



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **4 décembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **BOUCHNITA ANASS**

Titre de la thèse : « *Modélisation mathématique de la coagulation sanguine et la formation des thrombus dans l'écoulement sous les conditions normales et pathologiques* »

## Résumé



Cette thèse est consacrée à la modélisation mathématique de la coagulation sanguine et de la formation des thrombus dans des conditions normales et pathologiques. La coagulation sanguine est un mécanisme défensif qui empêche la perte de sang suite à la rupture des tissus endothéliaux. C'est un processus complexe qui est réglementé par différents mécanismes mécaniques et biochimiques. La formation du caillot sanguin a lieu dans l'écoulement sanguin. Dans ce contexte, l'écoulement à faible taux de cisaillement stimule la croissance du caillot tandis que la circulation sanguine à fort taux de cisaillement la limite. Les désordres qui affectent le système de coagulation du sang peuvent provoquer différentes anomalies telles que la thrombose (coagulation exagérée) ou les saignements (insuffisance de coagulation).

Dans la première partie de la thèse, nous présentons un modèle mathématique de coagulation sanguine. Le modèle capture la dynamique essentielle de la croissance du caillot dans le plasma et le flux sanguin quiescent. Ce modèle peut être réduit à un modèle qui consiste en une équation de génération de thrombine et qui donne approximativement les mêmes résultats. Nous avons utilisé des simulations numériques en plus de l'analyse mathématique pour montrer l'existence de différents régimes de coagulation sanguine. Nous spécifions les conditions pour ces régimes sur différents paramètres pathophysiologiques du modèle. Ensuite, nous quantifions les effets de divers mécanismes sur la croissance du caillot comme le flux sanguin et l'agrégