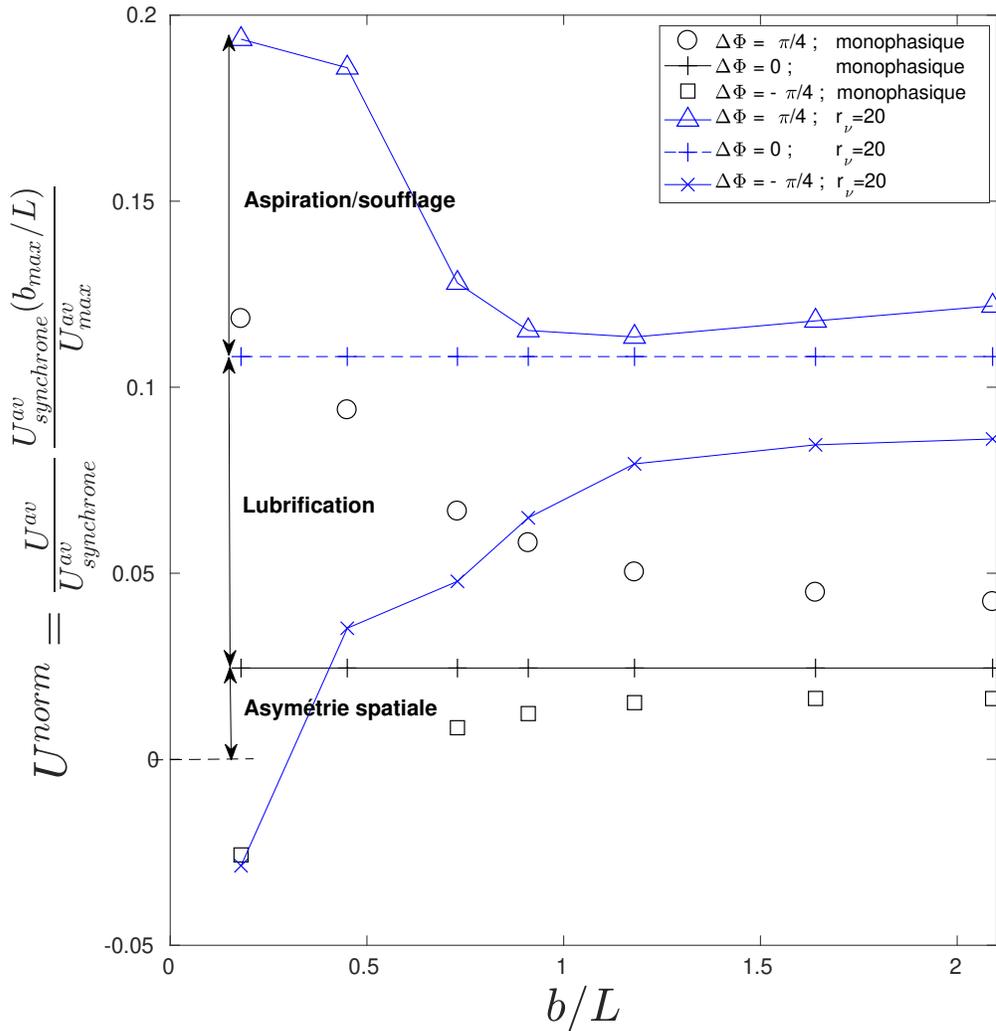


Figure 7.10 Compétition entre l'effet de lubrification et le mécanisme d'aspiration – soufflage de l'interface. La vitesse normalisée  $U^{norm} = \frac{U^{av}}{U^{av}_{synchrone}} \frac{U^{av}_{synchrone}(b_{max}/L, r_\nu)}{U^{av}_{max}}$  est donnée en fonction de l'espacement  $b/L$  entre colonnes de cils dans la direction  $y$ . Le rapport de viscosité entre le mucus et la PCL est  $r_\nu = 20$ , la hauteur de PCL est  $h/L = 0.91$ , et l'espacement  $a/L$  vaut 1.44.

La figure 7.11 donne  $U^{norm}$  en fonction de  $b/L$  pour un rapport de viscosité  $r_\nu = 2$ . Sur celle-ci, nous pouvons observer, en comparant les cas synchrones monophasique et diphasique, que pour un tel rapport de viscosité, le gain sur la vitesse  $U^{norm}$  dû à l'effet de lubrification seulement est très faible. Ici, si l'on compare le cas  $\Delta\Phi = \pi/4$  (triangles rouges) avec le cas synchrone diphasique  $\Delta\Phi = 0$  (ligne pointillée rouge) lorsque  $b/L < 1$ , il est possible d'observer que la contribution du mécanisme d'aspiration – soufflage sur la

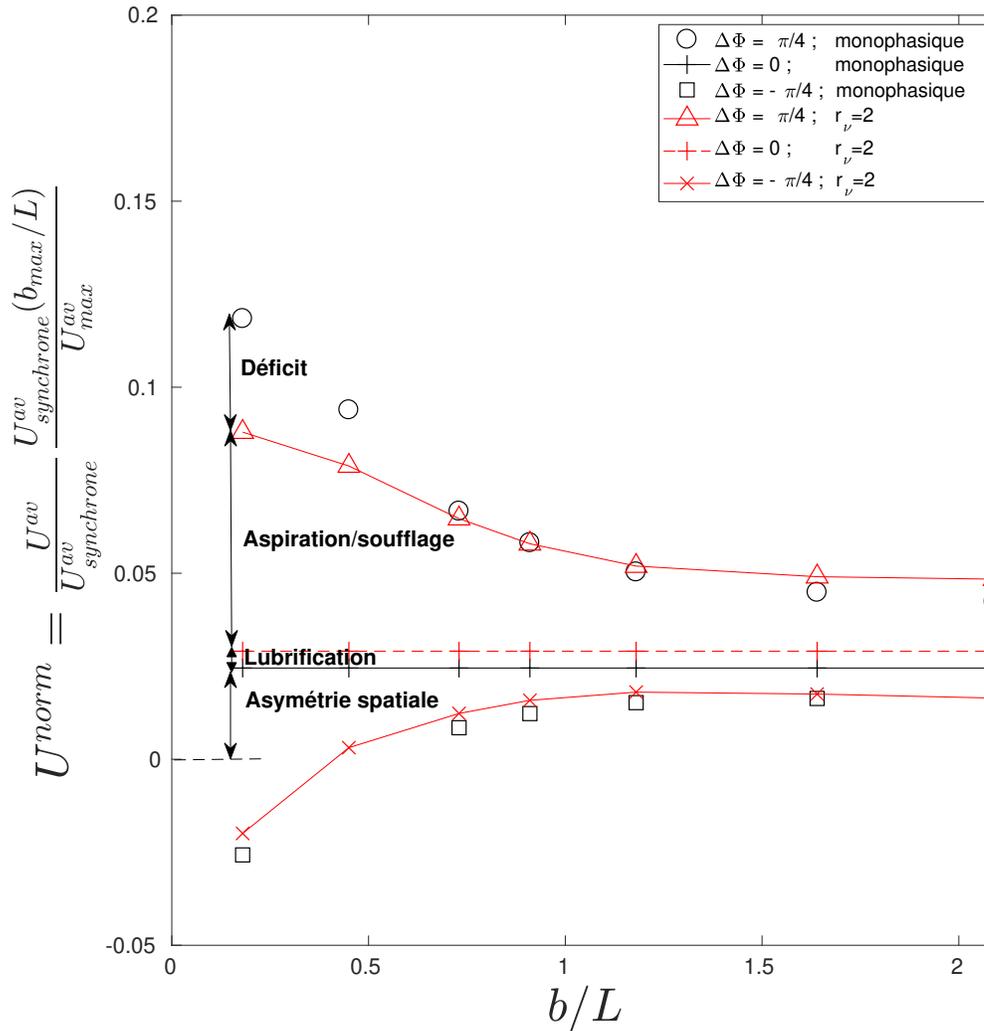


Figure 7.11 Compétition entre l'effet de lubrification et le mécanisme d'aspiration – soufflage de l'interface. La vitesse normalisée  $U^{norm} = \frac{U^{av}}{U_{synchrone}^{av}} \frac{U_{synchrone}^{av}(b_{max}/L, r_\nu)}{U_{max}^{av}}$  est donnée en fonction de l'espacement  $b/L$  entre colonnes de cils dans la direction  $y$ . Le rapport de viscosité entre le mucus et la PCL est  $r_\nu = 2$ , la hauteur de PCL est  $h/L = 0.91$ , et l'espacement  $a/L$  vaut 1.44.

vitesse générée  $U^{norm}$  est bien plus forte que l'effet de lubrification. Notons ici que pour les plus grandes valeurs de  $b/L$ , il n'y a quasiment plus de différence entre les vitesses générées par les cas métachronaux monophasiques et leurs équivalents diphasiques : le caractère diphasique ne joue presque plus aucun rôle ici, car l'effet de lubrification est minime.

Nous noterons sur la figure 7.11 que le cas monophasique avec  $\Delta\Phi = \pi/4$  génère une vitesse  $U^{norm}$  plus importante que le cas équivalent diphasique avec  $\Delta\Phi = \pi/4$  lorsque  $b/L < 0.73$ . Ainsi, pour ce rapport de viscosité particulier, et pour cette valeur de décalage de phase  $\Delta\Phi$ , le caractère diphasique se révèle néfaste pour le transport. Cela est ici dû au fait que l'effet de lubrification, déjà faible pour le cas synchrone diphasique où l'interface PCL-mucus reste toujours plate, l'est encore plus pour le cas diphasique  $\Delta\Phi = \pi/4$  où l'interface PCL-mucus est fortement déformée. Il n'y a donc quasiment aucun gain dû à l'effet de lubrification pour le cas  $\Delta\Phi = \pi/4$ , et cela va également impacter le mécanisme d'aspiration – soufflage de l'interface, qui devient alors moins efficace que dans le cas monophasique. En effet, pour l'onde antiplectique diphasique, bien que le phénomène d'aspiration de l'interface lorsque les cils sont en phase de poussée ait toujours lieu, ceux-ci ont du mal à mettre en mouvement la couche de mucus, plus visqueuse, qui a du mal à glisser sur la couche de PCL. En outre, lors de la phase de récupération des cils, le phénomène de soufflage a toujours lieu, et les cils, alors plus éloignés de la couche de mucus, ne mettent plus en mouvement cette dernière par glissement. Notons néanmoins que les cas monophasique et diphasique avec  $\Delta\Phi = -\pi/4$  génèrent un écoulement moyen relativement similaire quelque soit la valeur de  $b/L$ .

Notons ici que les conclusions tirées dans cette section ne sont valables que pour les décalages de phase  $\Delta\Phi = \pm\pi/4$  qui induisent un fort déplacement de l'interface PCL-mucus. Il est permis de se demander comment les deux mécanismes interagissent pour d'autres valeurs du décalage de phase, et s'il existe une valeur de  $\Delta\Phi$  telle que les deux phénomènes s'accordent de manière optimale. Notamment, on pourrait s'attendre à ce que des valeurs plus élevées du décalage de phase, pour lesquelles le phénomène d'aspiration – soufflage serait plus puissant, induisent un déplacement de l'interface PCL-mucus plus important qui limiterait le gain dû à la lubrification. Inversement, de plus faibles valeurs du décalage de phase, pour lesquelles l'effet d'aspiration – soufflage de l'interface serait plus faible, pourrait amener à une meilleure lubrification. De plus amples données s'avèrent toutefois nécessaires pour valider cette hypothèse et mieux comprendre l'interaction entre ces deux phénomènes.

Enfin, rappelons que nous n'avons fait jusqu'à présent que comparer les effets et les importances relatives des mécanismes d'aspiration – soufflage et de lubrification en observant leur impact sur la vitesse résultante moyenne  $U^{norm}$ . Afin d'obtenir une meilleure compréhension de l'interaction entre ces deux phénomènes, les prochaines étapes consistent en une analyse de la forme de l'interface, de l'amplitude de son déplacement, ainsi que de l'influence d'une légère désorganisation dans le battement des cils sur le déplacement de

---

l'interface (les cils de l'épithélium respiratoire ne sont pas parfaitement organisés dans la réalité).

## 7.5 Influence de l'orientation du plan de battement sur le mécanisme d'aspiration – soufflage de l'interface PCL-mucus

Une particularité des cils de l'épithélium respiratoire est le fait que contrairement à la grande majorité des autres cils, ceux-ci ont leurs phases de poussée et de récupération qui s'effectuent dans un même plan. Il est alors possible de se demander si le caractère diphasique de l'écoulement, et notamment si le phénomène d'aspiration – soufflage précédemment identifié, sont à l'origine de cette différence notable.

Pour répondre à cette question, nous allons ici déterminer quelle est l'influence de l'orientation du plan de battement sur la vitesse moyenne générée par les cils, ainsi que sur le mécanisme d'aspiration – soufflage de l'interface PCL-mucus, en introduisant une asymétrie d'orientation entre les phases de poussée et de récupération des cils. Tandis que la phase de poussée s'effectuera toujours dans le même plan vertical, la phase de récupération se produira maintenant dans un plan incliné d'un angle  $\theta$  par rapport au plan vertical. Toutefois, il est nécessaire, afin d'éviter une discontinuité brusque et non physique dans le motif de battement des cils lorsque ceux-ci alternent entre phases de poussée et phases de récupération, de modifier progressivement cet angle, qui va donc dépendre de l'état d'avancement  $t$  de la phase de récupération :  $\theta = \theta(t)$ , avec  $t \in [0; T_{recovery}]$ , où  $T_{recovery} = T_{osc}/2$  est le temps nécessaire à la phase de récupération pour s'effectuer (et qui est ici égal à une demi période du fait que les phases de poussée et de récupération durent aussi longtemps). L'angle  $\theta(t)$  suit ainsi l'équation suivante :

$$\theta(t) = \begin{cases} 0 & \text{lors de la phase de poussée,} \\ \theta_m \sin\left(\frac{t\pi}{T_{recovery}}\right) & \text{lors de la phase de récupération} \end{cases} \quad (7.3)$$

où  $\theta_m$  désigne la valeur maximale atteinte par  $\theta(t)$  lorsque  $t = T_{recovery}/2$ . Par la suite, nous restreignons l'étude à des angles  $\theta_m \in [0; 60^\circ]$  réalistes pour le mouvement des cils.

Afin d'étudier l'influence du plan d'orientation sur le mécanisme d'aspiration – soufflage de l'interface, nous choisissons une configuration où ce dernier est important :  $\Delta\Phi = \pi/4$ ,  $b/L = 0.18$ ,  $a/L = 1.44$ ,  $h/L = 0.91$ , et  $r_\nu = 10$ .

---

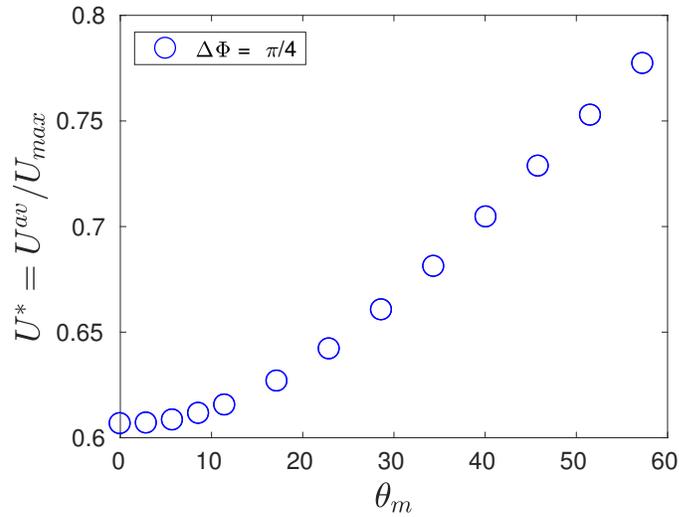


Figure 7.12 Vitesse moyenne adimensionnée  $U^* = U^{av}/U_{max}$  en fonction de l'angle maximal  $\theta_m$  (en degrés), pour un espacement inter-cils  $b/L = 0.18$ , une hauteur de PCL  $h/L = 0.91$ , et un ratio de viscosité  $r_\nu = 10$ . L'espacement  $a/L$  vaut 1.44.

La figure 7.12 présente la vitesse adimensionnée  $U^* = U^{av}/U_{max}$  en fonction de l'angle maximal  $\theta_m$  où s'effectue la phase de récupération des cils. Nous constatons que  $U^*$  augmente à mesure que  $\theta_m$  augmente. Ce résultat est intéressant et non évident : effectivement, il eut été possible de supposer que l'effet de soufflage de l'interface, lors de la phase de récupération, allait fortement diminuer à mesure que  $\theta_m$  augmente, induisant par là une forte diminution de la vitesse moyenne. Ce n'est toutefois pas le cas, et l'effet d'aspiration – soufflage est toujours présent quelque soit la valeur de  $\theta_m$ , comme il est possible de le constater sur les figures 7.13 (a) et (b), où le déplacement de l'interface PCL-mucus est presque identique. Cela est dû au fait que les cils effectuent leur phase de poussée dans le même plan vertical quelque soit la valeur de  $\theta_m$ , et ainsi l'effet d'aspiration de l'interface PCL-mucus est relativement similaire pour toutes les valeurs de  $\theta_m$ . En conséquence, l'interface PCL-mucus doit également être "soufflée" lors de la phase de récupération des cils afin de conserver la masse ; et cela même si ces derniers battent dans un plan incliné.

Il est utile de s'interroger de l'impact sur la puissance dépensée par les cils du plan d'orientation de battement. La figure 7.14 (a) présente la puissance  $P$ , adimensionnée par  $P_{\theta_0}$  qui est la puissance dépensée par un cil isolé dont les phases de poussée et de récupération s'effectuent dans le même plan. Il est possible d'observer sur celle-ci que la présence d'un angle non nul entre les plans où s'effectuent les phases de poussée et les phases de récupération semble bénéfique d'un point de vue énergétique. Ainsi, la puissance dépensée

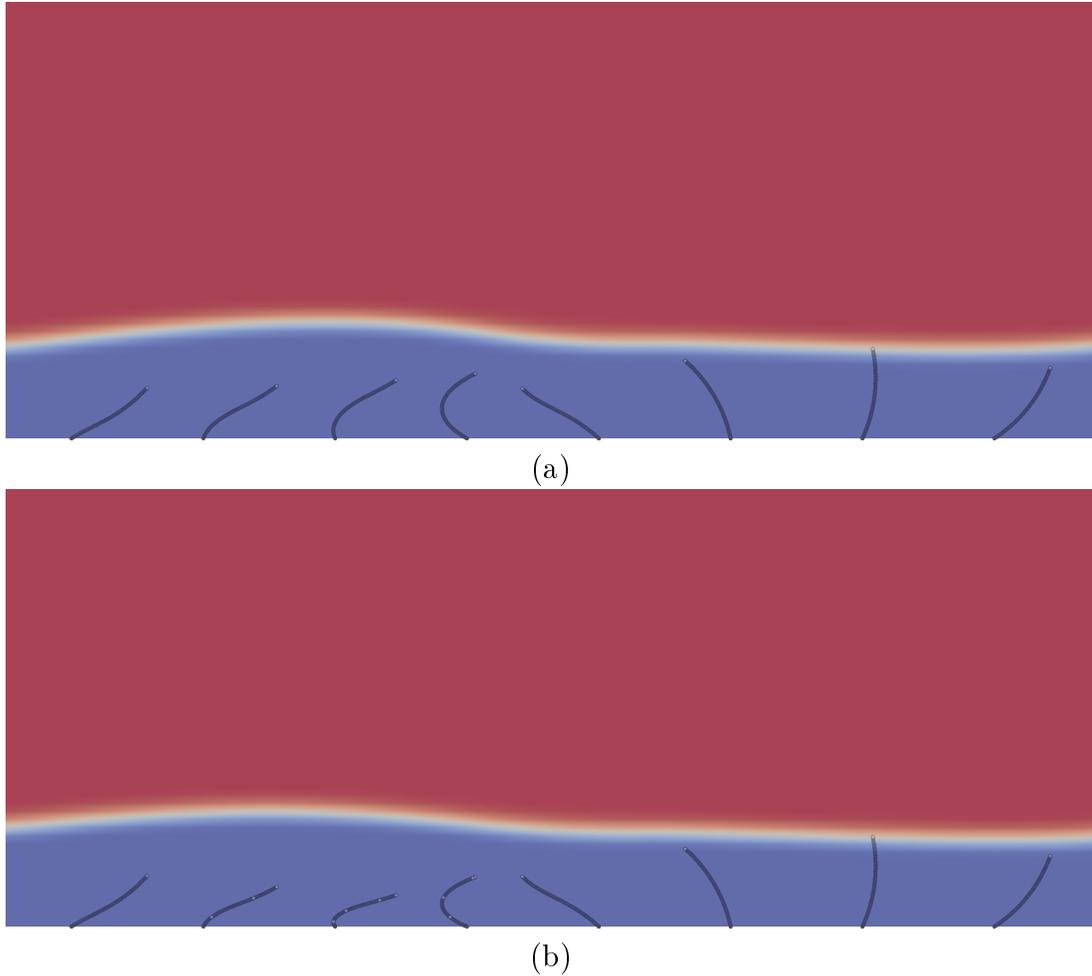


Figure 7.13 Visualisation de l'effet d'aspiration – soufflage pour des cils battant en organisation métachronale antiplectique avec  $\Delta\Phi = \pi/4$ , pour des espacements inter-cils  $a/L = 1.44$  et  $b/L = 0.18$ , une hauteur de PCL  $h/L = 0.91$ , et un ratio de viscosité  $r_\nu = 10$ . (a) Les phases de poussée et de récupération se passent dans le même plan ( $\theta_m = 0$ ). (b) La phase de récupération s'effectue dans un plan  $\theta_m \approx 60$  degrés par rapport au plan vertical où s'effectue la phase de poussée.

par les cils diminue à mesure que  $\theta_m$  augmente, jusqu'à atteindre un minimum lorsque  $\theta_m \approx 45$  degrés.

Il est possible, tout comme au chapitre 5, de définir un ratio énergétique  $U^*/P^*$ , qui est présenté sur la figure 7.14 (b). Sur celle-ci, on observe que le ratio énergétique augmente continûment à mesure que  $\theta_m$  augmente, indiquant par là que le battement des cils de l'épithélium respiratoire serait plus efficace, d'un point de vue énergétique, si la phase de récupération des cils s'effectuait dans un plan le plus incliné possible. Toutefois, cela empêcherait alors l'existence d'ondes orthoplectiques, du fait des collisions entre cils qui

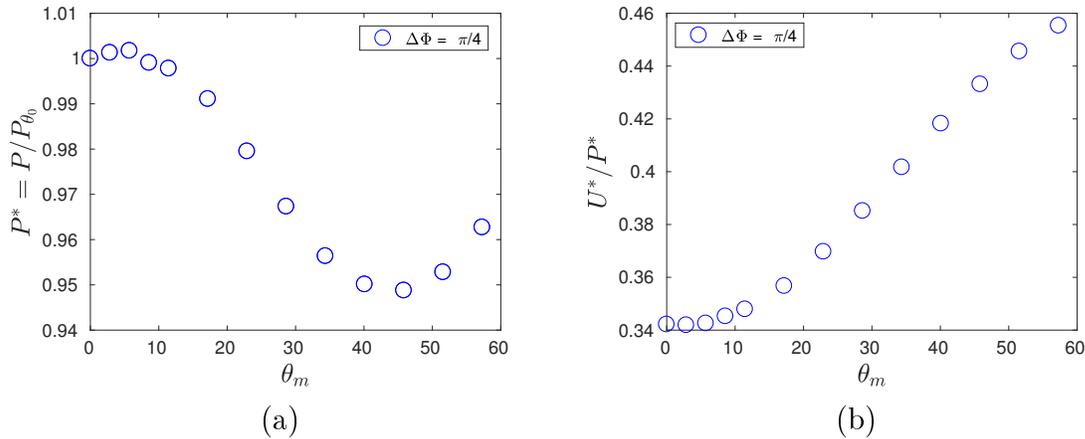


Figure 7.14 (a) Puissance moyenne adimensionnée  $P^* = P/P_{\theta_0}$  et (b) ratio énergétique  $U^*/P^*$  en fonction de l'angle maximal  $\theta_m$  (en degrés), pour des espacements inter-cils  $a/L = 1.44$  et  $b/L = 0.18$ , une hauteur de PCL  $h/L = 0.91$ , et un ratio de viscosité  $r_\nu = 10$ .

pourraient alors se produire ; et cela pourrait être la raison derrière l'absence d'asymétrie orientationnelle chez les cils de l'épithélium respiratoire.

## 7.6 Conclusion

Un effet d'aspiration – soufflage se produisant au niveau de l'interface PCL-mucus a été identifié comme étant le mécanisme clé expliquant pourquoi les ondes antiplectiques sont plus efficaces que les ondes symplectiques et synchrones à transporter les fluides dans des configurations diphasiques. Ce mécanisme permet aux cils en phase de poussée de mieux pénétrer dans le mucus pour l'onde antiplectique, tout en les empêchant d'atteindre le mucus lors de la phase de récupération. L'effet est encore plus important à mesure que l'épaisseur de PCL et l'espacement inter-cils diminuent, et à mesure que le rapport de viscosité augmente. Sans ce mécanisme, les vitesses de clairance des ondes antiplectiques et symplectiques deviennent similaires.

En faisant varier l'inclinaison des cils lors de la phase de récupération, nous avons vérifié que ce phénomène n'expliquait pas pourquoi les cils de l'épithélium respiratoire, contrairement à la grande majorité des cils, ont leurs phases de poussée et de récupération qui s'effectuent dans le même plan [34, 191]. Le phénomène d'aspiration – soufflage de l'interface est ainsi toujours présent dans la gamme d'inclinaisons testées. Avec nos hypothèses de travail et nos approximations, nous trouvons que le battement des cils serait plus efficace d'un point de vue énergétique, et que la vitesse du mucus serait plus élevée, si la phase de récupération des cils s'effectuait dans un plan le plus incliné possible. On peut

alors se demander pourquoi cela n'est pas le cas dans la nature. Toutefois, remarquons que la densité de cils dans les poumons est très élevée contrairement aux autres configurations ciliées (comme le zebra fish par exemple). Il est alors possible de supposer que ce battement plan caractéristique des cils de l'épithélium bronchique soit plutôt dû à cette très forte densité ciliaire, et au fait que les cils ne battent pas de manière synchrone. En effet, une phase de récupération se produisant dans un plan trop incliné par rapport à la verticale provoquerait de trop nombreuses collisions entre cils.

Du fait que le mécanisme d'aspiration – soufflage identifié ici peut fortement déformer l'interface, il peut entrer en compétition avec le phénomène de lubrification qui se produit lorsqu'une interface suffisamment plane existe entre deux fluides visqueux. Les contributions respectives des deux mécanismes sur la vitesse fluide totale générée ont donc été comparées, en faisant varier l'espacement inter-cils  $b/L$ , afin de voir comment ces deux phénomènes interagissent. Les résultats montrent qu'il est nécessaire que le rapport de viscosité entre les deux couches fluides soit supérieur à un certain seuil pour que les deux mécanismes propulsent le fluide à une vitesse supérieure à celle du cas monophasique. Toutefois, à mesure que le rapport de viscosité augmente, il a été possible de constater, en comparant les cas synchrones monophasiques et diphasiques, que l'effet de lubrification pouvait induire une forte augmentation de la vitesse générée. Toutefois, pour des espacements inter-cils tels que  $b/L < 1$ , et dans la gamme de rapports de viscosité testés, le phénomène d'aspiration – soufflage de l'interface contribue de manière égale (voire plus importante) que l'effet de lubrification sur la vitesse fluide générée.

Les conclusions de ce chapitre peuvent être appliquées à toute configuration diphasique où les fluides présentent différentes viscosités, et qui sont mis en mouvement par des solides, allant des cils fins et flexibles aux bâtonnets rigides, régulièrement répartis ou non, du moment qu'ils ont un mouvement d'aller-retour avec  $\Delta\Phi \neq 0$ . Ceci est particulièrement intéressant pour la conception de systèmes de type "microchips flows" [29], où cet effet d'aspiration – soufflage peut facilement être optimisé afin d'obtenir un plus grand transport fluide en agissant simplement sur des paramètres tels que l'espacement entre les solides, l'asymétrie temporelle entre le mouvement aller et retour, ou bien encore le rapport de viscosité entre les deux fluides. Notons aussi que certains auteurs considèrent le liquide des voies respiratoires comme étant composé d'une unique couche de fluide ayant un très fort gradient de concentration en mucines dans la direction verticale [28]. Cette vision n'impacte pas le mécanisme d'aspiration – soufflage proposé ici, puisque les régions ayant des concentrations en mucines différentes, et donc différentes viscosités, seront déplacées en accord avec le mouvement ciliaire. Enfin, ce mécanisme offre de nouvelles perspectives

---

dans la compréhension de la façon dont les maladies respiratoires affectent le transport de mucus, telle par exemple la mucoviscidose où le mucus secrété est trop visqueux [16], ou encore l'asthme où le processus de clairance est fortement altéré, avec moins de cils, et où les cils restants présentent des processus de battement anormaux, ainsi que des défauts dans leur coordination et organisation spatiale [129, 217].

# CHAPITRE 8

## Impact de l'asymétrie temporelle du battement sur le transport mucociliaire

### Sommaire du chapitre

---

8.1	Influence du décalage de phase . . . . .	162
8.2	Évolution de l'optimum énergétique en fonction de l'aspiration/soufflage de l'interface PCL-mucus . . . . .	166
8.2.1	Évolution de l'optimum énergétique avec l'espacement inter-cils $\mathbf{b}/\mathbf{L}$	167
8.2.2	Évolution de l'optimum énergétique avec la hauteur de PCL $\mathbf{h}/\mathbf{L}$	171
8.2.3	Évolution de l'optimum énergétique avec le ratio de viscosité $\mathbf{r}_\nu$	174
8.3	Conclusion . . . . .	176

---

Des études expérimentales [8, 39, 52, 111, 216] et numériques [101, 102, 135, 193] ont déjà étudié l'influence de la fréquence du battement ciliaire sur l'écoulement généré. Ces études observent que la vitesse de l'écoulement, ainsi que la puissance dépensée par les cils, augmentent linéairement avec la fréquence de battement. Toutefois, à notre connaissance, seuls Khaderi *et al.* [108] et Xu et Jiang [242] se sont penchés sur l'influence de l'asymétrie temporelle présente dans le battement des cils de l'épithélium respiratoire, dont la phase de poussée occupe environ 30% de la période de battement. Khaderi *et al.* [108] définissent ainsi une "symétrie configurationnelle" qui prend en compte à la fois les symétries spatiales, temporelles, et d'orientation pour étudier le transport induit par des cils artificiels dans un environnement monophasique. Ils observent qu'une brisure de cette symétrie configurationnelle permet de produire un transport fluide dans des microcanaux. Toutefois, l'asymétrie temporelle n'est pas découplée des asymétries spatiales, et d'orientation dans leurs travaux. Xu et Jiang [242] ont étudié, dans un fluide monophasique, l'influence de l'asymétrie temporelle dans l'écoulement généré par le battement de bâtonnets rigides, dont la longueur est artificiellement modifiée à chaque demi-période pour simuler des phases de poussée et de récupération. Afin d'étudier l'asymétrie temporelle, ils modifient la vitesse à laquelle s'effectue la phase de poussée, tout en gardant constante la vitesse de la phase de récupération. Ils observent ainsi qu'une phase de poussée plus ra-

pide induit une augmentation du transport. Toutefois, une réelle conclusion sur l'influence de l'asymétrie temporelle ne peut pas être donnée en procédant de cette manière, car en modifiant la vitesse de la phase de poussée uniquement, ils modifient la fréquence globale de battement des bâtonnets.

L'objectif de ce chapitre est de combler le vide présent dans la littérature à ce sujet, et de comprendre comment l'asymétrie temporelle influe sur l'écoulement généré par les cils. Nous chercherons aussi à déterminer si la valeur que prend cette asymétrie chez les cils de l'épithélium respiratoire est déterminée par un critère particulier. La fréquence de battement des cils restera inchangée dans cette partie, et nous n'agissons que sur les durées respectives des phases de poussée ( $T_{stroke}$ ) et de récupération ( $T_{recovery}$ ), de manière à ce que :  $T_{stroke} + T_{recovery} = T_{osc} = \text{constante}$ .

## 8.1 Influence du décalage de phase

Commençons cette étude par un cas simple, et regardons la façon dont évoluent les vitesses moyennes  $U^{av}$  induites par les trois types de métachronie à mesure que l'on fait varier les durées respectives des phases de poussée et de récupération. Les résultats pour une onde antiplectique ( $\Delta\Phi = \pi/4$ ), une onde symplectique ( $\Delta\Phi = -\pi/4$ ), et une onde synchrone ( $\Delta\Phi = 0$ ) sont présentés sur la figure 8.1, pour une valeur de hauteur de PCL  $h/L = 0.91$ , un espacement inter-cils  $a/L = 1.44$  dans la direction longitudinale, un espacement inter-cils  $b/L = 0.45$  dans la direction transverse, et un ratio de viscosité  $r_\nu = 10$ .

Sur la figure 8.1, on observe que la vitesse moyenne  $U^{av}$  décroît à mesure que  $T_{stroke}/T_{osc}$  augmente pour tous les types de coordination. Ainsi,  $U^{av}$  décroît à mesure que la vitesse atteinte par le cil en phase de poussée diminue : en effet, lorsque  $T_{stroke}/T_{osc}$  augmente, la durée nécessaire pour effectuer la phase de poussée est alors plus importante, impliquant par là une vitesse moindre du cil lors de cette phase. On observe également que l'onde antiplectique induit une vitesse moyenne plus élevée que les cas synchrone et symplectique ; et l'onde synchrone une vitesse moyenne plus élevée que l'onde symplectique. Notons toutefois que le cas symplectique induit une vitesse  $U^{av}$  presque aussi importante que le cas synchrone lorsque  $T_{stroke}/T_{osc}$  est faible.

Pour  $T_{stroke}/T_{osc} < 50\%$ , les ondes se déplacent sur des cils ayant un battement "normal", c'est-à-dire avec une phase de poussée rapide et orthogonale à l'écoulement, et une phase de récupération lente et courbée. Toutefois, lorsque  $T_{stroke}/T_{osc} > 50\%$ , la situation est différente, et les ondes se déplacent sur des cils ayant une phase de poussée plus lente que la phase de récupération. Ainsi, si l'on prend par exemple le cas de l'onde antiplectique

---

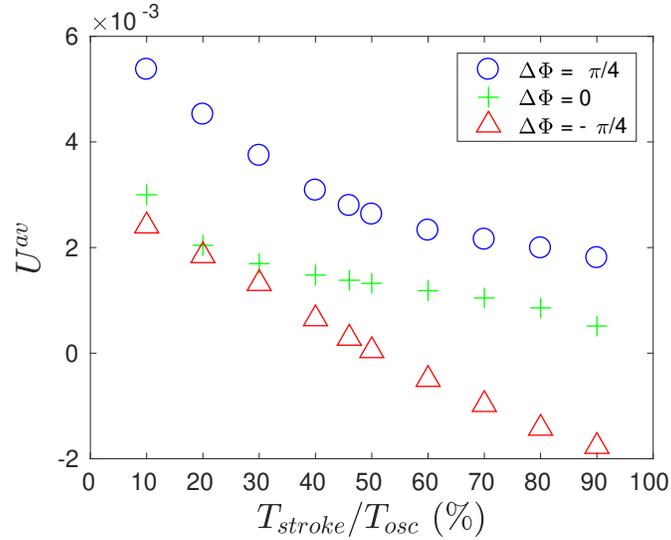


Figure 8.1 Vitesse moyenne  $U^{av}$  en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$  (en %) pour une onde antiplectique avec  $\Delta\Phi = \pi/4$ , une onde symplectique avec  $\Delta\Phi = -\pi/4$ , et une onde synchrone ( $\Delta\Phi = 0$ ). Résultats obtenus pour une hauteur de PCL  $h/L = 0.91$ , des espacements inter-cils  $a/L = 1.44$  et  $b/L = 0.45$ , et un ratio de viscosité  $r_\nu = 10$ .

avec  $\Delta\phi = \pi/4$  lorsque  $T_{stroke}/T_{osc} > 50\%$ , la situation équivaut si l'on se place dans la direction opposée au cas d'une onde symplectique de longueur d'onde opposée  $-\pi/4$ , dont la phase de récupération correspond à la phase de poussée de l'onde antiplectique, et la phase de poussée à la phase de récupération.

Pour le cas symplectique de la figure 8.1, la décroissance de  $U^{av}$  à mesure que  $T_{stroke}/T_{osc}$  croît semble linéaire. Nous noterons que pour une phase de poussée rapide ( $T_{stroke}/T_{osc} < 50\%$ ), la vitesse  $U^{av}$  générée est positive; tandis que pour une phase de poussée lente ( $T_{stroke}/T_{osc} > 50\%$ ), la vitesse est négative, indiquant par là un contre-écoulement. Notons ici que la norme de la vitesse négative maximale (obtenue lorsque  $T_{stroke} = 90\%T_{osc}$ ), est plus faible que celle de la vitesse positive maximale (obtenue lorsque  $T_{stroke} = 10\%T_{osc}$ ), ceci étant dû à l'asymétrie spatiale du battement. Le même phénomène se retrouve chez les cas antiplectique et synchrone, lorsque l'on compare les écarts entre les vitesses maximales et minimales avec les vitesses obtenues lorsque  $T_{stroke}/T_{osc} = 50\%$ .

La figure 8.2 présente la puissance adimensionnée  $P^*$  en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$  (en %) pour les trois types de coordination ciliaire. Il est important de remarquer que le cas synchrone nécessite une puissance plus faible que les cas  $\Delta\Phi \pm \pi/4$ , ce qui est contraire à ce qui est présenté sur la figure 5.9 où le cas synchrone nécessitait une puissance plus importante. Ceci est dû au fait que le nombre de Reynolds utilisé ici ( $Re = \mathcal{O}(10^{-2})$ ) est plus faible

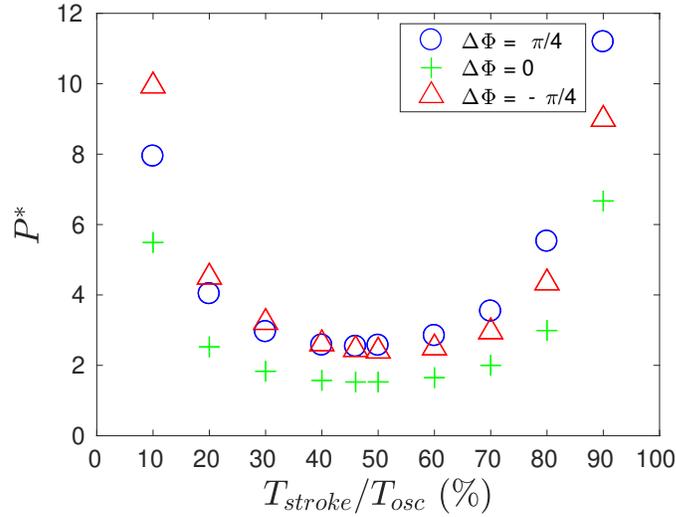


Figure 8.2 Puissance adimensionnée  $P^*$  en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$  (en %) pour une onde antiplectique avec  $\Delta\Phi = \pi/4$ , une onde symplectique avec  $\Delta\Phi = -\pi/4$ , et une onde synchrone ( $\Delta\Phi = 0$ ). Résultats obtenus pour une hauteur de PCL  $h/L = 0.91$ , des espacements inter-cils  $a/L = 1.44$  et  $b/L = 0.45$ , et un rapport de viscosité  $r_\nu = 10$ .

qu'au chapitre 5, où les effets inertiels annulaient le contre-écoulement sensé se produire pour le cas synchrone lorsque les cils effectuaient leur phase de récupération. Ici, le contre-écoulement a lieu pour le cas synchrone, et les cils en phase de récupération ne vont donc pas à "contre-courant", ce qui fait que la puissance requise pour effectuer leur mouvement de battement est moindre.

Notons sur la figure 8.2 que les comportements des trois types de coordination sont quasiment symétriques par rapport à l'axe vertical situé en  $T_{stroke}/T_{osc} = 50\%$ ; avec toutefois un léger écart sur la puissance requise : par exemple, l'onde antiplectique nécessite une puissance légèrement plus faible lorsque  $T_{stroke}/T_{osc} = 10\%$  que lorsque  $T_{stroke}/T_{osc} = 90\%$ . Ceci est une conséquence de l'asymétrie spatiale du battement. Notons aussi que les ondes antiplectiques et symplectiques nécessitent une puissance relativement similaire lorsque la différence entre  $T_{stroke}$  et  $T_{recovery}$  est faible. Enfin, l'onde antiplectique nécessite une puissance plus faible que l'onde symplectique lorsque  $T_{stroke}/T_{osc} < 50\%$ , et plus grande lorsque  $T_{stroke}/T_{osc} > 50\%$ .

À partir de  $U^{av}$  et de  $P^*$ , il est possible de construire un ratio énergétique similaire à celui utilisé au chapitre 5 (figure 8.3). Il est ainsi possible d'observer l'existence d'un maximum d'efficacité pour l'onde antiplectique lorsque  $T_{stroke} \approx 0.3T_{osc}$ , ce qui correspond à ce qui est observé dans la nature, où la phase de poussée des cils occupe environ 30% de la

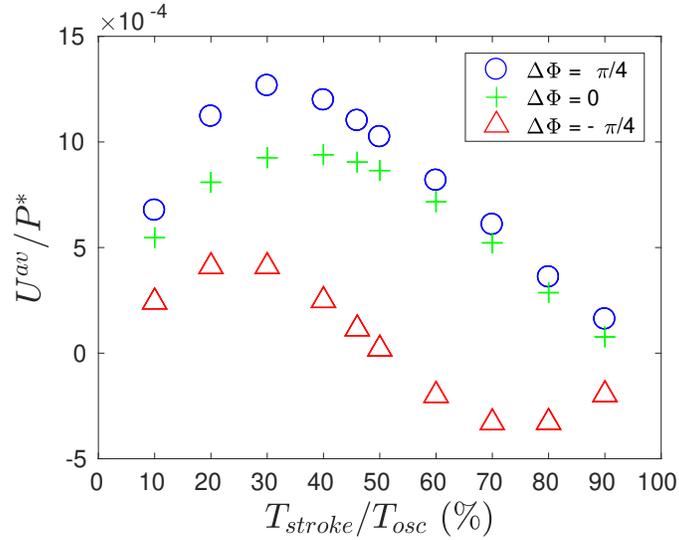


Figure 8.3 Ratio énergétique  $U^{av}/P^*$  en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$  (en %) pour une onde antiplectique avec  $\Delta\Phi = \pi/4$ , une onde symplectique avec  $\Delta\Phi = -\pi/4$ , et une onde synchrone ( $\Delta\Phi = 0$ ). Résultats obtenus pour une hauteur de PCL  $h/L = 0.91$ , des espacements inter-cils  $a/L = 1.44$  et  $b/L = 0.45$ , et un ratio de viscosité  $r_\nu = 10$ .

période totale de battement [200]. Pour le cas synchrone, un optimum plus faible que pour le cas antiplectique est obtenu lorsque  $T_{stroke} \approx 0.4T_{osc}$ . Enfin, pour le cas symplectique, un optimum plus faible que les deux précédents est obtenu lorsque  $T_{stroke} \approx 0.25T_{osc}$ , ce qui implique que pour atteindre cet optimum les cils doivent battre plus vite que pour l'onde antiplectique lors de la phase de poussée. Un optimum négatif pour le contre-écoulement est également obtenu pour l'onde symplectique lorsque  $T_{stroke} \approx 0.75T_{osc}$ .

Terminons cette partie en observant comment les résultats présentés jusqu'ici varient si l'on considère des décalages de phase différents. La figure 8.4 (a) présente les vitesses moyennes  $U^{av}$  obtenues en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$  pour différents décalages de phase, et la figure 8.4 (b) les ratios énergétiques correspondants. Sur la figure 8.4 (a), le cas  $\Delta\Phi = \pi/12$  induit une vitesse moyenne quasi identique au cas  $\Delta\Phi = \pi/4$ , et cela est une conséquence de la valeur de  $h/L$  choisie. Rappelons en effet que les valeurs obtenues pour la vitesse étaient très proches pour les cas  $\Delta\Phi = \pi/12$  et  $\Delta\Phi = \pi/4$  (figure 7.5). Sur la figure 8.4 (a), nous observons ainsi que modifier l'asymétrie temporelle du battement n'influence pas significativement cette similarité entre les vitesses générées par les deux cas : les valeurs de  $U^{av}$  obtenues pour les cas  $\Delta\Phi = \pi/12$  et  $\Delta\Phi = \pi/4$  restent proches quelque soit le degré d'asymétrie temporelle.

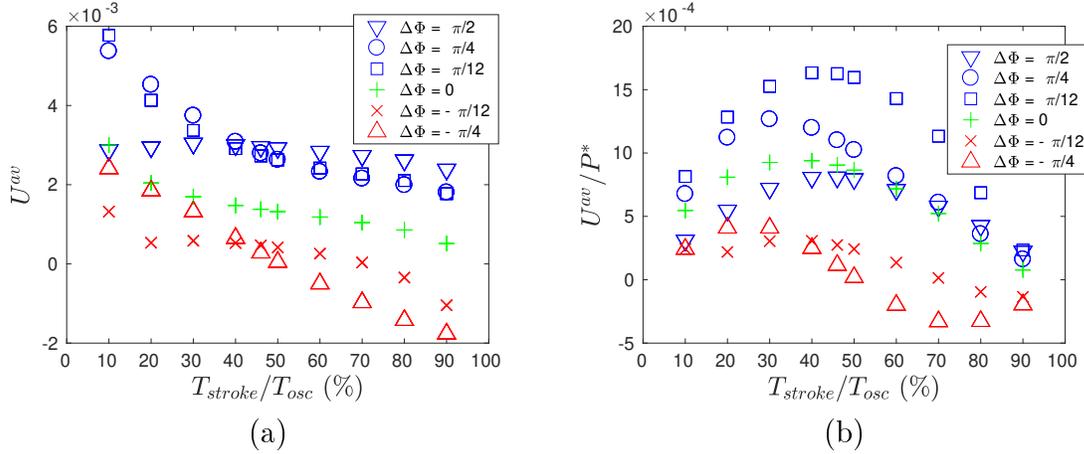


Figure 8.4 (a) Vitesse  $U^{av}$  et (b) ratio énergétique  $U^{av}/P^*$  en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$  (en %) pour différents décalages de phase  $\Delta\Phi$ . Résultats obtenus pour une hauteur de PCL  $h/L = 0.91$ , des espacements inter-cils  $a/L = 1.44$  et  $b/L = 0.45$ , et un ratio de viscosité  $r_\nu = 10$ .

Pour le cas  $\Delta\Phi = \pi/2$ , la variation de la vitesse moyenne est beaucoup moins forte avec  $T_{stroke}/T_{osc}$ , et reste à peu près constante. Notons toutefois une différence majeure avec les cas  $\Delta\Phi = \pi/12$  et  $\Delta\Phi = \pi/4$  : il existe un optimum dans la vitesse pour le cas  $\Delta\Phi = \pi/2$  pour  $T_{stroke}/T_{osc} \approx 30\%$ . Pour le cas symplectique avec  $\Delta\Phi = -\pi/12$ , l'allure de la vitesse est relativement similaire à celle du cas synchrone, mais avec une valeur moindre de  $U^{av}$ .

Enfin, sur la figure 8.4 (b), il est possible de voir que le meilleur ratio énergétique est obtenu pour l'onde antiplectique avec  $\Delta\Phi = \pi/12$  pour une valeur de  $T_{stroke}/T_{osc} \approx 45\%$ .

## 8.2 Évolution de l'optimum énergétique en fonction de l'aspiration/soufflage de l'interface PCL-mucus

Nous avons vu au chapitre 7 que le déplacement de l'interface PCL-mucus influence énormément le transport généré par les cils. Nous avons également observé en §8.1 l'existence d'optima énergétiques dans la vitesse générée par le battement des cils en fonction des durées respectives des phases de poussée et de récupération. Dans cette partie, nous allons déterminer comment ces optima évoluent à mesure que l'on agit sur le déplacement de l'interface PCL-mucus aux travers des paramètres introduits en §7.3 : l'espacement inter-cils  $b/L$ , la hauteur de PCL  $h/L$ , et le ratio de viscosité  $r_\nu$ .

### 8.2.1 Évolution de l'optimum énergétique avec l'espacement inter-cils $b/L$

De l'étude des figures 8.1, et 8.5 (a–b), il est possible de constater que la vitesse moyenne  $U^{av}$  diminue à mesure que l'espacement  $b/L$  augmente, comme cela l'a déjà été mentionné en §7.3. Sur la figure 8.5 (b), où l'effet d'aspiration/soufflage de l'interface est très faible, il est possible de constater que l'évolution des vitesses  $U^{av}$  suit une même tendance pour les trois types de coordination ciliaire avec le degré d'asymétrie temporelle. Ainsi, sans l'effet d'aspiration/soufflage de l'interface, l'onde symplectique ne génère pas de contre-écoulement, et induit une vitesse presque aussi importante que celle du cas synchrone. Cela n'est plus vrai lorsque  $b/L$  est plus faible, et que l'aspiration/soufflage de l'interface a lieu : voir figures 8.5 (a) et 8.1 pour le cas  $\Delta\Phi = -\pi/4$ .

Il est intéressant de noter, sur la figure 8.5 (b), une première décroissance importante de  $U^{av}$  lorsque  $T_{stroke} = 0.1T_{osc}$ , et une seconde lorsque  $T_{stroke} = 0.9T_{osc}$ , pour les trois coordinations ciliaires. Toutefois, ces fortes décroissances ne se retrouvent pas dans les courbes des cas antiplectiques et symplectiques des figures 8.5 (a) et 8.1 où l'aspiration/soufflage de l'interface est alors présent. Cela indique que le gain dû au mécanisme d'aspiration/soufflage est plus important pour une faible asymétrie temporelle, et donc que le mécanisme d'aspiration/soufflage est plus efficace lorsqu'il y a autant de cils en phase de poussée et en phase de récupération au même instant. En effet, pour de très faibles (respectivement très fortes) valeurs de  $T_{stroke}/T_{osc}$ , la phase de poussée (respectivement de récupération) est très rapidement effectuée, et il y a donc, à un instant donné, toujours plus de cils en phase de récupération (respectivement poussée). Ceci est en accord avec les résultats de la figure 8.4 (a), où le plus grand optimum a été obtenu pour une onde antiplectique avec  $\Delta\Phi = \pi/12$  et une valeur  $T_{stroke}/T_{osc} \approx 45\%$ .

Sur les figures 8.2 et 8.5 (c–d), on constate que les cils requièrent moins de puissance pour effectuer leur cycle de battement à mesure que  $b/L$  augmente, et tout particulièrement pour les très faibles et très fortes valeurs de  $T_{stroke}/T_{osc}$ . Le mécanisme d'aspiration/soufflage impose ainsi aux cils de dépenser plus d'énergie lors d'un cycle de battement. Notons que la diminution de la puissance dépensée avec  $b/L$  est bien plus importante pour les cas antiplectique et symplectique que pour le cas synchrone, où la puissance dépensée est relativement similaire : ceci est cohérent avec le fait qu'il n'y a pas de mécanisme d'aspiration/soufflage pour le cas synchrone, qui n'est donc pas fortement influencé par l'augmentation de  $b/L$  (seule la diminution de la densité de cils influe le cas synchrone). Enfin, il est important de remarquer que les écarts de puissance entre les cas symplectique et antiplectique diminuent avec l'augmentation de l'espacement inter-cils  $b/L$ , et que la

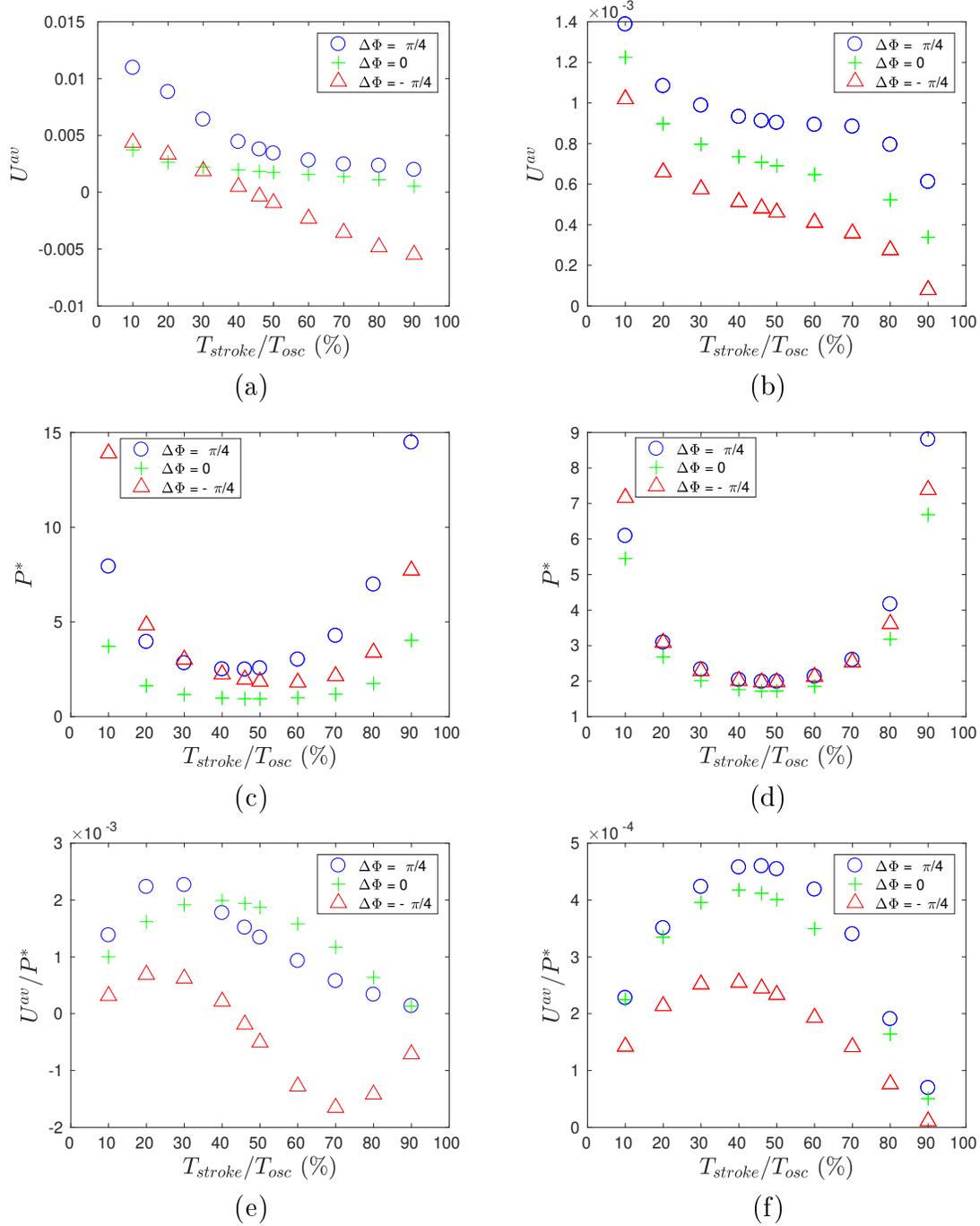


Figure 8.5 Influence de l'espacement inter-cils  $b/L$  sur l'évolution de la vitesse moyenne  $U^{av}$ , de la puissance adimensionnée  $P^*$ , et du ratio énergétique  $U^{av}/P^*$ . (a) Vitesse moyenne  $U^{av}$  en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$  (en %) pour un espacement inter-cils  $b/L = 0.18$  et (b) pour un espacement inter-cils  $b/L = 1.63$ . (c) Puissance adimensionnée  $P^*$  en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$  (en %) pour un espacement inter-cils  $b/L = 0.18$  et (d) pour un espacement inter-cils  $b/L = 1.63$ . (e) Ratio énergétique  $U^{av}/P^*$  en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$  (en %) pour un espacement inter-cils  $b/L = 0.18$  et (f) pour un espacement inter-cils  $b/L = 1.63$ . La hauteur de de PCL est  $h/L = 0.91$ , le ratio de viscosité est  $r_\nu = 10$ , et l'espacement dans la direction du battement est  $a/L = 1.44$ . Notons ici que les échelles des ordonnées sur les paires de figures (a-b), (c-d), et (e-f) ne sont pas les mêmes.

puissance dépensée se rapproche de celle du cas synchrone. Ceci est une conséquence directe de la diminution du phénomène d'aspiration-soufflage de l'interface lorsque  $b/L$  augmente.

Sur les figures 8.3, et 8.5 (e-f), il est possible de constater que les optima des ratios énergétiques évoluent avec l'espacement inter-cils. Ainsi, l'optimum pour l'onde antiplectique se situe aux alentours de  $T_{stroke} \approx 0.25T_{osc}$  pour l'espacement  $b/L = 0.18$  (figure 8.5 (e)); aux alentours de  $T_{stroke} \approx 0.30T_{osc}$  pour l'espacement  $b/L = 0.45$  (figure 8.3); et aux alentours de  $T_{stroke} \approx 0.45T_{osc}$  pour l'espacement  $b/L = 1.63$  (figure 8.5 (f)). Notons ici que les valeurs obtenues pour les ratios énergétiques diminuent à mesure que  $b/L$  augmente. Ainsi, les meilleurs ratios énergétiques sont obtenus pour le plus faible espacement inter-cils  $b/L = 0.18$ .

Il est intéressant de remarquer que l'optimum du cas synchrone, non affecté par le mécanisme d'aspiration/soufflage, ne se déplace pas avec l'augmentation de  $b/L$ , et se situe toujours aux alentours de  $T_{stroke} \approx 0.40T_{osc}$ . En observant la figure 8.5 (e), il est possible de constater qu'il existe une gamme de valeurs de  $T_{stroke}/T_{osc}$  pour laquelle le cas synchrone induit un meilleur ratio énergétique que le cas antiplectique; bien que le plus grand optimum énergétique soit toujours obtenu pour l'onde antiplectique.

Toujours sur la figure 8.5 (e), il est possible d'observer que le mécanisme d'aspiration-soufflage induit un minimum pour l'onde symplectique lorsque  $T_{stroke} \approx 0.70T_{osc}$ , bien plus important que le maximum obtenu lorsque  $T_{stroke} \approx 0.25T_{osc}$ . Cela nous indique que la combinaison de l'asymétrie temporelle et du mécanisme d'aspiration/soufflage peut entièrement contrecarrer et dépasser en intensité les effets de l'asymétrie spatiale du battement ciliaire.

Sur la figure 8.5 (f), qui correspond à une configuration sans mécanisme d'aspiration-soufflage, l'optimum du cas antiplectique s'est décalé vers la droite et se situe aux alentours de  $T_{stroke} \approx 0.45T_{osc}$ . Cette valeur de  $T_{stroke}/T_{osc}$  diffère de ce qui est observé dans la nature, où les cils ont des phases de poussée bien plus rapides que les phases de récupération ( $T_{stroke}/T_{osc} \approx 0.30$ ). Cela est néanmoins parfaitement cohérent avec les résultats précédents. En effet, cette configuration particulière, où  $b/L = 1.63$ , ne correspond pas non plus aux configurations que l'on trouve dans la nature, où la densité ciliaire est bien plus élevée ( $b/L$  bien plus faible). Cela nous indique que, si l'on diminue l'espacement inter-cils  $b/L$ , en partant de  $b/L = 1.63$  qui correspond à une configuration non réaliste où la densité ciliaire est trop faible, alors l'optimum énergétique se décale vers des valeurs de  $T_{stroke}/T_{osc}$  plus réalistes à mesure que la densité ciliaire augmente. Notons ici que l'allure

de la courbe correspondant au cas symplectique est maintenant similaire à celles des cas antiplectique et synchrone.

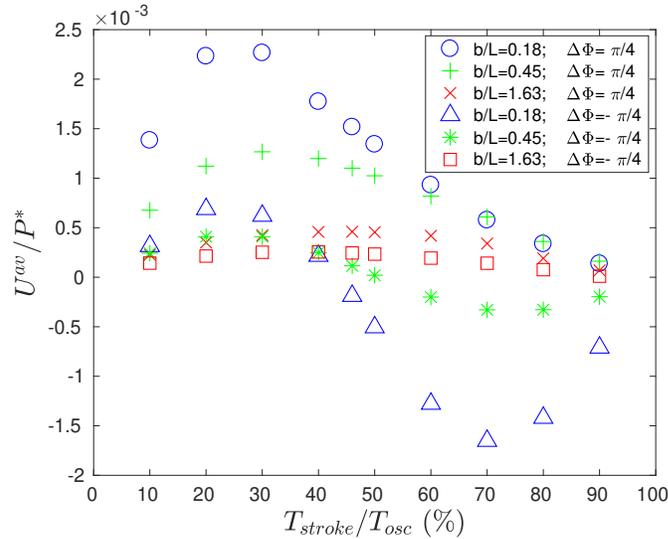


Figure 8.6 Ratio énergétique  $U^{av}/P^*$  en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$  pour trois espacements inter-cils  $b/L$  pour l'onde antiplectique  $\Delta\Phi = \pi/4$  et l'onde symplectique  $\Delta\Phi = -\pi/4$ . Résultats obtenus pour une hauteur de PCL  $h/L = 0.91$ , un ratio de viscosité  $r_\nu = 10$ , et un espacement  $a/L = 1.44$ .

Enfin, afin d'illustrer encore plus clairement l'influence de l'espacement inter-cils sur l'évolution de l'optimum énergétique, tant en termes de degré d'asymétrie temporelle que d'amplitude du ratio énergétique, la figure 8.6 présente les ratios énergétiques obtenus pour les trois espacements inter-cils  $b/L$  testés pour le cas de l'onde antiplectique  $\Delta\Phi = \pi/4$  et de l'onde symplectique  $\Delta\Phi = -\pi/4$ . Sur cette figure, on observe la brusque diminution de l'optimum énergétique pour le cas antiplectique à mesure que  $b/L$  augmente et que l'effet d'aspiration/soufflage disparaît. Deux minima négatifs existent pour le cas symplectique lorsque l'aspiration-soufflage de l'interface se produit (pour  $b/L = 0.18$  et pour  $b/L = 0.45$ ), dont les amplitudes sont supérieures à celles des optima positifs. Ainsi, lorsque  $b/L$  est faible et que les cils battent en organisation symplectique, les cils qui effectent leur phase de récupération (cil courbés) avec  $T_{stroke}/T_{osc} = 70\%$  génèrent un contre-écoulement plus important que les cils qui effectuent leur phase de poussée (cils droits) avec  $T_{stroke}/T_{osc} = 25\%$ . Cela nous indique ainsi que le caractère "éloigné" des cils lors de la phase de récupération des ondes symplectiques l'emporte sur l'asymétrie spatiale du battement des cils.

### 8.2.2 Évolution de l'optimum énergétique avec la hauteur de PCL $h/L$

Les figures 8.1 et 8.7 (a-c-e) présentent l'évolution de la vitesse moyenne  $U^{av}$  en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$  ( $r_\nu = 10$ ,  $a/L = 1.44$ , et  $b/L = 0.45$ ), pour des hauteurs de PCL  $h/L = 0.77$ ,  $0.91$ ,  $1.09$ , et  $1.27$ . Il est ainsi possible de constater que la vitesse moyenne  $U^{av}$  diminue avec l'augmentation de  $h/L$  pour l'onde antiplectique avec  $\Delta\Phi = \pi/4$ ; tandis qu'au contraire  $U^{av}$  augmente pour l'onde symplectique avec  $\Delta\Phi = -\pi/4$ .

Il est également possible d'observer sur les figures 8.1 et 8.7 (a-c-e) une transition progressive pour l'onde antiplectique entre le cas où l'aspiration/soufflage de l'interface est fort (Fig. 8.7 (a),  $h/L = 0.77$ ) et où il est faible (Fig. 8.7 (e),  $h/L = 1.27$ ), en observant l'allure générale de la courbe : ainsi, la courbe  $\Delta\Phi = \pi/4$  de la figure 8.7 (a) est relativement linéaire avec  $T_{stroke}/T_{osc}$ ; tandis que la courbe  $\Delta\Phi = \pi/4$  de la figure 8.7 (e) à une allure plus proche du cas synchrone. Cela est également vrai pour l'allure du cas symplectique qui ressemble à celles des cas antiplectique et synchrone. Notons également sur cette figure que les ondes antiplectique et symplectique induisent des vitesses moyennes extrêmement proches, ce qui s'explique par l'absence de l'effet d'aspiration/soufflage de l'interface.

Les figures 8.3 et 8.7 (b-d-f) présentent l'évolution du ratio énergétique  $U^{av}/P^*$  en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$ , pour des hauteurs de PCL  $h/L = 0.77$ ,  $0.91$ ,  $1.09$ , et  $1.27$ . On observe que les valeurs des optima des ratios énergétiques ont tendance à diminuer avec l'augmentation de  $h/L$  pour l'onde antiplectique, et à augmenter pour l'onde symplectique. Sur les figures 8.7 (b) et 8.3, la différence d'allure des ratios énergétiques entre les cas  $\Delta\Phi = \pm\pi/4$  est très marquée, avec la présence d'un unique optimum pour l'onde antiplectique aux alentours de  $T_{stroke} = 0.3T_{osc}$ ; tandis que l'onde symplectique présente un optimum vers  $T_{stroke} \approx 0.25T_{osc}$  et un contre-optimum vers  $T_{stroke} = 0.7T_{osc}$ .

Les figures 8.8 (a) et (b) présentent les ratios énergétiques en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$  (en %) pour les cas antiplectique et symplectique respectivement et pour différentes hauteurs de PCL. L'amplitude de l'optimum énergétique diminue à mesure que  $h/L$  augmente pour le cas antiplectique, et se décale progressivement vers la droite. Notons que pour le cas symplectique (figure 8.8 (b)), le décalage des optima vers la droite est plus marqué. Notons aussi que le cas  $h/L = 0.91$  du cas symplectique résulte en un optimum et un contre-optimum plus importants que ceux du cas  $h/L = 0.77$ .

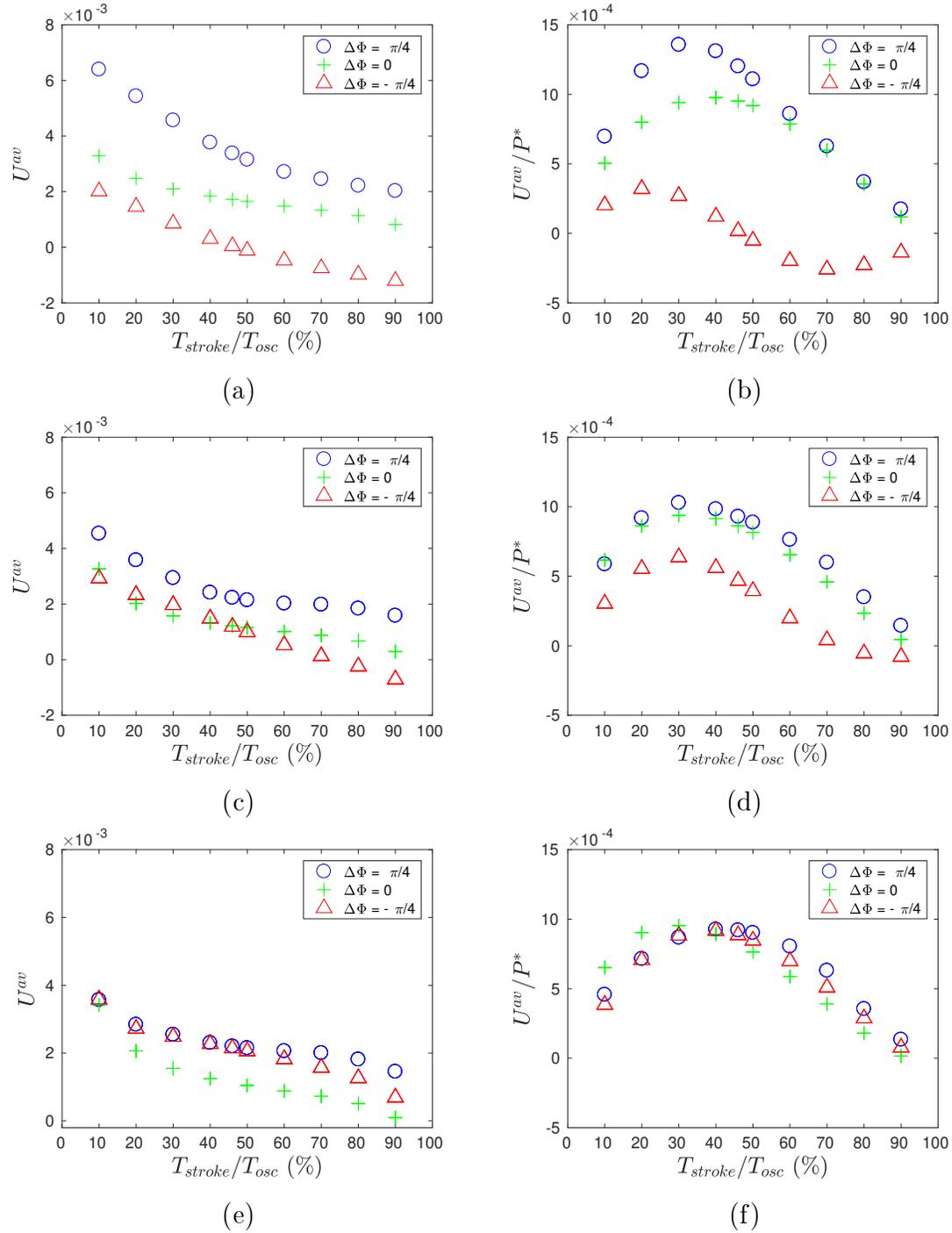


Figure 8.7 Influence de la hauteur de PCL  $h/L$  sur la vitesse moyenne  $U^{av}$ , et sur le ratio énergétique  $U^{av}/P^*$  en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$ . (a) Vitesse moyenne  $U^{av}$  et (b) ratio énergétique  $U^{av}/P^*$  pour  $h/L = 0.77$ . (c) Vitesse moyenne  $U^{av}$  et (d) ratio énergétique  $U^{av}/P^*$  pour  $h/L = 1.09$ . (e) Vitesse moyenne  $U^{av}$  et (f) ratio énergétique  $U^{av}/P^*$  pour  $h/L = 1.27$ . Les espacements inter-cils sont  $a/L = 1.44$  et  $b/L = 0.45$ . Le ratio de viscosité est  $r_\nu = 10$ .

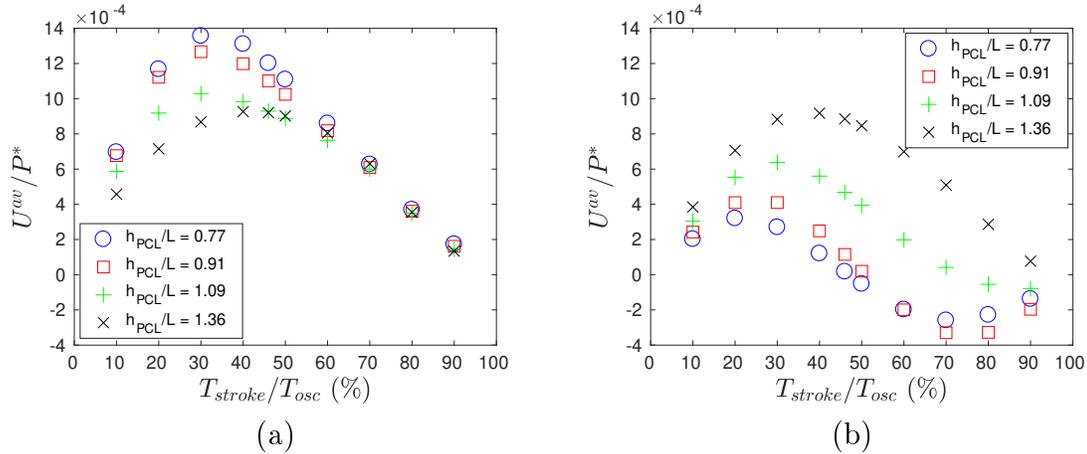


Figure 8.8 Ratio énergétique  $U^{av}/P^*$  en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$  (en %) pour différentes hauteurs de PCL, pour (a) une onde antiplectique telle que  $\Delta\Phi = \pi/4$ ; et (b) une onde symplectique telle que  $\Delta\Phi = -\pi/4$ . Les espacements inter-cils sont  $a/L = 1.44$  et  $b/L = 0.45$ . Le ratio de viscosité est  $r_\nu = 10$ .

Enfin, la figure 8.9 présente l'évolution de la valeur des optima du ratio énergétique  $U^{av}/P^*$  en fonction de  $h/L$  pour les trois types de coordination ciliaire. Les comportements des ondes antiplectique, symplectique, et synchrone diffèrent clairement : la valeur des optima pour l'onde antiplectique diminue avec  $h/L$  tandis qu'elle augmente pour l'onde symplectique. Au contraire, le cas synchrone résulte en des optima de même amplitude pour les quatre valeurs de  $h/L$  testées. Cela est encore une fois dû au mécanisme d'aspiration-soufflage de l'interface qui diminue à mesure que  $h/L$  augmente. Cette augmentation est néfaste pour l'onde antiplectique, pour laquelle les pointes des cils en phase de poussée pénètrent moins profondément dans le mucus. L'écoulement généré devient alors beaucoup plus faible, rendant l'onde antiplectique bien moins efficace à transporter le mucus. Pour l'onde symplectique, le contraire se produit : à mesure que  $h/l$  augmente et que l'effet d'aspiration-soufflage disparaît, les cils en phase de récupération ne peuvent plus pénétrer le mucus. Le contre-écoulement généré par ces derniers, qui contrecarrait l'écoulement généré par les cils en phase de poussée, devient ainsi de plus en plus faible. Cela rend possible l'émergence d'un écoulement unidirectionnel de plus en plus puissant, rendant l'onde symplectique de plus en plus efficace. Enfin, pour l'onde synchrone, qui n'est pas concernée par le phénomène d'aspiration-soufflage, la modification de la hauteur de PCL  $h/L$  n'impacte pas grandement son optimum énergétique.

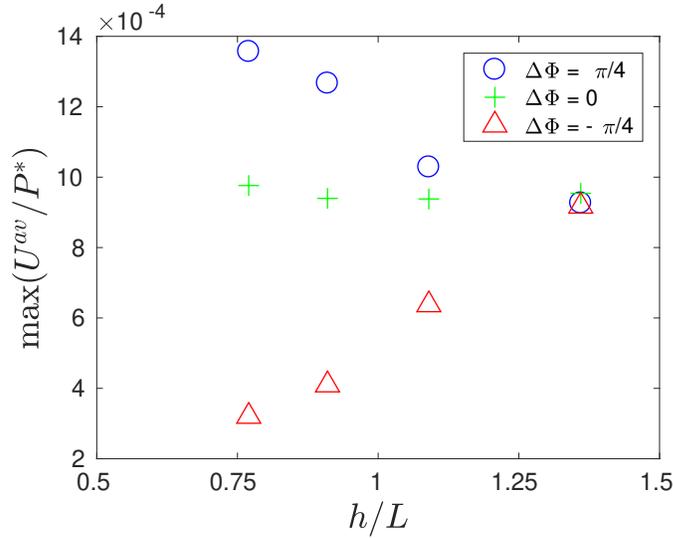


Figure 8.9 Valeur des optima du ratio énergétique  $U^{av}/P^*$  en fonction de  $h/L$  pour les trois types de coordination ciliaire. Les espacements inter-cils sont  $a/L = 1.44$  et  $b/L = 0.45$ . Le ratio de viscosité est  $r_\nu = 10$ .

### 8.2.3 Évolution de l'optimum énergétique avec le ratio de viscosité

$r_\nu$

Les figures 8.1, et 8.10 (a–b) présentent l'évolution de la vitesse moyenne  $U^{av}$  en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$  ( $a/L = 1.44$ ,  $b/L = 0.45$ , et  $h/L = 0.91$ ), pour des rapports de viscosité  $r_\nu = 2$ , 10, et 20. Rappelons ici que pour tester différents rapports de viscosité, seule la viscosité de la PCL est modifiée. Comme mentionné au chapitre 7, on observe que l'augmentation du ratio de viscosité tend à faire croître la vitesse moyenne  $U^{av}$  générée par le battement des cils, et ce quelque soit le degré d'asymétrie temporelle. On observe aussi sur ces figures le caractère bénéfique de la lubrification.

Les figures 8.3, et 8.10 (c–d) présentent l'évolution du ratio énergétique  $U^{av}/P^*$  en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$ , pour les ratios de viscosité  $r_\nu = 2$ , 10, et 20. Ici, l'influence du ratio de viscosité, et le gain dû à la lubrification, deviennent clairs : les optima atteints par les trois types de coordination ciliaire augmentent à mesure que le ratio de viscosité augmente. Le gain est particulièrement important pour le cas synchrone, dont la courbe se superpose avec le cas antiplectique sur la figure 8.10 (d). Cette plus forte augmentation est due au fait que l'interface mucus-PCL reste toujours plate pour le cas synchrone, qui profite au maximum de l'effet de lubrification.

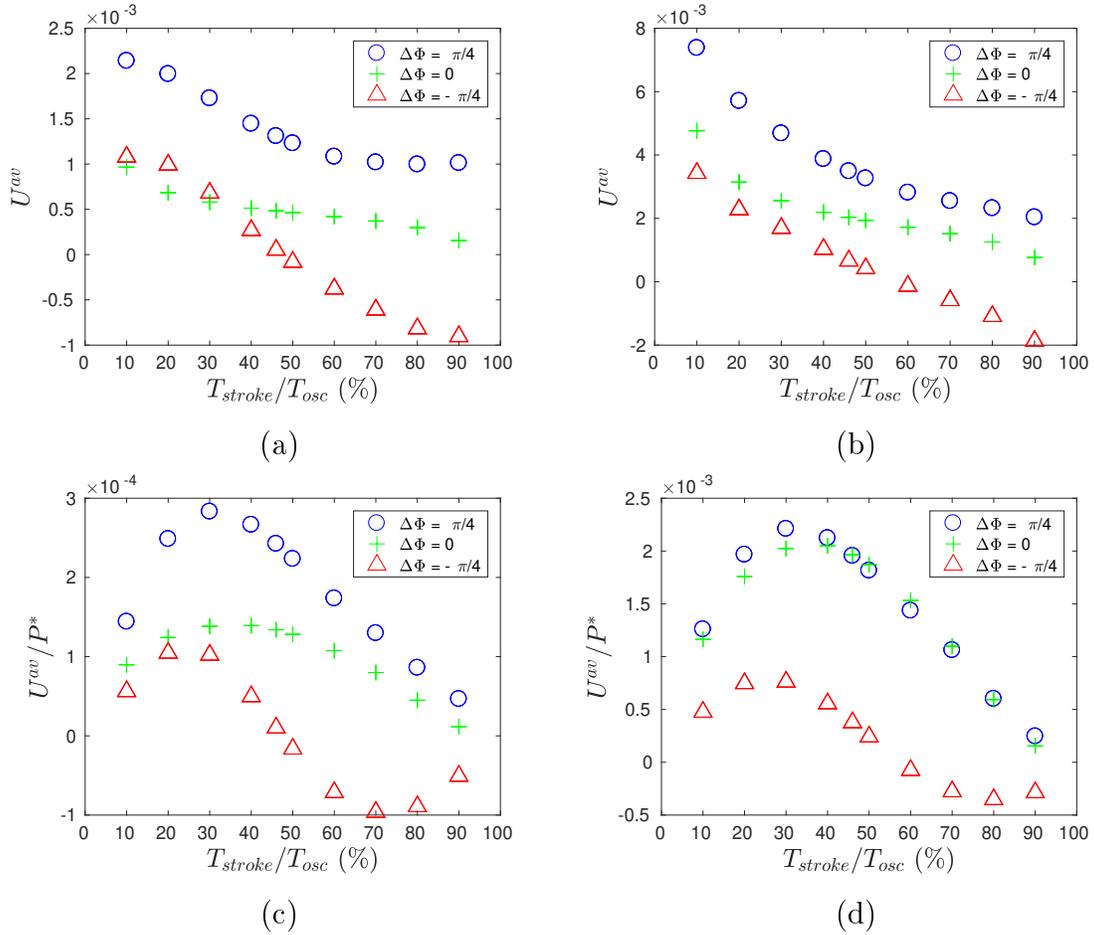


Figure 8.10 Influence du ratio de viscosité  $r_\nu$  sur l'évolution de la vitesse moyenne  $U^{av}$  et du ratio énergétique  $U^{av}/P^*$ . (a) Vitesse moyenne  $U^{av}$  en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$  (en %) pour un ratio de viscosité  $r_\nu = 2$ . (b) Vitesse moyenne  $U^{av}$  en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$  (en %) pour un ratio de viscosité  $r_\nu = 20$ . (c) Ratio énergétique  $U^{av}/P^*$  en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$  (en %) pour un ratio de viscosité  $r_\nu = 2$ . (d) Ratio énergétique  $U^{av}/P^*$  en fonction de  $T_{stroke}/T_{osc}$  (en %) pour un ratio de viscosité  $r_\nu = 20$ . Les espacements inter-cils sont  $a/L = 1.44$  et  $b/L = 0.45$ . La hauteur de PCL est  $h/L = 0.91$ . Notons ici que les échelles des ordonnées pour les vitesses sur les figures (a-b), et pour les ratios énergétiques sur les figures (c-d), ne sont pas les mêmes.

Notons que l'optimum du cas antiplectique est atteint lorsque  $T_{stroke} \approx 0.3T_{osc}$  pour les trois ratios de viscosité testés. Pour l'onde symplectique, celui-ci est atteint lorsque  $T_{stroke} \approx 0.25T_{osc}$ , et ne semble pas non plus varier avec la variation du ratio de viscosité. Ainsi, les optima des ratios énergétiques semblent peu (voire pas) dépendants de la variation du ratio de viscosité. Le seul effet notable de l'augmentation du ratio de viscosité consiste donc en une augmentation de la vitesse moyenne  $U^{av}$  due à l'effet de lubrification, sans changement notable sur le mécanisme d'aspiration/soufflage. En effet, le fait

que les optima énergétiques soient atteints pour les mêmes valeurs de  $T_{stroke}/T_{osc}$  pour les trois valeurs de  $r_\nu$  testées nous indique que le mécanisme d'aspiration/soufflage n'est pas fortement impacté par l'augmentation du ratio de viscosité.

### 8.3 Conclusion

Dans ce chapitre, l'influence de l'asymétrie temporelle sur l'écoulement généré par les cils a été étudiée, en agissant sur les durées respectives des phases de poussée  $T_{stroke}$  et de récupération  $T_{recovery}$  tout en gardant constante la période de battement globale  $T_{osc}$ .

Pour les trois types d'ondes, l'écoulement résultant dépend fortement du degré d'asymétrie temporelle. Quelque soit le type de métachronie, plus la phase de poussée s'effectue rapidement, et plus les vitesses générées sont importantes.

Un critère énergétique, qui est le rapport de la vitesse fluide  $U^{av}$  générée par le battement des cils et de la puissance  $P^*$  dépensée par le système, a été introduit. Différents comportements ont ainsi pu être mis en évidence entre les ondes antipectiques, symplectiques, et synchrones. Dans tous les cas, la présence d'optima énergétiques a pu être observée. Pour les ondes antipectiques et synchrones, ces optima sont systématiquement obtenus pour des valeurs de  $T_{stroke}/T_{osc} < 50\%$ , c'est-à-dire avec une phase de poussée plus rapide que la phase de récupération. Chez les ondes symplectiques, deux optima sont généralement observés : l'un est positif et est obtenu pour des valeurs de  $T_{stroke}/T_{osc} < 50\%$ , et l'autre est négatif (c'est-à-dire qu'un contre-écoulement se produit) et est obtenu pour des valeurs de  $T_{stroke}/T_{osc} > 50\%$ .

Les ondes antipectiques résultent en de plus grands optima. Ces derniers sont trouvés pour des durées réalistes de  $T_{stroke}$ , indiquant fortement que l'asymétrie temporelle telle qu'observée chez les cils de l'épithélium respiratoire est gouvernée par un critère énergétique.

L'influence sur ces optima du mécanisme d'aspiration-soufflage de l'interface PCL-mucus, identifié au chapitre 7, a été étudiée aux travers de trois variables : l'espacement inter-cils  $b/L$ , la hauteur de PCL  $h/L$ , et le rapport de viscosité  $r_\nu$ .

Pour les trois types de coordination ciliaire, nous observons qu'augmenter l'espacement inter-cils  $b/L$  entraîne une diminution significative de l'amplitude des optima. Puisque cette diminution est tout aussi marquée pour le cas synchrone que pour les cas avec métachronie, cela indique que cette diminution est due à la diminution de la densité ciliaire qui se produit de manière inhérente lorsque  $b/L$  augmente, et non à la disparition

---

du phénomène d'aspiration-soufflage. Dans le cas de l'onde antiplectique, pour laquelle l'optimum le plus important a été obtenu pour  $b/L = 0.18$  et  $T_{stroke}/T_{osc} \approx 25\%$ , les résultats montrent que diminuer la densité ciliaire décale cet optimum vers la droite, c'est à dire vers des valeurs de  $T_{stroke}/T_{osc}$  aux alentours de 50%. Cela n'est pas vrai pour le cas synchrone, pour lequel les optima sont toujours observés aux alentours de  $T_{stroke}/T_{osc} \approx 40\%$ , et indique donc que ce décalage vers la droite est probablement lié à la disparition du phénomène d'aspiration-soufflage de l'interface. Cela est également cohérent avec les observations expérimentales : en effet, le fait que l'on obtienne un très fort optimum aux alentours de  $T_{stroke}/T_{osc} \approx 25\%$  pour le cas antiplectique lorsque la densité ciliaire est élevée ( $b/L = 0.18$ ) correspond à ce qui est observé dans la nature, où la densité ciliaire est également très importante avec des cils dont la phase de poussée occupe environ 30% de la période totale de battement. Cela indique ainsi que l'asymétrie temporelle du battement des cils est probablement déterminée par un critère énergétique.

L'étude de l'influence de la hauteur de PCL  $h/L$  sur les optima obtenus a révélé trois comportements différents pour les trois types de coordination ciliaire. Ainsi, à densité ciliaire constante, l'amplitude de l'optimum diminue avec l'augmentation de  $h/L$  dans le cas antiplectique, reste constante pour le cas synchrone, et augmente pour le cas symplectique. Notons que pour les ondes antiplectiques et symplectiques, la diminution du phénomène d'aspiration-soufflage de l'interface à mesure que  $h/L$  augmente a pour effet de décaler vers la droite les valeurs de  $T_{stroke}/T_{osc}$  pour lesquelles sont obtenus les optima. À l'inverse, la position de l'optimum du cas synchrone n'est pas impactée par les variations de  $h/L$ .

En ce qui concerne le rapport de viscosité, il semble que ce dernier n'influence pas l'amplitude ni la position des optima énergétiques obtenus, mais impacte seulement la valeur de la vitesse moyenne  $U^{av}$  générée par les cils du fait de l'effet de lubrification dû à la PCL.

Une étude du couplage entre les asymétries spatiale et temporelle est la prochaine étape vers une meilleure compréhension de la manière dont est déterminée l'asymétrie temporelle chez un cil.



# CHAPITRE 9

## Travaux en cours

### Sommaire du chapitre

---

9.1	Cartographie de l'émergence d'ondes . . . . .	179
9.2	Rétroaction angulaire . . . . .	181
9.2.1	Observations expérimentales . . . . .	181
9.2.2	Loi de rétroaction angulaire . . . . .	183
9.2.3	Géométrie considérée . . . . .	184
9.2.4	Synchronisation angulaire . . . . .	184
9.2.5	Influence de la densité . . . . .	189
9.2.6	Influence du moment seuil et du coefficient de résistance à la rotation	190
9.2.7	Conclusion . . . . .	190

---

### 9.1 Cartographie de l'émergence d'ondes

Des résultats récents, montrés sur la figure 9.1, indiquent que, si l'on suppose une loi du moindre effort pour le comportement des cils ( $\alpha < 0$ ), les ondes antiplectiques émergent pour de petits espacements inter-cils ( $a/L \leq 1.5$ ), tandis que les ondes symplectiques émergent pour de plus grands espacements inter-cils ( $a/L \geq 1.5$ ). Puisque, dans la nature, les ondes antiplectiques sont plus souvent observées pour des tapis denses de cils, cela tendrait à montrer que les cils naturels suivent une loi du moindre-effort. Cela suggérerait aussi l'existence d'une valeur critique de la densité de cils,  $\rho_c = \rho(\alpha_c)$ , où  $\alpha_c$  est la valeur correspondante du paramètre de couplage, pour laquelle le type d'onde émergeant peut être contrôlé.

Notons la présence de zones blanches sur la figure 9.1. Ces "trous" correspondent à des simulations pour lesquelles le système n'a pas convergé vers une organisation en onde. Toutefois, il est possible d'observer dans ces simulations des synchronisations locales entre cils qui disparaissent au bout de quelques périodes de battement. Notons aussi que plusieurs longueurs d'ondes peuvent émerger au sein d'un même système. Ainsi, à mesure que l'espacement inter-cils  $a/L$  et que le nombre de cils  $N$  augmentent, il est possible d'ob-

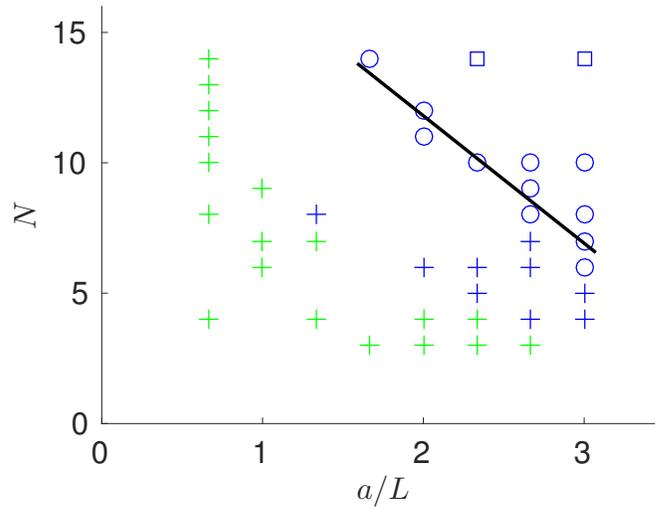


Figure 9.1 Cartographie de l'émergence d'ondes métachronales en fonction de l'espacement inter-cils  $a/L$  ( $L = 15$ ) et du nombre de cils  $N$  dans une rangée, pour une valeur du paramètre de couplage  $\alpha = -3.5$ . Vert : Onde antiplectique ; Bleu : Onde symplectique. Les marqueurs représentent respectivement : (+) : 1 longueur d'onde ; (o) : 2 longueur d'onde ; et (□) : 3 longueur d'onde. La hauteur de la PCL est  $h/L = 0.9$ , et le rapport de viscosité utilisé est  $r_\nu = 15$ .

server jusqu'à 3 longueurs d'ondes de tailles similaires au sein d'un même domaine. Cela nous indique qu'il y a une relation forte entre l'espacement inter-cils, et la longueur d'onde maximale qui peut émerger. Ainsi, si l'espacement entre les cils est trop important, ces derniers ne vont pas ressentir l'influence de leurs voisins lointains (si ce n'est évidemment aux travers des perturbations qu'ils induisent et qui sont transmises de cil en cil), et vont chercher à s'organiser avec leurs proches voisins uniquement. Le nombre et la taille des longueur d'ondes qui émergent va donc dépendre directement de la densité ciliaire, et une tendance, indiquée par un trait noir sur la figure 9.1, peut ainsi être devinée. Pour un système présentant un grand espacement inter-cils et avec suffisamment de cils ( $a/L = 3$  et  $N = 15$  par exemple), il s'avère ainsi que les cils vont préférer s'organiser en longueurs d'ondes courtes, et non en une seule onde "trop grande". Toutefois, si la densité ciliaire est importante, les cils vont ressentir les influences d'un plus grand nombre de voisins ; et cela permet l'émergence de longueur d'ondes plus importantes. Puisque une loi du type moindre effort implique l'émergence d'ondes antiplectiques pour les fortes densité ciliaires, cela implique avec notre modèle que seules ces ondes permettent l'émergence de longueurs d'ondes très grandes.

L'étude de Hussong *et al.* [99] a montré que le mouvement métachronal peut changer de symplectique à antiplectique lorsque les effets inertiels sont augmentés. Ici, nous avons mis

en évidence l'influence de la densité de cils : en supposant une loi du moindre effort pour les cils, notre modèle montre que la métachronie peut changer d'antiplectique à symplectique en diminuant la densité de cils.

## 9.2 Rétroaction angulaire

### 9.2.1 Observations expérimentales

L'un des objectifs à long terme du projet dans lequel s'inscrit cette thèse est de pouvoir simuler des configurations similaires à ce qui est observé sur l'épithélium respiratoire humain en termes de densité ciliaire et de répartition des touffes de cils. Pour cela, nous travaillons en collaboration avec le CINAM (Centre Interdisciplinaire de Nanoscience de Marseille) où des mesures expérimentales sont effectuées sur des épithéliums respiratoires reconstitués, dont une vue schématique est donnée sur la figure 9.2.

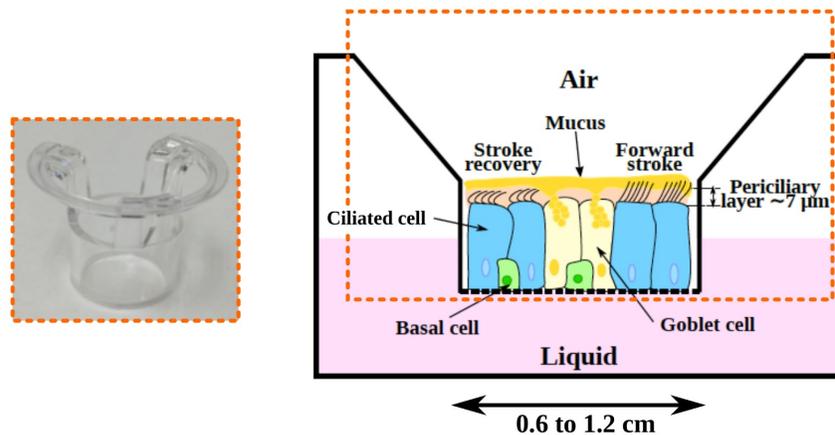


Figure 9.2 Épithélium respiratoire reconstitué. Les cils, organisés en touffes, battent dans une géométrie circulaire. Image de Khelloufi *et al.* [111].

Notamment, à partir d'un état désordonné des cils lors de la ciliogenèse (i.e. la phase de croissance des cils), ils observent que la direction de battement des cils présents sur une touffe tend à s'accorder avec la direction de battement des cils présents sur les touffes voisines au fur et à mesure de leur croissance ; jusqu'à un état final où l'orientation moyenne des touffes de cils dépend de leur position par rapport au centre de la chambre de culture [111]. Cette "organisation" de la direction de battement est rendue possible par le réagencement des cellules ciliées, qui "pivotent" à leur base. Il résulte de cette organisation globale des cellules ciliées un écoulement circulaire à la surface du mucus qui s'étend sur l'intégralité de la chambre de culture, tel que présenté sur la figure 9.3.

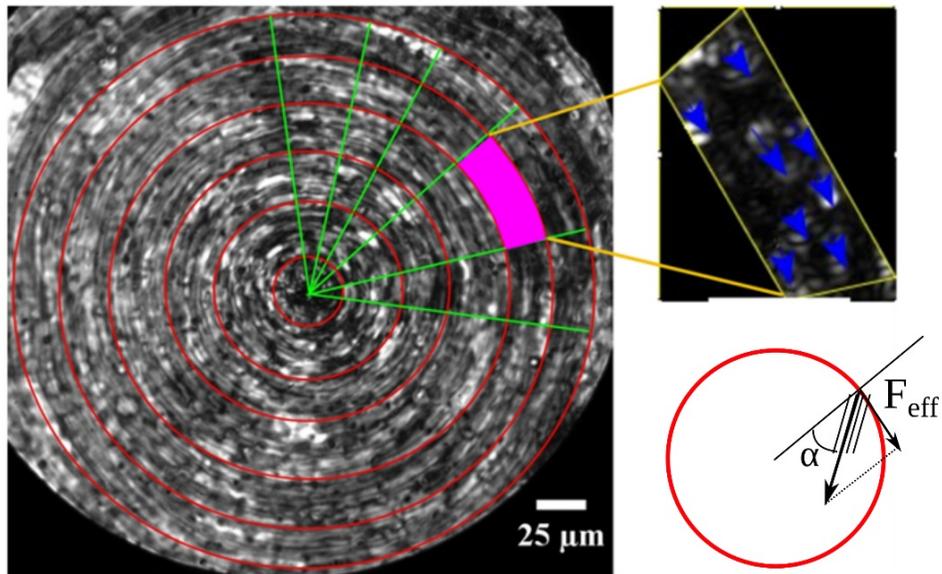


Figure 9.3 Recirculation globale du mucus due au mouvement ciliaire. Image de Khelloufi *et al.* [111].

En outre, ils observent aussi la formation et la déstructuration de cellules de recirculation plus petites à l'intérieur de la chambre de culture, dont les dimensions dépendent directement de la densité de cils (voir figures 9.4 (a) et (b)).

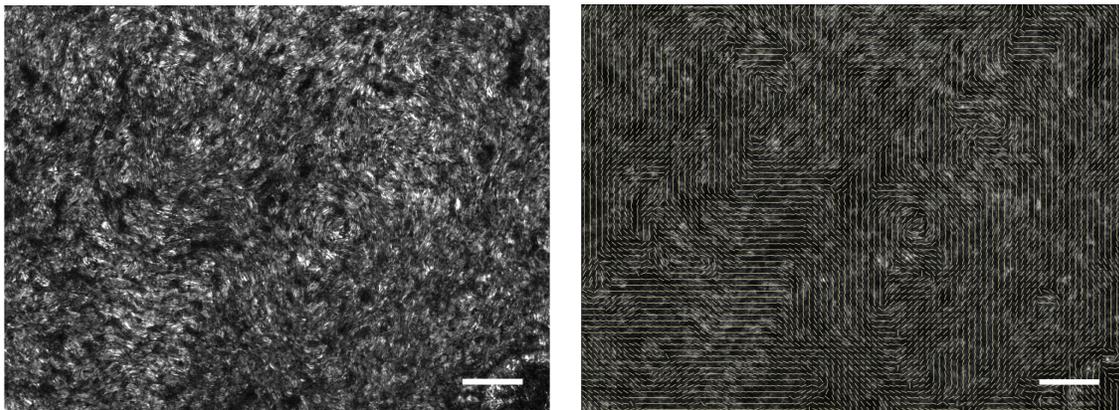


Figure 9.4 (a) Des cellules de recirculation sont visibles à l'intérieur de la chambre de culture. Les cellules ciliées sont représentées par les taches blanches. (b) Orientation de battement des cils. L'échelle est indiquée par la barre en bas à droite des images, qui équivaut à  $50 \mu\text{m}$ . Image de Khelloufi *et al.* [111].

Enfin, ils observent aussi l'émergence d'ondes métachronales, qui s'étendent sur des distances de l'ordre de quelques cellules ciliées.

### 9.2.2 Loi de rétroaction angulaire

Afin de nous rapprocher des observations expérimentales du CINAM, il nous faut pour cela considérer une loi de rétroaction fluide permettant la rotation des cils à leur base, afin de voir, en partant d'un état initial désordonné des cils, si :

1. l'on retrouve une organisation globale de la direction de battement ciliaire en fonction de la distance au centre du domaine ;
2. l'on observe la formation d'un écoulement circulaire global du mucus dans le cas d'une géométrie circulaire ; ou bien un écoulement circulaire principal avec 4 petites recirculations au niveau des coins dans le cas d'un domaine rectangulaire ;
3. l'on observe l'émergence d'ondes métachronales.

La loi de rétroaction angulaire, qui s'ajoute la loi de rétroaction fluide introduite en §4.1, est maintenant détaillée :

1. La force fluide totale  $\mathbf{f}_{s,i,t}^{fluides \rightarrow cils}$  s'exerçant au  $s^{\text{ème}}$  segment du  $i^{\text{ème}}$  cil à l'instant  $t$  est donnée par :

$$\mathbf{f}_{s,i,t}^{fluides \rightarrow cils} = - \frac{(\tau_{PCL} \mathbf{f}_{s,i,t}^{IB,PCL} + \tau_m \mathbf{f}_{s,i,t}^{IB,m})}{\tau_{PCL} + \tau_m} \quad (9.1)$$

où  $\mathbf{f}_{s,i,t}^{IB,PCL}$  et  $\mathbf{f}_{s,i,t}^{IB,m}$  sont respectivement les forces IB dues à la PCL et au mucus s'exerçant depuis le  $s^{\text{ème}}$  segment du  $i^{\text{ème}}$  cil.

2. Un moment angulaire instantané  $\mathcal{M}_{s,i,t}$  peut alors être calculé pour chaque segment de cil  $s$  à l'itération  $t$  :

$$\mathcal{M}_{s,i,t} = \mathbf{X}_p^{s,i,t} \times \mathbf{f}_{s,i,t}^{fluides \rightarrow cils} \quad (9.2)$$

où  $\mathbf{X}_p^{s,i,t}$  est le vecteur position entre la base O du  $i^{\text{ème}}$  cil et son  $s^{\text{ème}}$  segment.

3. À la fin d'un cycle de battement, le moment moyen  $\mathcal{M}_i$ , exercé sur un cil lors d'une période de battement  $T_{osc}$ , est calculé :

$$\mathcal{M}_i = \frac{1}{T_{osc}} \sum_{s=1}^{s_{max}} \sum_{t=1}^{T_{osc}} \mathcal{M}_{s,i,t} \quad (9.3)$$

4. La valeur absolue de la composante de  $\mathcal{M}_i$  dans la direction verticale,  $\|\mathcal{M}_i^z\|$ , est alors calculée. Si celle-ci est supérieure à une valeur seuil  $\mathcal{M}_0$  arbitrairement choisie, désignant la valeur à partir de laquelle les moments ressentis lors de la période de battement du cil ont été suffisants pour enclencher la rotation de la cellule ciliée, alors l'angle  $\theta_i$  du cil  $i$  est modifié selon la valeur de  $\mathcal{M}_i^z$  :

$$\theta_i = \theta_i + \frac{\mathcal{M}_i^z}{\lambda_f} \quad (9.4)$$

où  $\lambda_f$  est un paramètre numérique représentant la résistance à la rotation de la cellule ciliée.

### 9.2.3 Géométrie considérée

Dans cette partie, bien que les expériences menées par Khelloufi *et al.* [111] concernent des domaines circulaires, nous choisissons de conserver un domaine de calcul carré. En effet, l'objectif ici est de tester la nouvelle loi de rétroaction introduite afin de voir si cette dernière permet aux cils d'organiser leurs battements en un motif cohérent ; et la présence d'un domaine carré n'empêche pas cela.

Il est toutefois nécessaire de modifier les conditions aux limites utilisées dans le domaine de calcul jusqu'à présent. Ainsi, nous remplaçons les bords périodiques par des conditions de non-glissement à la paroi, tandis que les conditions de non-glissement et de libre glissement, en bas et en haut du domaine respectivement, sont conservées. Ce choix est justifié par la volonté d'avoir des parois solides non glissantes similaires à l'enceinte circulaire de la configuration expérimentale.

Enfin, nous considérons des tapis de cils régulièrement répartis ( $a/L = b/L$ ) selon un motif carré dans une boîte de taille ( $N_x = 121$ ,  $N_y = 121$ ,  $N_z = 24$ ). Ces cils sont disposés de telle sorte qu'aucune collision avec les quatre parois solides nouvellement introduites ne soit possible. Notons ici que la taille du domaine de calcul choisi est bien plus faible que les dimensions du domaine expérimental équivalent où il y a plusieurs milliers de cils. Ce choix a été fait afin de pouvoir rapidement tester plusieurs valeurs des paramètres nouvellement introduits par la loi de rétroaction angulaire. Dans toute la suite, la hauteur de la PCL est  $h/L = 0.6$ , le rapport de viscosité est  $r_\nu = 20$ , et le paramètre de couplage de la loi de rétroaction introduite en §4.1 est  $\alpha = -3.5$ . La valeur des espacements  $a/L = b/L$  varie de 1.09 à 1.82 afin de tester l'influence de différentes densités ciliaires sur l'orientation du battement des cils.

### 9.2.4 Synchronisation angulaire

En se servant des lois de rétroaction fluide et angulaire introduites en §4.1 et 9.2.2, des cils battant initialement dans des phases et des directions aléatoires synchronisent et accordent leurs battements pour donner naissance à un motif circulaire cohérent (voir figure 9.5 (b) où les cils sont alignés en cercle). Dans cette simulation, un tapis de  $8 \times 8$  cils est considéré avec  $a/L = b/L = 1.09$ . La valeur seuil de mise en rotation  $\mathcal{M}_0$  est arbitrairement mise à 0, ce qui implique que les cils adaptent constamment leur orientation en accord avec la

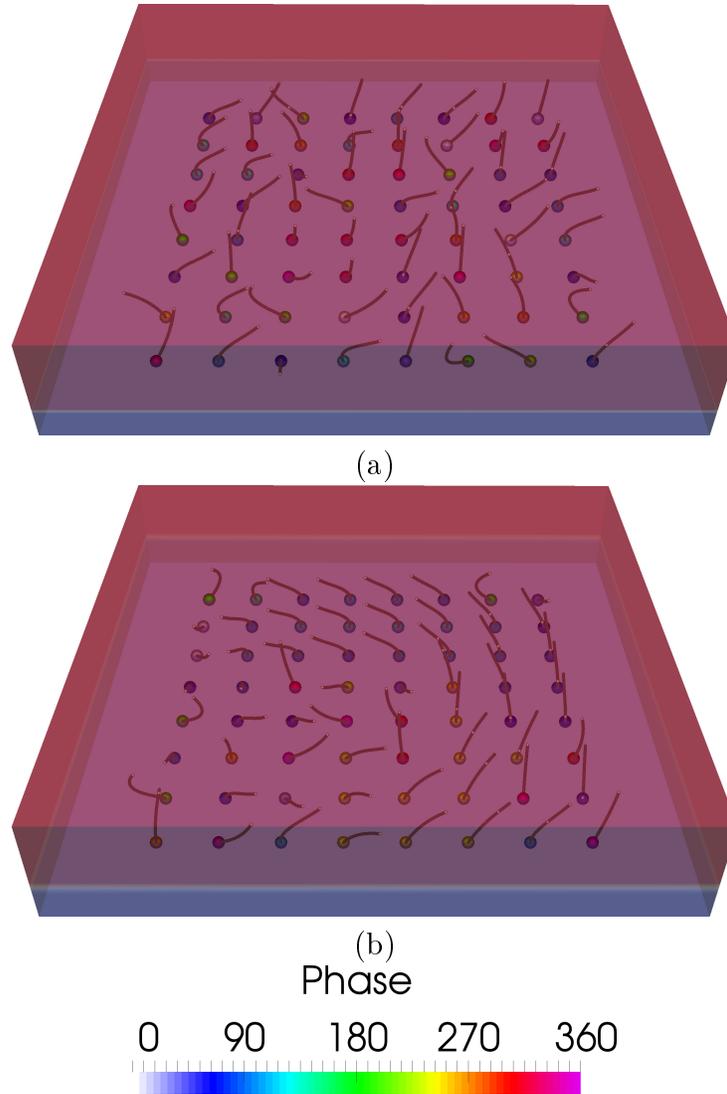


Figure 9.5 Synchronisation angulaire des battements de cils battant initialement avec des déphasages et des directions aléatoires. Un tapis de  $8 \times 8$  cils régulièrement répartis ( $a/L = b/L = 1.09$ ) est considéré sur un domaine de calcul de taille ( $N_x = 121$ ,  $N_y = 121$ ,  $N_z = 24$ ). La hauteur de la PCL est  $h/L = 0.6$ , et le rapport de viscosité est  $r_\nu = 20$ . Le paramètre de couplage est  $\alpha = -3.5$ , la valeur seuil de mise en rotation est  $\mathcal{M}_0 = 0$ , et le coefficient de résistance à la rotation est  $\lambda_f = 0.1$ . (a) État initial à  $t = t_0$ . (b) État à  $t = t_0 + 415T_{osc}$ , avec  $T_{osc}$  une période de battement d'un cil.

force fluide ressentie. Toutefois, cette rotation est légèrement freinée par le paramètre de résistance à la rotation  $\lambda_f = 0.1$  choisi.

Il est possible d'observer sur la figure 9.5 (b) que le battement des cils n'est pas synchrone, et qu'un décalage de phase existe. L'orientation de l'intégralité des cils n'est pas non plus parfaite, et des défauts locaux sont visibles (voir par exemple les cils situés en bas à gauche

du domaine sur la figure 9.5 (b)). Toutefois, l'état obtenu est robuste, et se conserve sur de nombreuses périodes de battement.

Toutefois, il est important de noter que les cils situés en haut de la figure 9.5 (b) battent en opposition de phase ( $\Delta\Phi = \pm\pi$ ) avec les cils qui sont situés en bas du domaine ; et qu'ils ont leurs phases de poussée qui s'effectuent dans le même sens (c'est-à-dire vers la gauche du domaine de calcul). Cette configuration est contre-intuitive, car on se serait attendu à ce que la phase de poussée des cils situés en haut du domaine s'effectue dans le sens opposé à celui où s'effectue la phase de poussée des cils situés en bas du domaine. Nous observons au contraire, sur plusieurs instantanés pris aléatoirement à l'intérieur d'une période de battement (non montrés dans la figure 9.5 (b)), que les cils situés sur la gauche et la droite du domaine ont entre eux un décalage de phase nul ( $\Delta\Phi = 0$ ), et que leurs phases de poussée s'effectuent dans des directions opposées. Leurs battements est ainsi cohérent avec celui des cils situés vers le haut de la figure 9.5 (b), mais semble entrer en conflit avec le battement des cil situés en bas. Il résulte de cette disposition particulière des cils un écoulement oscillant, alternant entre une rotation dans le sens horaire et une rotation dans le sens anti-horaire. Afin d'élucider comment cette organisation ciliaire a pu émerger et rester stable dans le temps, nous présentons sur la figure 9.6 l'orientation du battement des cils ainsi que la vitesse fluide générée dans deux plans verticaux situés en  $z/L = 1$  et  $z/L = 2$ , à différents instants lors d'une période de battement.

Sur la figure 9.6 (a), les cils situés en bas du domaine viennent de finir leur phase de récupération. Au contraire, les cils situés en haut du domaine ont terminé leurs phases de poussée et sont sur le point de commencer leurs phases de récupération, tout comme les cils situés sur la gauche et la droite du domaine. La phase de récupération de ces derniers s'effectue vers le haut pour les cils situés à gauche, et vers le bas pour les cils situés à droite. Puisque tous les cils sont dans des états où leur vitesse n'est pas élevée, la vitesse fluide générée à cet instant précis est donc très faible, et aucun écoulement circulaire cohérent n'est observé dans le plan situé en  $z/L = 1$  proche de la pointe des cils (figure 9.6 (b)). Toutefois, dans le plan situé en  $z/L = 2$  (figure 9.6 (c)), un écoulement circulaire cohérent est visible et résulte du "lissage" de l'écoulement généré en  $z/L = 1$ . À  $t_2 = t_1 + \frac{2}{3}T$ , les cils situés en bas du domaine sont en train de terminer leurs phases de poussée, tandis que les cils situés sur la gauche, en haut, et à droite du domaine sont dans les derniers instants de leurs phases de récupération. L'écoulement résultant consiste ainsi en un vortex qui tourne dans le sens horaire, et que l'on peut voir sur les figures 9.6 (e) et (f). Puis, à  $t_3 = t_1 + \frac{4}{3}T$ , la situation s'est inversée : les cils situés en bas du domaine sont en train de terminer leurs phases de récupération, tandis que les cils situés à gauche, en haut, et à droite sont en

train d'achever leurs phases de poussée. L'écoulement fluide résultant consiste ainsi en un vortex s'écoulant cette fois dans le sens anti-horaire (figures 9.6 (h) et (i)).

Cette configuration contre-intuitive est ainsi rendue possible par le décalage de phase  $\Delta\Phi = \pm\pi$  qui existe entre les cils situés en bas du domaine avec le reste des cils, combiné à une direction de battement opposée. Par exemple, lorsque les cils situés à gauche, en haut, et à droite du domaine effectuent leurs phases de poussée, les cils situés en bas du domaine effectuent pour leur part leurs phases de récupération dans la direction opposée à la phase de poussée des cils situés en haut du domaine.

Une hypothèse pouvant expliquer cet état particulier atteint par le système est que la présence des conditions aux limites de non-glissement introduites au niveau des quatre parois verticales imposent un cisaillement trop important, empêchant la création d'un vortex tournant dans un sens particulier. En effet, si tous les cils s'orientaient de la manière attendue, c'est-à-dire avec des phases de poussée s'effectuant toutes soit dans le sens horaire, soit dans le sens anti-horaire, un vortex fluide permanent s'établirait dès lors qu'un décalage de phase  $\Delta\Phi \neq 0$  serait présent entre cils voisins. Toutefois, cette disposition imposerait un très fort cisaillement au niveau des quatre parois non-glissantes. Ici, la configuration atteinte par les cils induit un vortex tournant successivement dans les sens horaire et anti-horaire, ce qui limite le cisaillement au niveau des parois.

Afin de tester la validité de cette hypothèse, deux options existent :

- La première consiste à garder la même répartition des cils ( $a/L = b/L = 1.09$ ), mais de considérer un domaine de calcul beaucoup plus grand. De cette manière, les quatre parois solides avec les conditions de non-glissement se situeront plus loin des cils, ce qui limitera le cisaillement.
- La deuxième option consiste à considérer, sur la même géométrie, des conditions aux limites de glissement libre au niveau des quatre parois solides, supprimant ainsi le cisaillement présent.

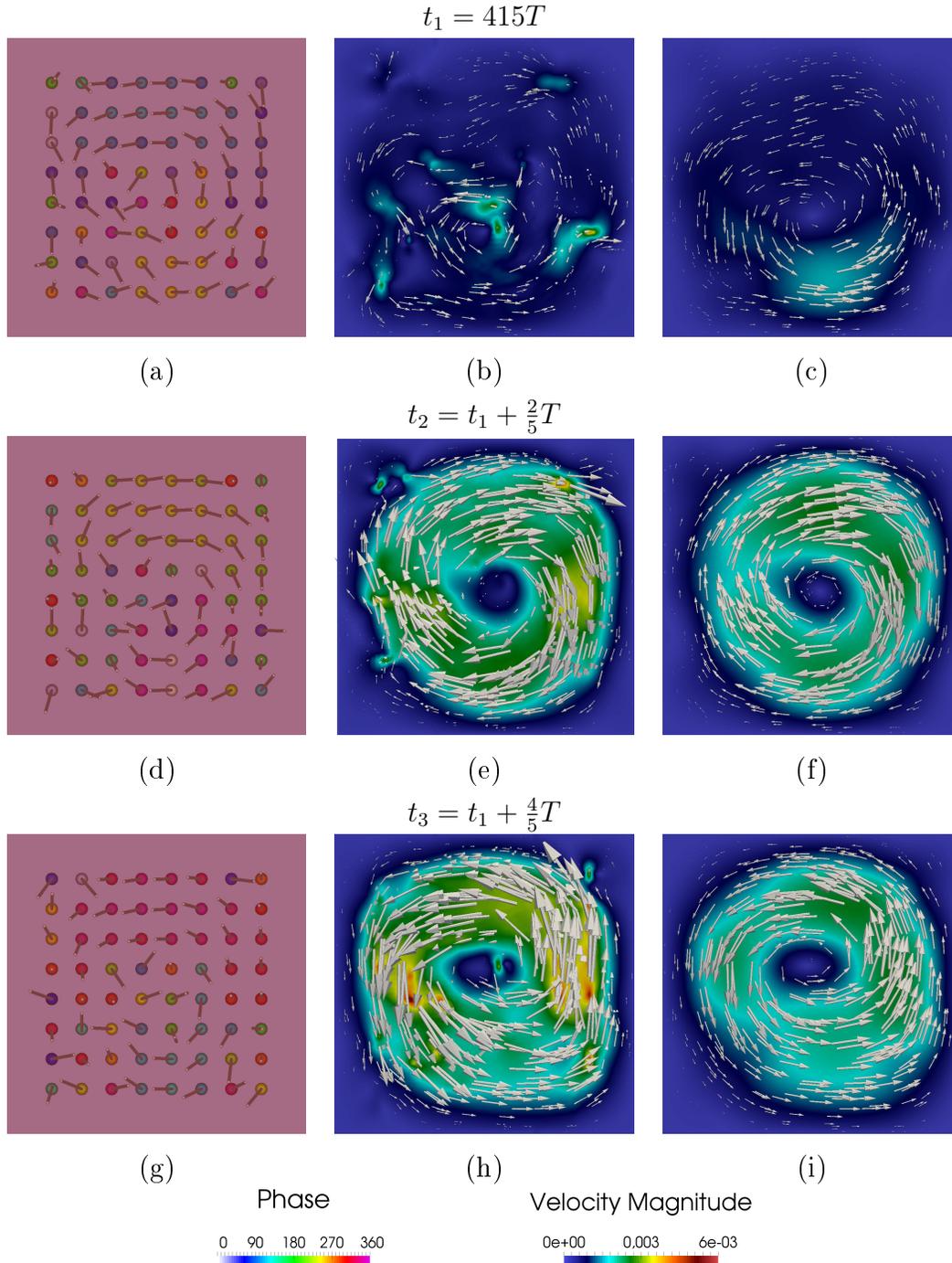


Figure 9.6 Synchronisation angulaire de cils battant initialement avec des déphasages et des directions aléatoires. Un tapis de  $8 \times 8$  cils régulièrement répartis ( $a/L = b/L = 1.09$ ) est considéré sur un domaine de calcul de taille ( $N_x = 121$ ,  $N_y = 121$ ,  $N_z = 24$ ). La hauteur de la PCL est  $h/L = 0.6$ , et le rapport de viscosité est  $r_\nu = 20$ . Le paramètre de couplage est  $\alpha = -3.5$ , la valeur seuil de mise en rotation est  $\mathcal{M}_0 = 0$ , et le coefficient de résistance à la rotation est  $\lambda_f = 0.1$ . (a-d-g) Visualisation de la direction et de la phase de battement des cils à (a)  $t_1 = 415T$ , (c)  $t_2 = t_1 + \frac{2}{3}T$ , et (g)  $t_3 = t_1 + \frac{4}{3}T$ . (b-d-e) Vues en coupe de l'amplitude et de la direction de la vitesse fluide dans un plan situé en  $z/L = 1$  proche de la pointe des cils à (b)  $t_1 = 415T$ , (e)  $t_2 = t_1 + \frac{2}{3}T$ , et (h)  $t_3 = t_1 + \frac{4}{3}T$ . (c-f-i) Mêmes visualisations, mais en  $z/L = 2$ . Les glyphs donnent l'orientation du champ de vitesse.

### 9.2.5 Influence de la densité

Afin de voir si une densité ciliaire minimale est nécessaire pour qu'un motif cohérent émerge, deux espacements inter-cils plus importants ( $a/L = b/L = 1.36$  et  $a/L = b/L = 1.82$ ) ont été testés et les résultats sont présentés sur la figure 9.7.

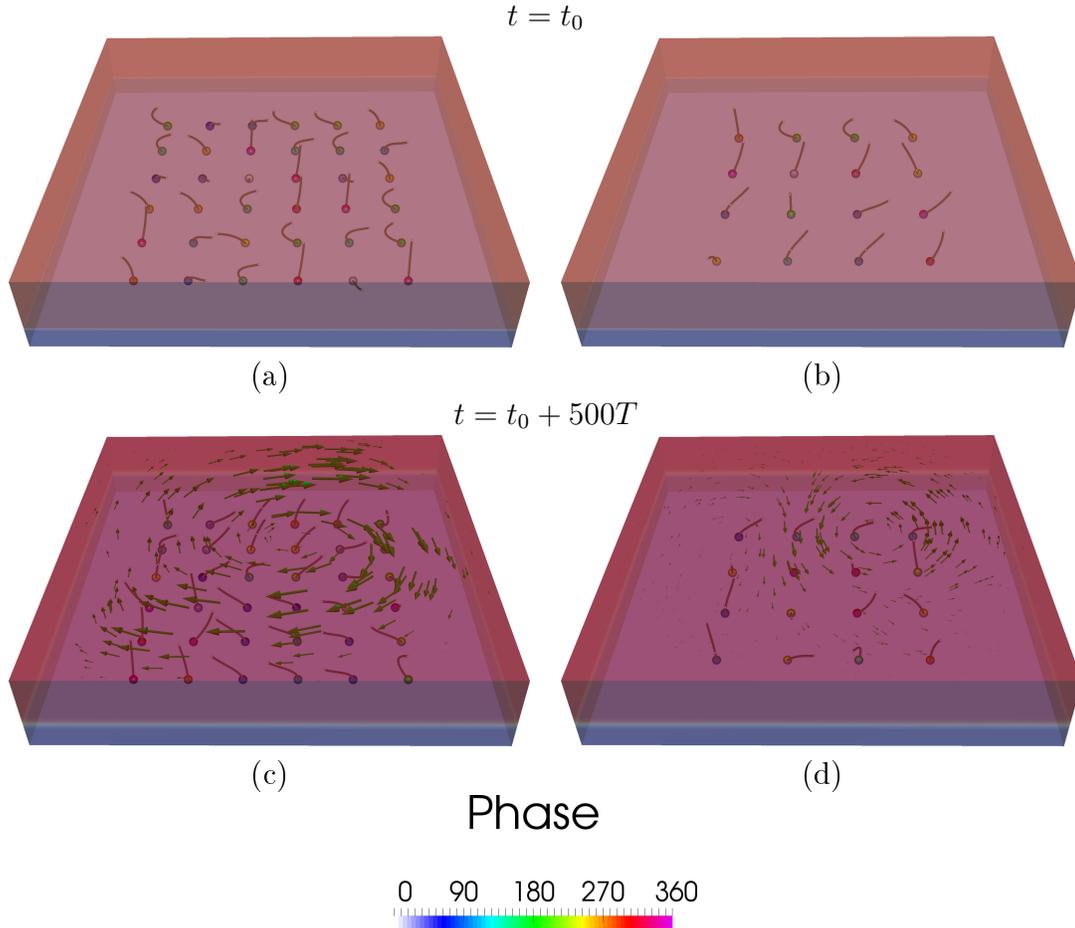


Figure 9.7 Influence de la densité ciliaire sur l'organisation angulaire de cils battant initialement avec des déphasages et des directions aléatoires. La taille du domaine de calcul est ( $N_x = 121$ ,  $N_y = 121$ ,  $N_z = 24$ ). La hauteur de la PCL est  $h/L = 0.6$ , et le rapport de viscosité est  $r_\nu = 20$ . Le paramètre de couplage est  $\alpha = -3.5$ , la valeur seuil de mise en rotation est  $\mathcal{M}_0 = 0$ , et le coefficient de résistance à la rotation est  $\lambda_f = 0.1$ . (a) État initial à  $t = t_0$  d'un tapis de  $6 \times 6$  cils régulièrement répartis ( $a/L = b/L = 1.36$ ) et (c) état du même tapis de cil à  $t = t_0 + 500T$ . (b) État initial à  $t = t_0$  d'un tapis de  $4 \times 4$  cils régulièrement répartis ( $a/L = b/L = 1.82$ ) et (d) état du même tapis de cil à  $t = t_0 + 500T$ . Les vecteurs vitesses affichés dans les cas (c) et (d) ont été obtenus dans le plan  $z/L = 2$ ; et la même échelle est utilisée dans les deux cas.

Nous observons ainsi sur les figures 9.7 (a) et (c) que pour l'espacement inter-cils  $a/L = b/L = 1.36$ , correspondant à une densité ciliaire environ 1.8 fois plus faible que la densité

ciliaire de la figure 9.5, une organisation globale des cils est toujours visible, générant ainsi un écoulement rotatif (voir figure 9.7 (c)). Néanmoins, cette organisation présente des défauts locaux, dont la proportion par rapport au nombre de cils est légèrement plus importante que dans le cas  $a/L = b/L = 1.09$ . Sur les figures 9.7 (b) et (d), où l'espacement inter-cils vaut  $a/L = b/L = 1.82$  et correspond à une densité ciliaire 4 fois plus faible que dans le cas  $a/L = b/L = 1.09$ , aucune organisation cohérente des cils n'a émergé, et l'écoulement généré dans le plan  $z/L = 2$  n'est pas périodique et varie constamment dans le temps (figure 9.7 (d)). Ce résultat confirme qu'il est nécessaire d'avoir une densité ciliaire suffisante pour que les cils s'organisent entre eux.

### 9.2.6 Influence du moment seuil et du coefficient de résistance à la rotation

L'influence de la valeur seuil  $M_0$  de mise en rotation des cils a été testée sur un tapis de  $8 \times 8$  régulièrement répartis avec  $a/L = b/L = 1.09$ . Les résultats montrent qu'une organisation cohérente des cils a été possible pour une valeur seuil  $M_0 = 0.001$  (figures 9.8 (a) et (c)). Le même type d'organisation est ainsi visible, avec des cils battant en opposition de phase dans des directions opposées. Toutefois, notons que pour une valeur seuil  $M_0 = 0.01$  (résultats non montrés) aucune organisation cohérente n'a émergé, la rotation des cils nécessitant un moment trop élevé.

L'influence du coefficient de résistance à la rotation  $\lambda_f$  a également été testée (figures 9.8 (b) et (d)). On constate ainsi qu'une valeur de  $\lambda_f$  trop élevée ( $\lambda_f = 1$ ), bien qu'elle permette la rotation des cils, n'a pas permis, après 500 périodes de battement, l'émergence d'un motif cohérent.

### 9.2.7 Conclusion

Une loi de rétroaction angulaire, permettant la rotation des cils à leur base, a été développée. Cette loi de rétroaction introduit deux paramètres : un moment seuil  $\mathcal{M}_0$  pour la mise en rotation de la cellule ciliée, ainsi qu'un coefficient de résistance à la rotation  $\lambda_f$  de résistance à la rotation. Une étude préliminaire a révélé que des cils battant initialement dans des étapes aléatoires de leur cycle de battement, et avec des directions différentes, peuvent synchroniser leur battement et accorder leur direction par le fait des interactions hydrodynamiques seules. Toutefois, bien que cohérente, la configuration obtenue résultait en des cils battant en opposition de phase ( $\Delta\Phi = \pm\pi$ ) les uns des autres avec des directions de battement opposées. Cette configuration particulière est stable et permet la génération successive de vortex horaires et anti-horaires. Nous suspectons que cela soit dû

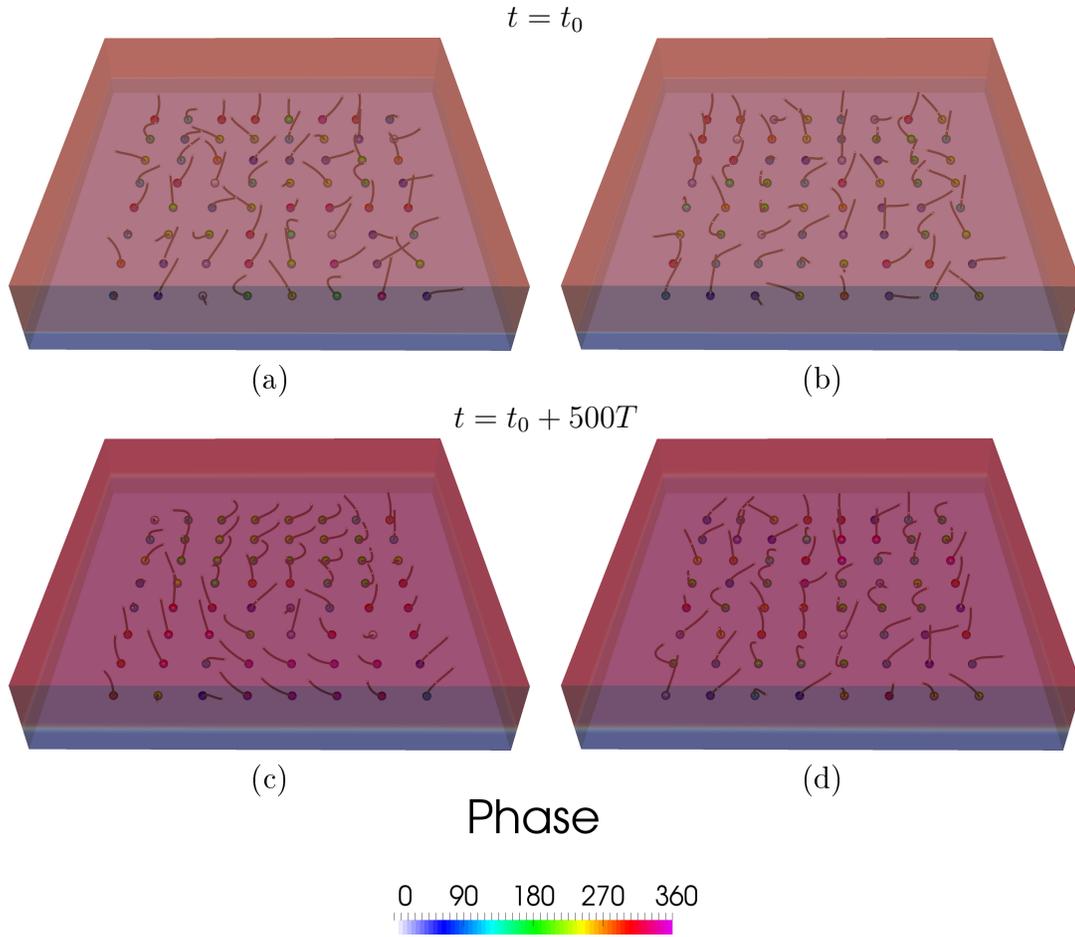


Figure 9.8 Influence de la valeur seuil  $M_0$  de mise en rotation des cils et du coefficient de résistance à la rotation  $\lambda_f$  sur l'organisation angulaire d'un tapis de  $8 \times 8$  cils battant initialement avec des déphasages et des directions aléatoires. La taille du domaine de calcul est ( $N_x = 121$ ,  $N_y = 121$ ,  $N_z = 24$ ). La hauteur de la PCL est  $h/L = 0.6$ , et le rapport de viscosité est  $r_\nu = 20$ . Le paramètre de couplage est  $\alpha = -3.5$  et l'espacement inter-cils est  $a/L = b/L = 1.09$ . (a) État initial à  $t = t_0$  pour une configuration avec  $M_0 = 0.001$  et  $\lambda_f = 0.1$  et (c) état du même système à  $t = t_0 + 500T$ . (b) État initial à  $t = t_0$  pour une configuration avec  $M_0 = 0$  et  $\lambda_f = 1$  et (d) état du même système à  $t = t_0 + 500T$ .

à la présence des bords non-glissants qui imposent un cisaillement trop important pour permettre l'émergence d'un vortex fluide stable.

Une étude plus poussée sur l'influence de la valeur seuil  $M_0$  de mise en rotation et du coefficient de résistance à la rotation  $\lambda_f$  sur l'orientation des cils, et leur impact sur l'émergence des ondes métachronales est en cours.



# Conclusion française

Dans ce travail, le transport et le mélange induits par battement ciliaire métachronal ont été étudiés dans le contexte de la clairance mucociliaire. Pour cela, nous avons reproduit numériquement un épithélium bronchique modèle en utilisant un solveur LBM-IB permettant la simulation d'écoulements 3D diphasiques.

Un objectif majeur de cette thèse était d'observer si des ondes métachronales antiplectiques et symplectiques pouvaient émerger dans un contexte diphasique par les seules interactions hydrodynamiques se produisant entre cils voisins. Ces ondes, que l'on retrouve partout dans la nature, sont en effet capables de grandement améliorer l'écoulement généré par le battement des cils. Comprendre le processus par lequel ces ondes émergent est donc important car il a été observé que de nombreuses maladies respiratoires induisent un battement ciliaire désorganisé.

Nous avons ainsi vu, dans une première partie, qu'en considérant uniquement une rétroaction hydrodynamique du fluide sur des cils battant avec un déphasage aléatoire entre eux, des ondes métachronales antiplectiques et symplectiques peuvent émerger dans un environnement diphasique. Il avait déjà été observé que des ondes antiplectiques pouvaient émerger grâce aux interactions hydrodynamiques dans des contextes monophasiques [55, 75, 158] et diphasiques [154]. Ici, pour la première fois, les deux types d'ondes, antiplectique et symplectique, peuvent apparaître dans un contexte diphasique en utilisant une loi de rétroaction simple. Cette loi dépend d'un paramètre de couplage  $\alpha$  permettant la modélisation de deux comportements pour les cils : le premier comportement correspond à une loi du moindre effort ( $\alpha < 0$ ), tandis que le second correspond à une loi où les cils vont chercher à surmonter toute résistance visqueuse par l'accélération de leur battement ( $\alpha > 0$ ).

Quelque soit le comportement considéré, nous avons observé que les moments exercés sur les cils étaient plus faibles lorsque ces derniers étaient groupés (c'est-à-dire pendant la phase de récupération des ondes antiplectiques et pendant la phase de poussée des ondes symplectiques). Avec la loi de rétroaction développée dans ce travail, la dynamique de battement ciliaire résulte en une phase de poussée plus lente que la phase de récupération, ce qui diffère de ce qui est observé chez les cils de l'épithélium respiratoire, pour lesquels la phase de poussée est plus rapide que la phase de récupération. Cela nous indique que les interactions hydrodynamiques seules ne peuvent expliquer l'intégralité de la dynamique de battement ciliaire, et que d'autres paramètres biologiques ou physico-chimiques jouent certainement un rôle. Toutefois, l'impact de la densité ciliaire a pu être observé dans le processus d'émergence d'ondes : nous constatons ainsi qu'il est possible que la métachronie passe d'antiplectique à symplectique si la densité de cil diminue.

Un autre objectif de cette thèse était d'effectuer une étude poussée des capacités de ces ondes à transporter et mélanger un milieu diphasique tel que celui que l'on retrouve dans le cadre de la clairance mucociliaire. Il était connu que les ondes antiplectiques généraient le plus fort transport de mucus dans un contexte monophasique [47, 109, 165]. Nous

confirmons aujourd'hui ce résultat dans un contexte diphasique ; et trouvons que les ondes antiplectiques telles que  $\Delta\Phi \in ]0; \pi/2]$  sont les plus efficaces pour :

1. transporter l'écoulement dans la même direction en comparaison des ondes symplectiques ayant le décalage de phase opposé ;
2. générer un plus grand débit ;
3. advecter des particules tout en nécessitant un minimum d'énergie ;
4. générer un plus grand étirement.

Un décalage de phase particulier,  $\Delta\Phi = \pi/4$ , correspondant à une onde antiplectique, a également été identifié comme étant celui qui générerait le plus grand transport de mucus tout en dépensant le minimum d'énergie. Ce résultat a notamment été retrouvé pour tout les rapports de viscosité testés.

Concernant le mélange induit par les différents types de coordination ciliaire, celui-ci a été étudié dans trois régions distinctes. Nous observons ainsi que le mélange est chaotique dans la PCL et au-dessus de l'interface PCL-mucus. Au contraire, dans la région loin au-dessus de l'interface, le mélange est quasiment nul, et cela permet au mucus d'être transporté presque uniformément. En utilisant des exposants de Lyapunov, nous avons pu quantifier plus précisément les zones où le mélange est le plus fort. Nous observons que les régions situées immédiatement sur la trajectoire d'un cil sont les plus mélangées, et tout particulièrement dans la zone autour de la pointe des cils à cause de leur mouvement en "fouet". Au contraire, dans les régions situées entre les rangées de cils, le mélange était plus faible et prenait plus de temps. Par la suite, l'introduction de deux échelles de temps caractéristiques nous a permis de comparer les mélanges dus à l'advection du fluide et à la diffusion moléculaire. Les résultats montrent que le mélange dans le mucus est toujours dominé par la diffusion moléculaire, tandis que dans la PCL le mélange causé par l'advection du fluide peut être équivalent à celui qui est induit par la diffusion moléculaire. Ces résultats suggèrent fortement que les médicaments sous forme d'aérosols qui sont capturés par la couche de mucus n'atteignent la PCL que par diffusion moléculaire.

Toutefois, rappelons que d'autres phénomènes dont nous ne tenons pas compte, et qui impactent le transport et le mélange du fluide, se produisent dans la configuration réelle, tels par exemple les propriétés non-Newtoniennes du mucus, le transfert de matière permanent qui se produit entre l'épithélium et la PCL, ou bien encore la transformation progressive de la PCL en mucus. La prise en compte de ces effets constitue la prochaine étape vers une meilleure compréhension de la clairance mucociliaire.

Un autre objectif majeur de cette thèse était l'identification du mécanisme physique à l'origine de la meilleure efficacité des ondes antiplectiques à transporter les fluides. Nous expliquons ceci par un mécanisme d'aspiration-soufflage de l'interface PCL-mucus qui est lié au déphasage de phase existant entre cils voisins. En particulier, dans le cas d'une onde antiplectique, ce mécanisme permet aux cils en phase de poussée de pénétrer plus profondément dans la couche de mucus, tandis que les cils en phase de récupération se retrouvent plus profondément immergés dans la PCL dont l'épaisseur a augmenté. L'opposé se produit pour les ondes symplectiques, dont les cils en phase de poussée soufflent l'interface au-dessus d'eux tandis que les cils en phase de récupération l'aspirent vers

---

---

le bas. Pour le mouvement synchrone des cils, ce mécanisme n'intervient pas et l'interface reste toujours plate. Nous avons étudié l'influence de différents paramètres sur l'effet d'aspiration-soufflage. Celui-ci est renforcé à mesure que l'espacement inter-cils et la hauteur de PCL diminuent, et à mesure que le rapport de viscosité augmente. Dans le cas des ondes symplectiques, l'aspiration-soufflage peut devenir si puissant qu'il provoque un contre-écoulement.

Il était justifié de mettre ce mécanisme d'aspiration-soufflage en regard du phénomène de lubrification se produisant lui aussi au niveau de l'interface PCL-mucus et connu pour faciliter l'écoulement de mucus. En étudiant les contributions respectives des deux mécanismes sur la vitesse fluide moyenne générée, nous trouvons que le mécanisme d'aspiration-soufflage contribue autant (voire plus) à l'écoulement généré que l'effet de lubrification dans la gamme de rapports de viscosité testés. Ce phénomène d'aspiration-soufflage ne permet toutefois pas d'expliquer pourquoi les cils de l'épithélium respiratoire ont un battement strictement plan, et il est possible de supposer que cette caractéristique soit plutôt due à la grande densité ciliaire que l'on observe au niveau de l'épithélium respiratoire.

Les conclusions apportées sur ce phénomène d'aspiration-soufflage peuvent s'appliquer à n'importe quelle configuration diphasique présentant un rapport de viscosité et mise en mouvement par l'action de solides effectuant un mouvement d'aller-retour avec un décalage de phase  $\Delta\Phi \neq 0$ . Notons qu'ils sont aussi valables dans le cas d'un fluide monophasique présentant un gradient de concentration.

Par la suite nous avons étudié l'influence de l'asymétrie temporelle présente dans le battement des cils, dans l'intention de comprendre comment la dynamique de battement est déterminée. Nous avons observé que plus la phase de poussée est rapide, et plus la vitesse fluide générée est importante quelque soit le type de coordination ciliaire. Par l'introduction d'un critère énergétique, nous avons également pu observer la présence d'optima énergétiques et de comportements différents pour les ondes antiplectiques, symplectiques, et synchrones. Un résultat important ici est que les optima énergétiques les plus importants sont systématiquement obtenus pour des ondes antiplectiques et des densités ciliaires élevées, proches de celles observées dans l'épithélium respiratoire. Ces optima résultent en une phase de poussée occupant environ 30% de la période de battement, ce qui correspond parfaitement à ce qui est observé dans la nature. Cela indique fortement que l'asymétrie temporelle observée chez les cils de l'épithélium respiratoire est déterminée par un critère énergétique. Enfin, l'influence du mécanisme d'aspiration-soufflage sur la dynamique de battement ciliaire a été étudiée. Il s'avère que la disparition de ce mécanisme résulte en des optima plus faibles et se produisant pour des phases de poussée durant approximativement la moitié de la période de battement des cils.

Enfin, dans une dernière partie traitant des tout derniers résultats obtenus, nous avons présenté une loi de rétroaction angulaire permettant aux cils d'orienter leurs battements en fonction de la force fluide ressentie. Nous avons ainsi pu observer, dans un domaine de calcul carré, que des cils ayant initialement des directions et des phases de battement aléatoires s'orientent et se synchronisent pour donner naissance à un motif circulaire cohérent. À l'intérieur de ce motif, une majorité de cils présente un sens de battement cohérent et sans décalage de phase entre eux, mais nous observons toutefois qu'une minorité groupée

---

de cils bat au contraire en opposition de phase avec les autres cils, et dans la direction opposée. Il résulte de cette organisation particulière et contre-intuitive des cils un état stable que l'on peut observer sur de nombreuses périodes de battement. Cette disposition des cils induit ainsi un écoulement tournant oscillant, alternant entre une rotation horaire et une rotation anti-horaire. Une hypothèse pour expliquer ce phénomène est que la présence des parois non-glissantes, introduites pour se rapprocher des conditions expérimentales, impose un cisaillement trop important au niveau des parois et empêche l'émergence d'un vortex permanent. De nouvelles simulations sont aujourd'hui testées afin de voir si des conditions de glissement libre permettent l'émergence d'un écoulement non oscillant.

Rappelons que la loi de rétroaction angulaire introduit deux nouveaux paramètres : une valeur seuil  $M_0$  de mise en rotation de la cellule ciliée qui représente le moment minimal nécessaire pour activer la rotation de la cellule, et un paramètre  $\lambda_f$  qui représente la résistance de la cellule à cette rotation. Dans une première étude sur l'influence de ces paramètres, nous avons ainsi vu qu'une valeur trop élevée de  $M_0$  empêchait l'orientation des cils, et qu'une valeur trop élevée du coefficient de résistance à la rotation  $\lambda_f$  n'avait toujours pas permis l'orientation des cils même après 500 périodes de battement. L'influence de la densité ciliaire a également été testée, et il s'avère qu'il est nécessaire que celle-ci soit suffisamment élevée pour permettre l'émergence de motifs cohérents.

Les résultats numériques obtenus dans cette thèse constituent une base utile pour de futures recherches concernant les maladies respiratoires liées à un dysfonctionnement du battement des cils telles la BPCO ou l'asthme sévère [22]. Cela peut également servir au niveau industriel, par exemple pour la fabrication de micro-mélangeurs basés sur le mouvement de cils [29], ou bien encore pour des bio-senseurs microscopiques surveillant un écoulement.

Ces résultats offrent également de nombreuses perspectives d'études, dont les plus prometteuses sont :

- l'étude de l'impact des propriétés non-Newtoniennes du mucus dans le processus d'émergence des ondes métachronales, ainsi que leur impact sur l'écoulement généré. On peut en effet s'attendre à ce que ses propriétés non-Newtoniennes aient un fort impact sur le type d'onde émergeant, ainsi que sur les longueurs d'ondes observées. De même, nous avons identifié un décalage de phase particulier,  $\Delta\Phi = \pi/4$ , comme étant le plus efficace pour transporter et mélanger un mucus Newtonien. Il serait intéressant de vérifier si cela est toujours le cas avec un mucus non-Newtonien. On pourrait aussi étudier des systèmes "malades" où la couche de mucus serait épaisse et très visqueuse, et voir l'impact que cela aurait sur l'écoulement dans une bronche rectiligne ou bien encore au niveau d'une bifurcation. Enfin, considérer les propriétés thixotropes du mucus permettrait à terme de mesurer l'impact sur le transport de mucus d'appareils d'aide à la respiration tel le SIMEOX développé par Physio-Assist.
  - l'étude de la dispersion de médicaments injectés sous formes d'aérosols. Notamment, on pourrait mesurer le temps nécessaire pour que ceux-ci atteignent la zone ciliée. On pourrait également étudier comment des propriétés particulières de certains médicaments, qui peuvent par exemple fluidifier le mucus ou bien encore accélérer la vitesse de battement des cils, impactent le transport de mucus.
-

- l'étude de l'impact sur l'écoulement d'un mouvement dyskinétique des cils, comme cela est par exemple observé chez des patients atteints d'asthme sévère. Il serait ici intéressant d'observer si de tels mouvements présentent des optima énergétiques tels ceux identifiés dans le présent travail. On pourrait ainsi comparer les durées des phases de poussée et de récupération pour lesquelles ces éventuels optima seraient atteints avec les durées des phases de poussée et de récupération mesurées sur des cils dyskinétiques réels, afin de voir si un critère énergétique détermine également leur dynamique de battement. Enfin, on pourrait aussi étudier l'impact d'une déplétion locale de cils, comme cela est observé chez de nombreux patients atteints de maladies respiratoires, sur le transport global de mucus.
  - l'analyse approfondie du déplacement de l'interface PCL-mucus dans le cadre du phénomène d'aspiration-soufflage identifié ici. Ainsi, une étude de la forme de l'interface, de l'amplitude de son déplacement, ainsi que de l'influence de perturbations aléatoires dans la synchronisation des cils sur ce déplacement sont des pistes qui méritent d'être suivies. Une confirmation expérimentale de la présence de ce mécanisme dans le cadre de la clairance mucociliaire est souhaitée, et est possible en utilisant les dernières méthodes optiques développées [209]. Ce phénomène pourrait également être visualisé dans des micro-canaux où l'ensemble des paramètres peut être contrôlé.
  - l'étude du processus d'organisation des cils grâce à la loi de rétroaction angulaire introduite ici. Le but serait ici de retrouver les mêmes types d'organisation ciliaire que ceux trouvés expérimentalement par les équipes du CINAM. Cela permettrait de valider la loi de rétroaction angulaire introduite, et permettrait d'étudier numériquement de nombreuses configurations ciliées. On pourrait ainsi étudier l'influence sur l'émergence d'un motif cohérent d'une densité ciliaire variant spatialement, ou bien encore étudier comment des dispositions particulières de cils (en touffes par exemple) interagissent entre elles.
-



# English conclusion

In this work, the transport and mixing induced by metachronal cilia waves were studied in the context of the mucociliary clearance process. To achieve this, we reproduced numerically a model bronchial epithelium using a LBM-IB solver which allows the simulations of 3D two-phase flows.

One of the main objectives of this thesis was to determine if both antiplectic and symplectic metachronal waves could emerge in a two-layer context only by means of the hydrodynamic interactions occurring between neighbouring cilia. These waves, which are ubiquitous in nature, can indeed greatly enhance the flow generated by the cilia. To understand the process by which these waves emerge is therefore a crucial point, as it has been observed that many respiratory diseases induce a disorganized ciliary beating.

In a first part, we saw that considering only an hydrodynamical feedback from the fluid onto randomly beating cilia could lead to the emergence of both antiplectic and symplectic metachronal cilia waves in a two-layer context. It had already been shown that antiplectic metachronal waves could emerge due to hydrodynamic interactions in single-layer flows [55, 75, 158] and in two-layer flows [154]. Here, for the first time, both kind of waves, antiplectic and symplectic, are seen to emerge in a two-layer context using a simple fluid feedback. This feedback depends upon a coupling parameter  $\alpha$  allowing to take into account two possible cilia behaviours : the first one corresponds to a least-effort behaviour ( $\alpha < 0$ ), and the second one to a law where the cilia try to overcome any viscous resistance by beating faster ( $\alpha > 0$ ).

For these two possible cilia behaviours, we observe that the torques exerted by the cilia are weaker when the cilia are clustered (i.e. during the recovery phase of antiplectic MCW and during the stroke phase of symplectic MCW). With the present feedback law, the ciliary beating dynamic results in a stroke phase which is slower than the recovery phase, thus it is different from what is observed in real ciliated epitheliums where the stroke phase is faster than the recovery phase. Therefore, it indicates that hydrodynamic interactions can not explain the entire spectrum of the ciliary beating dynamic ; and that other biological or physico-chemical parameters certainly play a role. However, the influence of the ciliary density in the emerging process of MCW is highlighted : we observe that it is possible to switch from antiplectic metachrony to symplectic metachrony if the cilia density decreases.

Another main objective of this thesis was to perform a detailed study of the capacities of these waves to transport and mix a two-layer fluid similar to the one found in the context of the mucociliary clearance. It was known that antiplectic cilia waves are the ones which induce the highest mucus transport in a single-layer environment [47, 109, 165]. We now confirm this result in a two-layer context ; and we find that antiplectic MCW with  $\Delta\Phi \in ]0; \pi/2]$  are the most efficient for :

1. transporting the flow in the same direction compared to symplectic MCW with the same wavelength ;

2. generating higher flow rates ;
3. advect particles for a minimal power input ;
4. generate a higher stretching.

A particular phase lag,  $\Delta\Phi = \pi/4$ , which corresponds to an antiplectic MCW, is also found to induce the highest mucus transport for every viscosity ratio tested while requiring the least power from the cilia.

The mixing properties of these three kinds of ciliary coordination were studied in three distinct areas. We observe that the mixing is chaotic in the PCL and above the PCL-mucus interface. On the contrary, in the region far above the PCL-mucus interface, the mixing is null, and it allows the mucus to be transported almost evenly. By using Lyapunov exponents, we are able to precisely determine the areas of strongest mixing. We observe that the mixing is the strongest near the areas directly on a cilium trajectory ; and especially near the cilia tips due to their "whip-like" motions. On the contrary, the mixing is weak and takes more time in the regions located between two cilia rows. Then, we have introduced two different time scales in order to compare the mixing due to fluid advection, and the mixing due to molecular diffusion. The results show that the mixing is always dominated by molecular diffusion inside the mucus, while in the PCL the mixing due to fluid advection can be of the same order of magnitude than the mixing induced by molecular diffusion. These results strongly suggest that inhaled drugs which are captured by the mucus layer may only reach the PCL through molecular diffusion.

However, it is important to remember that other phenomena which are not taken into account in the present study occur in the real configuration, such as a non-Newtonian mucus, the permanent mass transfers occurring between the PCL and the mucus, or the progressive transformation of the PCL into mucus. Taking into account these effects is the next step towards a more complete understanding of the mucociliary clearance process.

Another major goal of this thesis was the identification of the mechanism responsible for the better efficiency of antiplectic MCW to transport fluids. It turns out that it comes from a blowing-suction mechanism of the PCL-mucus interface, which is linked to the phase lag present between neighbouring cilia. In particular, for antiplectic metachrony, this mechanism allows the cilia in the stroke phase to better enter the mucus phase, while the cilia in the recovery phase are more immersed inside the PCL layer whose thickness locally increases. The opposite happens for the symplectic MCW, for which the cilia that are performing the stroke phase blow the interface above them, while the cilia in the recovery phase aspire the interface downwards. For the motion of synchronous cilia, this mechanism does not intervene and the interface always stays flat. We studied the influence of several parameters on this blowing-suction mechanism : it is strengthened if the cilia spacing and the PCL depth decrease, and if the viscosity ratio increases. In the case of symplectic MCW, the blowing-suction of the PCL-mucus interface can become so strong that it may induce a counter-flow.

It was justified to put this mechanism in regard of the lubrication phenomenon which also occurs at the PCL-mucus interface, and is known to allow the mucus to easily slip on the PCL. By comparing the respective contributions of both mechanisms on the resulting

---

average fluid velocity, we found that the blowing-suction mechanism contributes as much, or even more, to the generated flow than the lubrication effect in the range of the viscosity ratios tested. However, this blowing-suction phenomenon does not explain why epithelial cilia present a strictly planar beat; and it is possible to suppose that this particular characteristic is instead due to the high cilia density observed in the respiratory tracts.

The conclusions regarding this blowing-suction mechanism can be applied to any two-phase configurations with fluids having different viscosities, and put into motion by solids as long as they have a back-and-forth motion with  $\Delta\Phi \neq 0$ . Note that these conclusions are also valid for the case of single-layer fluid having a concentration gradient.

Next, we studied the influence of the temporal asymmetry present in the cilia beating motion, in order to understand how the cilia beating dynamic is determined. We observe, for every ciliary coordinations, that the faster the stroke phase is, the higher is the average fluid velocity. By introducing an energetical criterion, we also observe the existence of energetical optima, as well as different behaviours for the antiplectic, symplectic, and synchronous waves. An important result here is that the most important optima are systematically obtained for antiplectic MCW and high ciliary density similar to the ones observed in the respiratory tracts. These optima result in a stroke phase which lasts around 30% of the beating period, and perfectly corresponds to what is observed in nature. This result strongly indicates that the temporal asymmetry observed in epithelial cilia is governed by an energetical criterion. Last, the influence of the blowing-suction mechanism on the ciliary beating dynamic was studied. It turns out that the vanishing of this mechanism results in weaker optima, which occur for stroke phases lasting approximatively half of the ciliary beating period.

Finally, in the last part where the most recent results obtained during this thesis were discussed, we presented an angular feedback law allowing the cilia to orientate their beating accordingly to the fluid force felt. We observed, in a squared domain, that cilia beating initially with random directions and random phases orientate and synchronize their motions, allowing the emergence of a circular coherent pattern. Inside this pattern, a majority of cilia has a coherent beating direction and no phase lag between them; but a clustered minority of cilia beat instead with an opposite phase lag and an opposite direction. It results from this particular and counter-intuitive cilia organisation a steady state for the cilia which lasts in time. This cilia disposition induces a rotating flow which oscillates in the clockwise and anti-clockwise directions. An hypothesis which can explain this phenomenon is linked to the presence of the no-slip boundary conditions, introduced in order to mimic the experimental setup: indeed, they might impose a too strong shear stress to the flow, and thus hinder the emergence of a permanent vortex. New simulations are now tested in order to see if free-slip boundary conditions can allow the emergence of non-oscillating flows.

Let us remember that the angular feedback law introduces two new parameters: a threshold value  $M_0$  which accounts for the minimal torque required for the cell to start its rotation, and a parameter  $\lambda_f$  which accounts for the resistance of the cell to the rotation. In a preliminary study about the influence of these two parameters, we saw that a too high value of  $M_0$  hinders the cilia orientation; and that a too high value of  $\lambda_f$  had not allowed

for the emergence of a coherent pattern even after 500 beating periods. The influence of the cilia density was also tested, and it turns out that it is necessary to have a cilia density sufficiently high in order to allow the formation of coherent patterns.

The numerical results obtained during this thesis constitute a useful basis of investigation to progress in the understanding of respiratory diseases linked to cilia beating disorders, such as COPD or severe asthma [22]. It is also of interest for industrial purposes, such as the design of cilia-based actuators for mixing [29] or flow-regulator in microscopic biosensors.

These results also offer many research and applications perspectives, including :

- the study of the impact of the non-Newtonian properties of mucus in the process of emerging waves, as well as their impact on the generated flow. We could expect that the non-Newtonian properties will have a strong impact on the kinds of waves emerging, and on the wavelengths observed. In this work, a particular phase lag,  $\Delta\Phi = \pi/4$ , was found to induce the strongest mixing and mucus transport in a Newtonian framework. We could verify if it is still the case with a non-Newtonian mucus. We could also study "diseased" systems, where the mucus would be thicker and more viscous, in order to see how it would impact the flow ; for example in straight bronchiols or near a bifurcation. Finally, considering the thixotropic properties of the mucus would lead to the possibility to measure the influence on the flow of devices such as the SIMEOX developed by Physio-Assist, whose purpose is to help persons with cystic fibrosis to breath better.
  - the study of the dispersion of drugs injected under the form of aerosols. Notably, we could measure the time required for the drugs to reach the ciliated area. We could also study how particular properties of some drugs, such as the fluidification of the mucus or the capacity to accelerate the beating frequency of the cilia, would impact the mucus transport.
  - the study of the impact on the flow of a dyskinetic cilia motion, such as the ones observed in persons with severe asthma. Here, it would be interesting to see if such cilia motions still induce energetical optima such as the ones observed in the present work. We could measure how much time the stroke and recovery phases of such motions take when they reach their optimum, and compare these times with the times taken by the stroke and recovery phases of real dyskinetic cilia in order to see if an energetical criterion also governs their beating dynamic. Last, we could also study the impact on the mucus transport of a local cilia depletion, such as the ones which are seen in many patients with respiratory diseases.
  - the detailed analysis of the PCL-mucus interface displacement in the context of the blowing-suction mechanism. Valuable avenues of research consist in : the study of the interface's shape, the amplitude of its displacement, or the influence of local random perturbations in the ciliary synchronization onto this displacement. An experimental confirmation of the presence of this blowing-suction mechanism in the context of the mucociliary clearance is also wished ; and is now possible using the latest optical techniques [209]. This phenomenon could also be visualized in the context of microchips flows, where every parameter can be controlled.
-

- the study of the orientation process of the cilia thanks to the angular feedback law previously introduced. The objective here would be to find the same kinds of ciliary organisations such as the ones observed by the team at CINAM. It would allow to validate this feedback law, and to study numerically many different ciliated configurations. We could, for example, study the influence, on the emerging process of a coherent pattern, of a cilia density which varies spatially ; or even study how particular cilia configurations, such as cilia tufts, interact between them.



# Contribution scientifique

## 1. Article dans des revues à comité de lecture

S. Chateau, J. Favier, U. D'Ortona, and S. Poncet. Transport efficiency of metachronal waves in 3D cilia arrays immersed in a two-phase flow. *J. Fluid Mech.* 824, 931–961 (2017)

S. Chateau, U. D'Ortona, S. Poncet, and J. Favier. Transport and mixing induced by beating cilia in human airways. *Front. Physiol.* 9 :161, 1–16 (2018)

### Papiers soumis

S. Chateau, J. Favier, S. Poncet, and U. D'Ortona. Competition between the blowing-suction mechanism of the PCL-mucus interface and the lubrication due to the PCL layer.

## 2. Présentation dans des congrès internationaux

### Présentation orale

S. Chateau, J. Mercat, Z. Li, S. Poncet, J. Favier, U. D'Ortona. Emergence of metachronal waves in cilia arrays : a hydrodynamic mechanism. *24th International Congress of Theoretical and Applied Mechanics (ICTAM 2016)*, Montréal, Québec, 21–26 août 2016

S. Chateau, J. Favier, U. D'Ortona, and S. Poncet. Metachronal waves formation in 3D cilia arrays for mucus transport. *23ème Congrès Français de Mécanique (CFM 2017)*, Lille, France, 28 août – 1 septembre 2017

S. Chateau, J. Favier, U. D'Ortona, and S. Poncet. Transport and mixing induced by metachronal cilia waves in human airways. *CompBioMed & VHeart Joint Workshop*, Amsterdam, Pays-Bas, 28–29 Mars 2018

### Poster

S. Chateau, J. Favier, U. D'Ortona, and S. Poncet. Why antiplectic cilia waves are optimal to transport bronchial mucus. *Physics Of Living Matter Symposium 13th Edition (PLM 2018)*, Marseille, France, 11–12 septembre 2018

## 3. Divers

S. Chateau, S. Poncet, J. Favier, and U. D'Ortona. Se propulser par battement ciliaire. *Finaliste du concours "La Preuve par l'Image" édition 2017*



# LISTE DES RÉFÉRENCES

- [1] Accordini, S., Corsico, A. G., Braggion, M., Gerbase, M. W., Gislason, D., Gulsvik, A., Heinrich, J., Janson, C., Jarvis, D., Jogi, R., Schoefer, Y., Bugiani, M., Cazzoletti, L., Cerveri, I., Marcon, A. et deMarco, R. (2013). The cost of persistent asthma in Europe : An international population-based study in adults. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, volume 160, p. 93–101.
- [2] Aitken, M. L., Bellon, G., Boeck, K. D., Flume, P. A., Fox, H. G., Geller, D. E., Haarman, E. G., Hebestreit, H. U., Lapey, A., Schou, I. M., Zuckerman, J. B., Charlton, B. et CF302-Investigators (2012). Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis : an international randomized study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, volume 185, numéro 6, p. 645–652.
- [3] Aleksandrov, A. A. et Trakhtengerts, M. S. (1974). Viscosity of water at temperatures of -20 to 150°C. *J. Eng. Phys.*, volume 27, numéro 4, p. 1235–1239.
- [4] Anonyme (2011). Principles of biology : Eukaryotic cilia and flagella. [http://bio1151.nicerweb.com/Locked/media/ch06/flagellum\\_structure.html](http://bio1151.nicerweb.com/Locked/media/ch06/flagellum_structure.html).
- [5] Anonyme (2018). Cystic fibrosis lung. <https://ghr.nlm.nih.gov/art/large/cystic-fibrosis-lung.jpeg>.
- [6] Asbestos.com (2017). COPD. <http://www.asbestos.com/mesothelioma/related-diseases.php>.
- [7] Barnes, P. J. (2002). Current and future therapies for airway mucus hypersecretion. Dans *Mucus hypersecretion in respiratory disease*. Wiley Chichester, (Novartis Foundation Symposium 248), p. 237–253.
- [8] Bermbach, S., Weinhold, K., Roeder, T., Petersen, F., Kugler, C., Goldmann, T., Rupp, J. et König, P. (2014). Mechanisms of cilia-driven transport in the airways in the absence of mucus. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, volume 51, numéro 1, p. 56–67.
- [9] Bhatnagar, P. L., Gross, E. P. et Krook, M. (1954). A model for collision processes in gases. I : small amplitude processes in charged and neutral one-component system. *Phys. Rev.*, volume 94, numéro 3, p. 511–525.
- [10] Blake, J. R. (1971). Infinite model for ciliary propulsion. *J. Fluid Mech.*, volume 49, numéro 2, p. 209–222.
- [11] Blake, J. R. (1971). A spherical envelope approach to ciliary propulsion. *J. Fluid Mech.*, volume 46, numéro 1, p. 199–208.
- [12] Blake, J. R. (1972). A model for the micro-structure in ciliated organisms. *J. Fluid Mech.*, volume 55, numéro 1, p. 1–23.

- 
- [13] Blake, J. R. et Sleight, M. A. (1974). Mechanics of ciliary locomotion. *Biol. Rev.*, volume 49, p. 85–125.
- [14] Blake, J. R. et Winet, H. (1980). On the mechanics of muco-ciliary transport. *Biorheology*, volume 17, p. 125–134.
- [15] Boeing, G. (2016). Visual analysis of nonlinear dynamical systems : chaos, fractals, self-similarity and the limits of prediction. *Systems*, volume 4, numéro 4, p. 37–55.
- [16] Boucher, R. C. (2007). Airway surface dehydration in cystic fibrosis : pathogenesis and therapy. *Annu. Rev. Med.*, volume 58, p. 157–170.
- [17] Breatnach, E., Abbott, G. C. et Fraser, R. G. (1984). Dimensions of the normal human trachea. *Am. J. Roentgenol.*, volume 142, numéro 5, p. 903–906.
- [18] Brennen, C. (1974). An oscillating-boundary-layer theory for ciliary propulsion. *J. Fluid Mech.*, volume 65, p. 799–824.
- [19] Brennen, C. et Winet, H. (1977). Fluid mechanics of propulsion by cilia and flagella. *Annu. Rev. Fluid Mech.*, volume 9, p. 339–398.
- [20] Brumley, D. R., Polin, M., Pedley, T. J. et Goldstein, R. E. (2015). Metachronal waves in the flagellar beating of *Volvox* and their hydrodynamic origin. *J. R. Soc. Interface*, volume 12, p. 20141358.
- [21] Button, B., Cai, L. H., Ehre, C., Kesimer, M., Hill, D. B., Shehan, J. K., Boucher, R. C. et Rubinstein, M. (2012). A periciliary brush promotes the lung health by separating the mucus layer from airway epithelia. *Science*, volume 337, numéro 6097, p. 937–941.
- [22] Chanez, P. (2005). Severe asthma is an epithelial disease. *Eur. Respir. J.*, volume 25, numéro 6, p. 945–946.
- [23] Chanez, P. et Humbert, M. (2014). Asthma : still a promising future ? *Eur. Respir. Rev.*, volume 23, p. 510–518.
- [24] Chateau, S., D’Ortona, U., Poncet, S. et Favier, J. (2018). Transport and mixing induced by beating cilia in human airways. *Front. Physiol.*, volume 9, numéro 161, p. 1–16.
- [25] Chateau, S., Favier, J., D’Ortona, U. et Poncet, S. (2017). Transport efficiency of metachronal waves in 3D cilium arrays immersed in a two-phase flow. *J. Fluid Mech.*, volume 824, p. 931–961.
- [26] Chatelin, R. (2013). *Méthodes numériques pour l’écoulement de Stokes 3D : fluides à viscosité variable en géométrie complexe mobile ; Application aux fluides biologiques*. Thèse de doctorat, Institut de Mathématiques de Toulouse.
-

- 
- [27] Chatelin, R., Anne-Archard, D., Muris-Espin, M. et Thiriet, M. (2017). Numerical and experimental investigation of mucociliary clearance breakdown in cystic fibrosis. *J. Biomech.*, volume 53, p. 56–63.
- [28] Chatelin, R. et Poncet, P. (2016). A parametric study of mucociliary transport by numerical simulations of 3D non-homogeneous mucus. *J. Biomech.*, volume 49, numéro 9, p. 1772–1780.
- [29] Chen, C. Y., Chen, C. Y., Lin, C. Y. et Hu, Y. T. (2013). Magnetically actuated artificial cilia for optimum mixing performance in microfluidics. *Lab Chip*, volume 13, numéro 14, p. 2834–2839.
- [30] Chen, D., Ren, J., Mei, Y. et Xu, Y. (2015). The respiratory ciliary motion produced by dynein activity alone : A computational model of ciliary ultrastructure. *Technol. Health Care*, volume 23, p. S577–S586.
- [31] Chen, S. et Doolen, G. D. (1998). Lattice Boltzmann method for fluid flows. *Annu. Rev. Fluid Mech.*, volume 30, p. 329–364.
- [32] Childress, S. et Dudley, R. (2004). Transition from ciliary to flapping mode in a swimming mollusc : flapping flight as a bifurcation in  $Re_\omega$ . *J. Fluid Mech.*, volume 498, p. 257–288.
- [33] Childs, G. (2014). Electron micrograph of a cross section of a cilium. <http://www.cytochemistry.net/cell-biology/cilia.htm>.
- [34] Chilvers, M. A. et O’Callaghan, C. (2000). Analysis of ciliary beat pattern and beat frequency using digital high speed imaging : comparison with the photomultiplier and photodiode methods. *Thorax*, volume 55, numéro 4, p. 314–317.
- [35] Chorin, A. J. (1968). Numerical solution of the Navier-Stokes equations. *Math. Comput.*, volume 22, p. 745–762.
- [36] Chwang, A. T. et Wu, T. Y. (1974). Hydromechanics of low-Reynolds-number flow. Part 1. Rotation of axisymmetric prolate bodies. *J. Fluid Mech.*, volume 63, p. 607–22.
- [37] Chwang, A. T. et Wu, T. Y. (1975). Hydromechanics of low-Reynolds-number flow. Part 2. Singularity method for Stokes flows. *J. Fluid Mech.*, volume 67, p. 787–815.
- [38] Cieplak, M., D’Ortona, U., Salin, D., Rybka, R. B. et Banavar, J. R. (1992). Cellular automata studies of mixing in chaotic flows. *Comput. Mater. Sci.*, volume 1, numéro 1, p. 87–93.
- [39] Clary-Meinesz, C., Mouroux, J., Cosson, J., Huitorel, P. et Blaive, B. (1998). Influence of external pH on ciliary beat frequency in human bronchi and bronchioles. *Eur. Respir. J.*, volume 11, numéro 2, p. 330–333.
-

- 
- [40] Clausen, J. R., Reasor, D. A. et Aidun, C. K. (2010). Parallel performance of a lattice-Boltzmann/finite element cellular blood flow solver on the IBM blue gene/P architecture. *Comput. Phys. Commun.*, volume 181, numéro 6, p. 1013–1020.
- [41] Codd, S. L., Lambert, R. K., Alley, M. R. et Pack, R. J. (1994). Tensile stiffness of ovine tracheal wall. *J. Appl. Physiol.*, volume 76, numéro 6, p. 2627–2635.
- [42] Cortez, R. (2001). The method of regularized Stokeslets. *SIAM. J. Sci. Comput.*, volume 23, numéro 4, p. 1204–1225.
- [43] Cox, R. G. (1970). The motion of long slender bodies in a viscous fluid. part 1. general theory. *J. Fluid Mech.*, volume 44, p. 791–810.
- [44] Derichs, N., Jin, B.-J., Song, Y., Finkbeiner, W. E. et Verkman, A. S. (2011). Hyperviscous airway periciliary and mucous liquid layers in cystic fibrosis measured by confocal fluorescence photobleaching. *FASEB J.*, volume 25, numéro 7, p. 2325–2332.
- [45] D’Humières, D., Lallemand, P. et Frisch, U. (1986). Lattice gas models for 3D hydrodynamics. *Europhys. Lett.*, volume 2, numéro 4, p. 291–297.
- [46] Dillon, R. H. et Fauci, L. J. (2000). An integrative model of internal axoneme mechanics and external fluid dynamics in ciliary beating. *J. Theor. Biol.*, volume 207, numéro 3, p. 415–430.
- [47] Ding, Y., Nawroth, J. C., McFall-Ngai, M. J. et Kanso, E. (2014). Mixing and transport by ciliary carpets : a numerical study. *J. Fluid Mech.*, volume 743, p. 124–140.
- [48] Dirksen, E. R. (1982). Ciliary basal body morphogenesis : the early events. *Symp. Soc. Exp. Biol.*, volume 35, p. 439–463.
- [49] Dombret, M.-C., Alagha, K., Boulet, L. P., Brillet, P. Y., Joos, G., Laviolette, M., Louis, R., Rochat, T., Soccal, P., Aubier, M. et Chanez, P. (2014). Bronchial thermoplasty : a new therapeutic option for the treatment of severe, uncontrolled asthma in adults. *Eur. Respir. Rev.*, volume 23, p. 405–407.
- [50] Döring, G., Flume, P., Heijerman, H., Elborn, J. S. et Group, C. S. (2012). Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis : current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.*, volume 11, numéro 6, p. 461–479.
- [51] Douglas, J. G. et Elward, K. S. (2010). *Asthma : Clinician’s desk reference*. CRC Press, Boca Raton, Florida.
- [52] Duchateau, G. S., Graamans, K., Zuidema, J. et Merkus, F. W. (1985). Correlation between nasal ciliary beat frequency and mucus transport rate in volunteers. *Laryngoscope*, volume 95, numéro 7 Pt 1, p. 854–859.
- [53] Duclaux, V., Clanet, C. et Quéré, D. (2006). The effects of gravity on the capillary instability in tubes. *J. Fluid Mech.*, volume 556, p. 217–226.
-

- 
- [54] Ehre, C., Ridley, C. et Thornton, D. J. (2014). Cystic fibrosis : an inherited disease affecting mucin-producing organs. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, volume 52, p. 136–145.
- [55] Elgeti, J. et Gompper, G. (2013). Emergence of metachronal waves in cilia arrays. *PNAS*, volume 110, numéro 12, p. 4470–4475.
- [56] Eloy, C. et Lauga, E. (2012). Kinematics of the most efficient cilium. *Phys. Rev. Lett.*, volume 109, p. 038101.
- [57] Enault, S., Lombardi, D., Poncet, P. et Thiriet, M. (2010). Mucus dynamics subject to air and wall motion. *ESAIM : Proceedings*, Volume 30.
- [58] Evans, A. A., Spagnolie, S. E. et Lauga, E. (2010). Stokesian jellyfish : viscous locomotion of bilayer vesicles. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, volume 6, p. 1737–1747.
- [59] Fahy, J. V. et Dickey, B. F. (2010). Airway mucus function and dysfunction. *N. Engl. J. Med.*, volume 363, numéro 23, p. 2233–2247.
- [60] Faubel, R., anf E. Bodenschatz, C. W. et Eichele, G. (2016). Cilia-based flow network in the brain ventricles. *Science*, volume 353, numéro 6295, p. 176–178.
- [61] Fauci, L. et Gueron, S. (2001). *Computational modeling in biological fluid dynamics*. Springer-Verlag, New-York.
- [62] Favier, J. (2016). *Modélisation et simulation numérique d'écoulements au voisinage de parois biologiques ciliées et de revêtements aéronautiques bioinspirés*. Habilitation à diriger des recherches, Aix Marseille Univ.
- [63] Fermigier, M. (2017). écoulements à petits nombres de Reynolds. [https://blog.espci.fr/marcfermigier/files/2017/02/cours08\\_5.pdf](https://blog.espci.fr/marcfermigier/files/2017/02/cours08_5.pdf).
- [64] Fridlyand, L., Kaplan, A. et Reinhold, L. (1996). Quantitative evaluation of the role of a putative CO<sub>2</sub>-scavenging entity in the cyanobacterial CO<sub>2</sub>-concentrating mechanism. *Biosystems*, volume 37, numéro 3, p. 229–238.
- [65] Frisch, U., Hasslacher, B. et Pommeau, Y. (1986). Lattice-gas automata for the Navier-Stokes equation. *Phys. Rev. Lett.*, volume 56, numéro 14, p. 1505–1508.
- [66] Gauger, E. M., Downton, M. T. et Stark, H. (2009). Fluid transport at low Reynolds number with magnetically actuated artificial cilia. *Eur. Phys. J. E*, volume 28, numéro 2, p. 231–242.
- [67] Gheber, L. A., Korngreen, A. et Priel, Z. (1998). Effect of viscosity on metachrony in mucus propelling cilia. *Cell. Motil. Cytoskeleton*, volume 39, numéro 1, p. 9–20.
- [68] Gompper, G., Ihle, T., Kroll, D. M. et Winkler, R. G. (2009). *Multi-Particle Collision Dynamics : a particle-based mesoscale simulation approach to the hydrodynamics of complex fluids*. In : Holm C., Kremer K. (eds) *Advanced Computer Simulation Approaches for Soft Matter Sciences III. Advances in Polymer Science*, volume 221. Springer, Berlin, Heidelberg.
-

- 
- [69] Graeber, S. Y., Zhou-Suckow, Z., Schatterny, J., Hirtz, S., Boucher, R. C. et Mall, M. A. (2013). Hypertonic saline is effective in the prevention and treatment of mucus obstruction, but not airway inflammation, in mice with chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, volume 49, numéro 3, p. 410–417.
- [70] Gray, J. (1928). *Ciliary Movement*. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- [71] Gray, J. et Hancock, G. J. (1955). The propulsion of sea-urchin spermatozoa. *J. Exp. Biol.*, volume 32, p. 802–14.
- [72] Grotberg, J. B. (1994). Pulmonary flow and transport phenomena. *Annu. Rev. Fluid Mech.*, volume 26, numéro 1, p. 529–571.
- [73] Grotberg, J. B. (2011). Respiratory fluid mechanics. *Phys. Fluids*, volume 23, numéro 2, p. 021301.
- [74] Gueron, S. et Levit-Gurevich, K. (1999). Energetic considerations of ciliary beating and the advantage of metachronal coordination. *PNAS*, volume 96, numéro 22, p. 12240–12245.
- [75] Gueron, S., Levit-Gurevich, K., Liron, N. et Blum, J. J. (1997). Cilia internal mechanism and metachronal coordination as the result of hydrodynamical coupling. *PNAS*, volume 94, numéro 12, p. 6001–6006.
- [76] Gueron, S. et Liron, N. (1992). Ciliary motion modeling, and dynamic multicilia interactions. *Biophys. J.*, volume 63, numéro 4, p. 1045–1058.
- [77] Guo, H. et Kanso, E. (2017). A computational study of mucociliary transport in healthy and diseased environments. *Eur. J. Comput. Mech.*, volume 26, numéro 1–2, p. 4–30.
- [78] Guo, H., Nawroth, J., Ding, Y. et Kanso, E. (2014). Cilia beating patterns are not hydrodynamically optimal. *Phys. Fluids*, volume 26, numéro 091901, p. 1–11.
- [79] Guo, Z. et Shu, C. (2013). *Lattice Boltzmann Method and Its Applications in Engineering*. World Scientific Publishing Company, Singapore, 61–63 p.
- [80] Gurascio, A. J., Ray, S. M., Finch, C. K. et Self, T. H. (2013). The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the usa. *Clinicoecon. Outcomes Res.*, volume 5, p. 235–245.
- [81] Guyon, E., Hulin, J.-P., Petit, L. et Mitsecu, C. D. (2015). *Physical Hydrodynamics*. Oxford University Press.
- [82] Hancock, G. J. (1953). The self-propulsion of microscopic organisms through liquids. *Proc. R. Soc. London Ser. A*, volume 217, p. 96–121.
- [83] Haq, I. J., Gray, M. A., Garnett, J. P., Ward, C. et Brodie, M. (2015). Airway surface liquid homeostasis in cystic fibrosis : pathophysiology and therapeutic targets. *Thorax*, volume 71, numéro 3, p. 284–287.
-

- 
- [84] Hardy, J., de Pazzis, O. et Pommeau, Y. (1976). Molecular dynamics of a classical lattice gas : Transport properties and time correlation functions. *Phys. Rev. A*, volume 13, p. 1949.
- [85] Harzouz, L. (2012). L'appareil respiratoire. <http://harzouzlaurencoursst2s.skyrock.com/3148476406-Pole-1-chapitre-1-Anatomie-du-corps-humain.html>.
- [86] Hasleton, P. S. (1972). The internal surface area of the adult human lung. *J. Anat.*, volume 112, numéro 3, p. 391–400.
- [87] Haworth, C. (2017). Bronchiectasis treatment antibiotics. Physician / Patient Conference, Georgetown University.
- [88] He, X. et Luo, L.-S. (1997). Theory of the lattice Boltzmann method : From the Boltzmann equation to the lattice Boltzmann equation. *Phys. Rev. E*, volume 56, numéro 6, p. R6811–R6814.
- [89] He, X., Zou, Q., Luo, L.-S. et Dembo, M. (1997). Analytic solutions of simple flows and analysis of nonslip boundary conditions for the lattice Boltzmann BGK model. *J. Stat. Phys.*, volume 87, numéro 1–2, p. 115–136.
- [90] Heil, M. et White, J. P. (2002). Airway closure : surface-tension-driven non-axisymmetric instabilities of liquid-lined elastic rings. *J. Fluid Mech.*, volume 462, p. 79–109.
- [91] Higuera, F. J. et Jiménez, J. (1989). Boltzmann approach to lattice gas simulations. *Europhys. Lett.*, volume 9, numéro 7, p. 663–669.
- [92] Hilding, A. C. (1943). The relation of ciliary insufficiency to death from asthma and other respiratory diseases. *J. Allergy*, volume 14, numéro 4, p. 351–352.
- [93] Hoffman, L. R. et Ramsey, B. W. (2013). Cystic fibrosis therapeutics : the road ahead. *Chest*, volume 143, numéro 1, p. 207–213.
- [94] Holländer, W. et Stöber, W. (1986). *Aerosols of smoke, respiratory physiology and deposition in : Toxic Interfaces of Neurones, Smoke and Genes. Proceedings of the European Society of Toxicology Meeting held in Kuopio*. Numéro 74–87, Springer-Verlag, Berlin, Allemagne.
- [95] Holsclaw, D. S., Perlmutter, A. D., Jockin, H. et Scwehman, H. (1971). Genital abnormalities in male patients with cystic fibrosis. *J. Urol.*, volume 106, numéro 4, p. 568–574.
- [96] Horsfield, K. et Cumming, G. (1968). Morphology of the bronchial tree in man. *J. Appl. Physiol.*, volume 24, numéro 3, p. 373–383.
- [97] Horsfield, K., Dart, G., Olson, D. E., Filley, G. F. et Cumming, G. (1971). Models of the human bronchial tree. *J. Appl. Physiol.*, volume 31, numéro 2, p. 207–217.
-

- 
- [98] Horsfield, K. et Woldenberg, M. J. (1989). Diameters and cross-sectional areas of branches in the human pulmonary arterial tree. *Anat. Rec.*, volume 223, numéro 3, p. 245–251.
- [99] Hussong, J., Breugem, W. et Westerweel, J. (2011). A continuum model for flow induced by metachronal coordination between beating cilia. *J. Fluid Mech.*, volume 684, p. 137–162.
- [100] Inoue, D., Furubayashi, T., Ogawara, K., Kimura, T., Higaki, K., Shingaki, T., Kimura, S., Tanaka, A., Katsumi, H., Sakane, T., Yamamoto, A. et Higashi, Y. (2013). *In Vitro* evaluation of the ciliary beat frequency of the rat nasal epithelium using a high-speed digital imaging system. *Biol. Pharm. Bull.*, volume 36, numéro 6, p. 966–973.
- [101] Jayathilake, P. G., Le, D. V., Tan, Z., Lee, H. P. et Khoo, B. C. (2015). A numerical study of muco-ciliary transport under the condition of diseased cilia. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.*, volume 18, numéro 9, p. 944–951.
- [102] Jayathilake, P. G., Tan, Z., Le, D. V., Lee, H. P. et Khoo, B. C. (2012). Three-dimensional numerical simulations of human pulmonary cilia in the periciliary liquid layer by the immersed boundary method. *Comput. Fluids*, volume 67, p. 130–137.
- [103] Johansson, M. E. V., Sjövall, H. et Hansson, G. C. (2013). The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, volume 10, numéro 6, p. 352–361.
- [104] Karamaoun, C. (2017). *Mathematical modeling of nitric oxide and mucus dynamics in the human lungs, using a phenomenological approach, to provide new insights into asthma and cystic fibrosis*. Thèse de doctorat, Université libre de Bruxelles.
- [105] Kelley, D. H. et Ouellette, N. T. (2011). Separating stretching from folding in fluid mixing. *Nat. Phys.*, volume 7, p. 477–480.
- [106] Khaderi, S., den Toonder, J. et Onck, P. (2015). Magnetic artificial cilia for microfluidic propulsion. *Adv. Appl. Mech.*, volume 48, p. 1–78.
- [107] Khaderi, S., Hussong, J., Westerweel, J., den Toonder, J. et Onck, P. (2013). Fluid propulsion using magnetically-actuated artificial cilia – experiments and simulations. *RSC. Adv.*, volume 31, p. 12735–12742.
- [108] Khaderi, S. N., Baltussen, M. G. H. M., Anderson, P. D., den Toonder, J. M. J. et Onck, P. R. (2010). Breaking of symmetry in microfluidic propulsion driven by artificial cilia. *Phys. Rev. E*, volume 82, numéro 2, p. 027302.
- [109] Khaderi, S. N., Den-Toonder, J. M. J. et Onck, P. R. (2011). Microfluidic propulsion by the metachronal beating of magnetic artificial cilia : a numerical analysis. *J. Fluid Mech.*, volume 688, p. 44–65.
-

- 
- [110] Khaderi, S. N., Den-Toonder, J. M. J. et Onck, P. R. (2012). Fluid flow due to collective non-reciprocal motion of symmetrically-beating artificial cilia. *Biomicrofluidics*, volume 6, numéro 1, p. 014106–014106–14.
- [111] Khelloufi, M.-K., Loiseau, E., Jaeger, M., Molinari, N., Chanez, P., Gras, D. et Viallat, A. (2018). Spatiotemporal organization of cilia drives multiscale mucus swirls in model human bronchial epithelium. *Sci. Rep.*, volume 8, numéro 2447, p. 1–10.
- [112] Kim, Y. W. et Netz, R. R. (2006). Pumping fluids with periodically beating grafted elastic filaments. *Phys. Rev. Lett.*, volume 96, numéro 15, p. 158101.
- [113] King, M., Agarwal, M. et Shukla, J. B. (1993). A planar model for mucociliary transport : effect of mucus viscoelasticity. *Biorheology*, volume 30, p. 49–61.
- [114] King, M. et Rubin, B. K. (2009). Mucus physiology and pathophysiology : therapeutic aspects. *Europhys. Lett.*, volume 85, numéro 44002.
- [115] Kirkham, S., Sheehan, J. K., Knight, D., Richardson, P. S. et Thornton, D. J. (2002). Heterogeneity of airways mucus : variations in the amounts and glycoforms of the major oligomeric mucins MUC5AC and MUC5B. *Biochem. J.*, volume 361, numéro 3, p. 537–546.
- [116] Knight-Jones, E. (1954). Relations between metachronism and the direction of ciliary beat in Metazoa. *J. Cell Sci.*, volume s3–95, p. 503–521.
- [117] Knowles, M. R. et Boucher, R. C. (2002). Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *J. Clin. Invest.*, volume 109, numéro 5, p. 571–577.
- [118] Koblizek, V., Tomsova, M., Cermakova, E., Papousek, P., Pracharova, S., Mandalia, R. A., Ceral, J., Novosad, J., Fila, L., Sedlak, V., Ruta, J., Bartos, V., Salajka, F. et Hrcnjarik, M. (2011). Impairment of nasal mucociliary clearance in former smokers with stable chronic obstructive pulmonary disease relates to the presence of a chronic bronchitis phenotype. *Rhinology*, volume 49, numéro 4, p. 397–406.
- [119] Kohidai, L. (2011). Flagellum - beating pattern of flagellum and cilia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Flagellum#/media/File:Flagellum-beating.svg>.
- [120] Kohidai, L. (2012). *Chlamydomonas reinhardtii*. [http://web.mst.edu/~microbio/BI0221\\_2009/C\\_reinhardtii.html](http://web.mst.edu/~microbio/BI0221_2009/C_reinhardtii.html).
- [121] Kruger, T., Kusumaatmaja, H., Kuzmin, A., Shardt, O., Silva, G. et Vigggen, E. M. (2016). *The Lattice Boltzmann Method - Principles and Practice*. Springer International Publishing.
- [122] Kukavica-Ibrulj, I. et Levesque, R. C. (2008). Animal models of chronic lung infection with pseudomonas aeruginosa : useful tools for cystic fibrosis studies. *Lab. Anim.*, volume 42, numéro 4, p. 389–412.
-

- 
- [123] Kurbatova, E. V., Cegielski, J. P., Lienhardt, C., Akksilp, R., Bayona, J., Beerra, M. C., Caoili, J., Contreras, C., Dalton, T., Danilovits, M., Demikhova, O. V., Ershova, J., Gammino, V. M., Gelmanova, I., Heiling, C. M., Jou, R., Kazenny, B., Keshavjee, S., Kim, H. J., Kliiman, K., Kvasnovsky, C., Leimane, V., Mitnick, C. D., Quelapio, I., Riekstina, V., Smith, S. E., Tupasi, T., van der Walt, M., Vasilyeva, I. A., Via, L. E., Viiklepp, P., Volchenkov, G., Walker, A. T., Wolfgang, M., Yagui, M. et Zignol, M. (2015). Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis : a secondary analysis of data from two observational cohort studies. *Lancet. Respir. Med.*, volume 3, numéro 3, p. 201–209.
- [124] Lafforgue, O. (2018). *Rhéologie du mucus bronchique : caractérisation et modélisation pour l'aide à la clairance par un dispositif médical*. Thèse de doctorat, Aix-Marseille Univ.
- [125] Lafforgue, O., Bouguerra, N., Poncet, S., Seyssiecq, I., Favier, J. et Elkoun, S. (2017). Thermo-physical properties of synthetic mucus for the study of airway clearance. *J. Biomed. Mater. Res. A*, volume 105, numéro 11, p. 3025–3033.
- [126] Lafforgue, O., Poncet, S., Seyssiecq-Guarente, I. et Favier, J. (2016). *Rheological characterization of macromolecular colloidal gels as simulant of bronchial mucus*. 32<sup>nd</sup> International Conference of the Polymer Processing Society (PPS-32), Lyon, France.
- [127] Lafforgue, O., Seyssiecq, I., Poncet, S. et Favier, J. (2017). Rheological properties of synthetic mucus for airway clearance. *J. Biomed. Mater. Res. A*, volume 106, numéro 2, p. 386–396.
- [128] Lai, S. K., Wang, Y. Y., Wirtz, D. et Hanes, J. (2009). Micro- and macrorheology of mucus. *Adv. Drug Deliver Rev.*, volume 61, numéro 2, p. 86–100.
- [129] Laitinen, L. A., Heino, M., Laitinen, A., Kava, T. et Haahtela, T. (1985). Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, volume 131, numéro 4, p. 599–606.
- [130] Lam, H. C., Cloonan, S. M., Bhashyam, A. R., Haspel, J. A., Singh, A., Sathirapongasuti, J. F., Cervo, M., Yao, H., Chung, A. L., Mizumura, K., An, C. H., Shan, B., Franks, J. M., Haley, K. J., Owen, C. A., Tesfaigzi, Y., Washko, G. R., Quackenbush, J., Silverman, E. K., Rahman, I., Kim, H. P., Mahmood, A., Biswal, S. S., Ryter, S. W. et Choi, A. M. (2013). Histone deacetylase 6-mediated selective autophagy regulates copd-associated cilia dysfunction. *J. Clin. Invest.*, volume 123, numéro 12, p. 5212–5230.
- [131] Lauga, E. (2007). Continuous breakdown of Purcell's scallop theorem with inertia. *Phys. Fluids*, volume 19, p. 061703.
- [132] Lauga, E. (2007). Propulsion in a viscoelastic fluid. *Phys. Fluids*, volume 19, p. 083104.
-

- 
- [133] Lauga, E. (2011). Life around the scallop theorem. *Soft Matter*, volume 7, p. 3060–3065.
- [134] Lauga, E. et Eloy, C. (2013). Shape of optimal active flagella. *J. Fluid Mech.*, volume 730, numéro R1, p. 1–11.
- [135] Lee, W. L., Jayathilake, P. G., Tan, Z., Le, D.-V., Lee, H. P. et Khoo, B. C. (2011). Muco-ciliary transport : Effect of mucus viscosity, cilia beat frequency and cilia density. *Comput. Fluid.*, volume 49, p. 214–221.
- [136] Lefrançais, E., noz, G. O.-M., Caudrillier, A., Mallavia, B., Liu, F., Thornton, E. E., Headley, M. B., David, T., Coughlin, S. R., Krummel, M. F., Leavitt, A. D., Passequé, E. et Looney, M. R. (2017). The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*, volume 544, p. 105–109.
- [137] Leonardo, R. D., Búzás, A., Kelemen, L., Vizsnyiczai, G., Oroszi, L. et Ormos, P. (2012). Hydrodynamics synchronization of light driven microrotors. *Phys. Rev. Lett.*, volume 109, p. 034104.
- [138] Levitzky, M. (2013). *Pulmonary physiology, Eighth Edition*. McGraw-Hill, New-York, États-Unis.
- [139] Li, Z., Favier, J., D’Ortona, U. et Poncet, S. (2016). An immersed boundary-lattice Boltzmann method for single- and multi-component fluid flows. *J. Comput. Phys.*, volume 304, p. 424–440.
- [140] Lighthill, J. (1976). Flagellar hydrodynamics. *SIAM Rev.*, volume 18, numéro 2, p. 161–230.
- [141] Liron, N. et Mochon, S. (1976). Discrete-cilia approach to propulsion of ciliated microorganisms. *J. Fluid. Mech.*, volume 75, p. 593–607.
- [142] Lopez-Vidriero, M. T. et Reid, L. (1978). Bronchial mucus in health and disease. *Brit. Med. Bull.*, volume 34, p. 63–74.
- [143] Lukens, S., Yang, X. et Fauci, L. (2010). Using Lagrangian coherent structures to analyze fluid mixing by cilia. *Chaos*, volume 20, numéro 1, p. 017511.
- [144] Machemer, H. (1972). Ciliary activity and the origin of metachrony in paramecium : Effects of increased viscosity. *J. Exp Biol.*, volume 57, p. 239–359.
- [145] Malvern, L. E. (1977). *Introduction to the mechanics of a continuous medium*. Prentice-Hall Inc., New-Jersey, États-Unis.
- [146] Mamba, S. S. (2018). *The dynamics of liquid plugs in synthetic networks under cyclic forcings : towards understanding and treatment of respiratory diseases*. Thèse de doctorat, Université de Lille.
-

- 
- [147] Martys, N. S. et Chen, H. (2013). Simulation of multicomponent fluids in complex three-dimensional geometries by the lattice Boltzmann method. *Phys. Rev. E*, volume 53, p. 743–750.
- [148] Matsui, H., Randell, S. H., Peretti, S. W., Davis, W. C. et Boucher, R. C. (1998). Coordinated clearance of periciliary liquid and mucus from airway surfaces. *J. Clin. Invest.*, volume 102, numéro 6, p. 1125–1131.
- [149] McGrath, J. et Brueckner, M. (2003). Cilia are at the heart of vertebrate left-right asymmetry. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, volume 13, numéro 4, p. 385–392.
- [150] McNamara, G. R. et Zanetti, G. (1988). Use of the Boltzmann equation to simulate lattice-gas automata. *Phys. Rev. Lett.*, volume 61, numéro 20, p. 2332–2335.
- [151] Mercat, J. (2015). Simulation numérique de la propulsion ciliaire dans les voies aériennes humaines. rapport de Master, Aix-Marseille Université.
- [152] Mercer, R. R., Russell, M. L., Roggli, V. L. et Crapo, J. D. (1994). Cell number and distribution in human and rat airways. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, volume 10, numéro 6, p. 613–624.
- [153] Michelin, S. et Lauga, E. (2010). Efficiency optimization and symmetry-breaking in a model of ciliary locomotion. *Phys. Fluids*, volume 22, p. 111901.
- [154] Mitran, S. (2007). Metachronal wave formation in a model of pulmonary cilia. *Comput. Struct.*, volume 85, numéro 11-14, p. 763–774.
- [155] Montenegro-Johnson, T. D., Smith, A. A., Smith, D. J., Loghin, D. et Blake, J. R. (2012). Modelling the fluid mechanics of cilia and flagella in reproduction and development. *Eur. Phys. J. E Soft Matter*, volume 35, numéro 10, p. 111–131.
- [156] Morgan, L., Pearson, M., de Longh, R., Mackey, D., van der Wall, H., Peter, M. et Rutland, J. (2004). Scintigraphic measurement of tracheal mucus velocity *in vivo*. *Eur. Respir. J.*, volume 23, p. 518–522.
- [157] Moroz, L. L. et Citarella, M. (2014). Pleurobrachia bachei lacks many common genes. <http://www.nature.com/news/jelly-genome-mystery-1.15264>.
- [158] Niedermayer, T., Eckhardt, B. et Lenz, P. (2008). Synchronization, phase locking, and metachronal wave formation in ciliary chains. *Chaos*, volume 18, numéro 3, p. 037128.
- [159] Norton, M. M., Robinson, R. J. et Weinstein, S. J. (2011). Model of ciliary clearance and the role of mucus rheology. *Phys. Rev. E*, volume 83, p. 011921.
- [160] O’ Sullivan, B. et Freedman, S. (2009). Cystic fibrosis. *Lancet*, volume 373, p. 1891–1904.
-

- 
- [161] Ochs, M., Nyengaard, J. R., Jung, A., Knudsen, L., Voigt, M., Wahlers, T., Richter, J., Jörgen, H. et Gundersen, G. (2004). The number of alveoli in the human lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, volume 169, numéro 1, p. 120–124.
- [162] Olson, G. et Linck, R. (1977). Observations of the structural components of flagellar axonemes and central pair microtubules from a rat sperm. *J. Ultra. Mol. Struct. R.*, volume 61, p. 21–43.
- [163] Olsson, F. et Yström, J. (1993). Some properties of the upper convected Maxwell model for viscoelastic fluid flow. *J. Non-Newtonian Fluid Mech.*, volume 48, numéro 1–2, p. 125–145.
- [164] Oseen, C. W. (1927). *Neuere Methoden und Ergebnisse in der Hydrodynamik.* Leipzig : Akad.-Verlag., p. 337.
- [165] Osterman, N. et Vilfan, A. (2011). Finding the ciliary beating pattern with optimal efficiency. *PNAS*, volume 108, numéro 38, p. 15727–15732.
- [166] Pedley, T. J. (1977). Pulmonary fluid dynamics. *Annu. Rev. Fluid Mech.*, volume 9, numéro 1, p. 229–274.
- [167] Peskin, C. S. (2002). The immersed boundary method. *Acta Numerica*, volume 11, p. 1–39.
- [168] Pocock, G., Richards, C. D. et Richards, D. (2013). *Human physiology.* London : Methuen.
- [169] Polin, M., Tuval, I., Drescher, K., Gollub, J. P. et Goldstein, R. E. (2009). Chlamydomonas swims with two "gears" in a eukaryotic version of run-and-tumble locomotion. *Science*, volume 325, numéro 5939, p. 487–490.
- [170] Porter, M. L., Coon, E. T., Kang, Q., Moulton, J. D. et Carey, J. W. (2012). Multicomponent interparticle-potential lattice Boltzmann model for fluids with large viscosity ratios. *Phys. Rev. E*, volume 86, numéro 036701.
- [171] Puchelle, E., de Bentzmann, S. et Zahm, J. M. (1995). Physical and functional properties of airway secretions in cystic fibrosis—therapeutic approaches. *Respiration*, volume 62, numéro 1, p. 2–12.
- [172] Purcell, E. M. (1977). Life at low Reynolds number. *Am. J. Phys.*, volume 45, p. 3–11.
- [173] Qian, Y. H., d’Humières, D. et Lallemand, P. (1992). Lattice BGK models for Navier-Stokes equation. *Europhys. Lett.*, volume 17, numéro 6, p. 479–484.
- [174] Qiu, T., Lee, T.-C., Mark, A. G., Morozov, K. I., Münster, R., Mierka, O., Turek, S., Leshansky, A. M. et Fischer, P. (2014). Swimming by reciprocal motion at low Reynolds number. *Nat. Commun.*, volume 5, numéro 5119, p. 1–8.
-

- 
- [175] Quaranta, G., Aubin-Tam, M.-E. et Tam, D. (2015). Hydrodynamics versus intracellular coupling in the synchronization of eukaryotic flagella. *Phys. Rev. Lett.*, volume 115, p. 238101.
- [176] Quon, B. S. et Rowe, S. M. (2016). New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ*, volume 352, p. i859.
- [177] Quraishi, M. S., Jones, N. S. et Mason, J. (1988). The rheology of nasal mucus : a review. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.*, volume 23, numéro 5, p. 403–413.
- [178] Raynor, E. M., Butler, A., Guill, M. et Bent, J. P. (2000). Nasally inhaled dornase alfa in the postoperative management of chronic sinusitis due to cystic fibrosis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, volume 126, numéro 5, p. 581–583.
- [179] Reider, M. B. et Sterling, J. D. (1995). Accuracy of discrete-velocity BGK models for the simulation of the incompressible Navier-Stokes equations. *Comput. Fluids*, volume 24, numéro 4, p. 459–467.
- [180] Remedies, T. H. (2012). Pathology of asthma. <http://www.top10homeremedies.com/wp-content/uploads/2012/11/asthma-big-ft.jpg>.
- [181] Reynolds, A. J. (1965). The swimming of minute organisms. *J. Fluid Mech.*, volume 23, numéro 2, p. 241–260.
- [182] Roma, A. M., Peskin, C. S. et Berger, M. J. (1999). An adaptative version of the immersed boundary method. *J. Comput. Phys.*, volume 153, p. 509–534.
- [183] Rosenblatt, R. L. (2009). Lung transplantation in cystic fibrosis. *Respir. Care*, volume 54, numéro 6, p. 777–786.
- [184] Ross, B. B., Gramiak, R. et Rahn, H. (1955). Physical dynamics of the cough mechanism. *J. Appl. Physiol.*, volume 8, numéro 3, p. 264–268.
- [185] Sadé, J., Eliezer, N., Silberberg, A. et Nevo, A. C. (1970). The role of mucus in transport by cilia. *Am. Rev. Respir. Dis.*, volume 102, numéro 1, p. 48–52.
- [186] Saltzman, W. M., Radomsky, M. L., Whaley, K. J. et Cone, R. A. (1994). Antibody diffusion in human cervical mucus. *Biophys. J.*, volume 66, numéro 2, p. 508–515.
- [187] Sanderson, M. et Sleight, M. (1981). Ciliary activity of cultured rabbit tracheal epithelium : Beat pattern and metachrony. *J. Cell. Sci.*, volume 47, p. 331–341.
- [188] Satir, P. et Christensen, S. (2007). Overview of structure and function of mammalian cilia. *Annu. Rev. Physiol.*, volume 69, p. 377–400.
- [189] Satir, P., Heuser, T. et Sale, W. S. (2014). A structural basis for how motile cilia beat. *Bioscience*, volume 64, numéro 12, p. 1073–1083.
- [190] Schwartz, U. S. (2015). Physical constraints for pathogen movement. *Semin. Cell Dev. Biol.*, volume 46, p. 82–90.
-

- 
- [191] Sears, P. R., Thompson, K., Knowles, M. R. et Davis, C. W. (2013). Human airway ciliary dynamics. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, volume 304, p. L170–L183.
- [192] Sedaghat, M. H., Shahmardan, M. M., Norouzi, M. et Heydari, M. (2016). Effect of cilia beat frequency on muco-ciliary clearance. *J. Biomed. Phys. Eng.*, volume 6, numéro 4, p. 265–278.
- [193] Sedaghat, M. H., Shahmardan, M. M., Norouzi, M., Jayathilake, P. G. et Nazari, M. (2016). Numerical simulation of muco-ciliary clearance : immersed boundary lattice Boltzmann method. *Comput. Fluids*, volume 131, p. 91–101.
- [194] Sedaghat, M. H., Shahmardan, M. M., Norouzi, M., Nazari, M. et Jayathilake, P. G. (2016). On the effect of mucus rheology on the muco-ciliary transport. *Math. Biosci.*, volume 272, p. 44–53.
- [195] Shahmardan, M. M., Sedaghat, M. H., Norouzi, M. et Nazari, M. (2015). Immersed boundary-lattice Boltzmann method for simulation of mucociliary transport : effect of mucus depth at various amounts of cilia beat frequency. *IOP Conference Series : Materials Science and Engineering*, volume 100, numéro 1, p. 012065.
- [196] Shan, X. et Chen, H. (1993). Lattice Boltzmann model for simulating flows with multiple phases and components. *Phys. Rev. E*, volume 47, numéro 3, p. 1815–1819.
- [197] Shan, X. et Chen, H. (1994). Simulation of nonideal gases and liquid-gas phase transitions by the lattice Boltzmann equation. *Phys. Rev. E*, volume 49, numéro 4, p. 2941–2948.
- [198] Shan, X. et He, X. (1998). Discretization of the velocity space in the solution of the Boltzmann equation. *Phys. Rev. Lett.*, volume 80, numéro 1, p. 663–669.
- [199] Sleight, M. A. (1962). *The biology of Cilia and Flagella*. Pergamon Press, Oxford.
- [200] Sleight, M. A., Blake, J. R. et Liron, N. (1988). The propulsion of mucus by cilia. *Am. Rev. Respir. Dis.*, volume 137, numéro 3, p. 726–741.
- [201] Smith, D. J. (2009). A boundary element regularized Stokeslet method applied to cilia- and flagella-driven flow. *Proc. R. Soc. A*, volume 465, p. 3605–3626.
- [202] Smith, D. J., Gaffney, E. A. et Blake, J. R. (2007). Discrete cilia modelling with singularity distributions : Application to the embryonic node and the airway surface liquid. *B. Math. Biol.*, volume 69, numéro 5, p. 1477–1510.
- [203] Smith, D. J., Gaffney, E. A. et Blake, J. R. (2007). A viscoelastic traction layer model of muco-ciliary transport. *B. Math. Biol.*, volume 69, numéro 1, p. 289–327.
- [204] Smith, D. J., Gaffney, E. A. et Blake, J. R. (2008). Modeling mucociliary clearance. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, volume 163, numéro 1–3, p. 178–188.
-

- 
- [205] Stone, Z. B. et Stone, H. A. (2005). Imagining and quantifying mixing in a model droplet micromixer. *Phys. Fluids*, volume 17, numéro 6, p. 063103.
- [206] Su, T.-W., Xue, L. et Ozcan, A. (2012). High-throughput lensfree 3D tracking of human sperms reveals rare statistics of helical trajectories. *PNAS*, volume 109, numéro 40, p. 16018–16022.
- [207] Subramanian, G. et Nott, P. R. (2011). The fluid dynamics of swimming microorganisms and cells. *J. IISc.*, volume 91, numéro 3, p. 383–413.
- [208] Succi, S. (2001). *The lattice Boltzmann equation : for fluid dynamics and beyond*. Oxford University Press, Oxford.
- [209] Supatto, W., Fraser, S. E. et Vermot, J. (2008). An all-optical approach for probing microscopic flows in living embryos. *Biophys. J.*, volume 95, numéro 4, p. L29–L31.
- [210] Swaminathan, R., Hoang, C. P. et Verkman, A. S. (1997). Photobleaching recovery and anisotropy decay of green fluorescent protein GFP-S65T in solution and cells : cytoplasmic viscosity probed by green fluorescent protein translational and rotational diffusion. *Biophys. J.*, volume 72, numéro 4, p. 1900–1907.
- [211] Sznitman, J. (2013). Respiratory microflows in the pulmonary acinus. *J. Biomech.*, volume 46, numéro 2, p. 284–298.
- [212] Takahashi, K., Shingyoji, C. et Kamimura, S. (1982). Microtubule sliding in reactivated flagella. *Sym. Soc. Exp. Biol.*, volume 35, p. 159–177.
- [213] Tam, D. et Hosoi, A. E. (2007). Optimal stroke patterns for Purcell’s three-link swimmer. *Phys. Rev. Lett.*, volume 98, p. 068105.
- [214] Tamm, S. L. et Horridge, G. A. (1970). The relation between the orientation of the central fibrils and the direction of beat in cilia of *Opalina*. *Proc. Roy. Soc. Lond. B.*, volume 175, p. 219–233.
- [215] Taylor, G. (1951). Analysis of the swimming of microscopic organisms. *Proc. R. Soc. A*, volume 209, numéro 1099, p. 447–461.
- [216] Teff, Z., Priel, Z. et Gheber, L. A. (2008). The forces applied by cilia depend linearly on their frequency due to constant geometry of the effective stroke. *Biophys. J.*, volume 94, p. 298–305.
- [217] Thomas, B., Rutman, A., Hirst, R. A., Haldar, P., Wardlaw, A. J., Bankart, J., Brightling, C. E. et O’Callaghan, C. (2010). Ciliary dysfunction and ultrastructural abnormalities are features of severe asthma. *J. Allergy Clin. Immun.*, volume 126, numéro 4, p. 722–729.
- [218] Thornton, D. J. et Sheehan, J. K. (2004). From mucins to mucus : toward a more coherent understanding of this essential barrier. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, volume 1, numéro 1, p. 54–61.
-

- [219] Tillett, J. P. K. (1970). Axial and transverse Stokes flow past slender axisymmetric bodies. *J. Fluid Mech.*, volume 44, p. 401–417.
- [220] Toremalm, N. G. (1960). The daily amount of tracheo-bronchial secretions in man : a method for continuous tracheal aspiration in laryngectomized and tracheomized patients. *Acta Oto-Laryngologica*, volume 52, numéro 158, p. 43–53.
- [221] Tuck, E. O. (1968). A note on a swimming problem. *J. Fluid Mech.*, volume 31, numéro 2, p. 305–308.
- [222] Turek, S. (1997). On discrete projection methods for the incompressible Navier-Stokes equations : an algorithmical approach. *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.*, volume 143, numéro 3–4, p. 271–288.
- [223] Ugwoke, M. I., Verbeke, N. et Kinget, R. (2001). The biopharmaceutical aspects of nasal mucoadhesive drug delivery. *J. Pharm. Pharmacol.*, volume 53, numéro 1, p. 3–21.
- [224] van Gool, K., Norman, R., Delatycki, M. B., Hall, J. et Massie, J. (2013). Understanding the costs of care for cystic fibrosis : An analysis by age and health state. *Value Health*, volume 16, numéro 2, p. 345–355.
- [225] van Loon, R., Anderson, P. D. et van de Vosse, F. N. (2006). A fluid–structure interaction method with solid–rigid contact for heart valve dynamics. *J. Comput. Phys.*, volume 217, p. 806–823.
- [226] Vandenberghe, N. (2006). On unidirectional flight of a free flapping wing. *Phys. Fluids*, volume 18, p. 014102.
- [227] Vélez-Cordero, J. R. et Lauga, E. (2013). Waving transport and propulsion in a generalized Newtonian fluid. *J. Non-Newton. Fluid Mech.*, volume 199, p. 1–37.
- [228] Vilfan, M., Potočnik, A., Kavčič, B., Osterman, N., Poberaj, I., Vilfan, A. et Babič, D. (2010). Self-assembled artificial cilia. *PNAS*, volume 107, numéro 5, p. 1844–1847.
- [229] Villanova (2015). The lattice Boltzmann method. [http://www.efm.leeds.ac.uk/~mnnd/web\\_presentation/villanova\\_2015/#/12](http://www.efm.leeds.ac.uk/~mnnd/web_presentation/villanova_2015/#/12).
- [230] Wanner, A., Salathé, M. et O’Riordan, T. G. (1996). Mucociliary clearance in the airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, volume 154, numéro 6, p. 1868–1902.
- [231] Weibel, E. R. (1963). *Geometric and dimensional airway models of conductive, transitory and respiratory zones of the human lung*. In : *Morphometry of the human lung*. Springer-Verlag, Berlin, Allemagne, 136–142 p.
- [232] Weibel, E. R. (1984). *The pathway for oxygen : structure and function in the mammalian respiratory system*. Harvard University Press, Cambridge.
- [233] Weibel, E. R., Sapoval, B. et Filoche, M. (2005). Design of peripheral airways for efficient gas exchange. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, volume 148, numéro 1–2, p. 3–21.
-

- 
- [234] Weiss, J. B. et Provenzale, A. (2007). *Transport and mixing in geophysical flows*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- [235] West, J. B. (2011). *Respiratory Physiology : The Essentials*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 9th revised edition.
- [236] Weyrich, A. S. et Zimmerman, G. A. (2013). Platelets in lung biology. *Annu. Rev. Physiol.*, volume 75, p. 569–591.
- [237] Widdicombe, J. H. et Widdicombe, J. G. (1995). Regulation of human airway surface liquid. *Resp. Physiol.*, volume 99, numéro 1, p. 3–12.
- [238] Wiggins, C. H. et Goldstein, R. E. (1998). Flexive and propulsive dynamics of elastica at low Reynolds number. *Phys. Rev. Lett.*, volume 80, p. 3879.
- [239] Winters, S. L. et Yeates, D. B. (1997). Roles of hydration, sodium, and chloride in regulation of canine mucociliary transport system. *J. Appl. Physiol.*, volume 83, numéro 4, p. 1360–1369.
- [240] Woolley, D. M., Crockett, R. F., Groom, W. D. I. et Revell, S. G. (2009). A study of synchronisation between the flagella of bull spermatozoa, with related observations. *J. Exp. Biol.*, volume 212, p. 2215–2223.
- [241] Wu, T. Y., Brokaw, C. J. et Brennen, C. (1975). *Swimming and Flying in Nature*, volume 1,2. New-York : Plenum Press, 253–271 p.
- [242] Xu, L. et Jiang, Y. (2015). Cilium height difference between strokes is more effective in driving fluid transport in mucociliary clearance : a numerical study. *Math. Biosci. Eng.*, volume 12, numéro 5, p. 1107–1126.
- [243] Yager, D., Cloutier, T., Feldman, H., Bastacky, J., Drazen, J. M. et Kamm, R. D. (1994). Airways surface liquid thickness as a function of lung volume in small airways of the guinea pig. *J. Appl. Physiol.*, volume 77, numéro 5, p. 2333–2340.
- [244] Zou, Q., Hou, S., Chen, S. et Doolen, G. D. (1995). A improved incompressible lattice Boltzmann model for time-independent flows. *J. Stat. Phys.*, volume 81, numéro 1, p. 35–48.
-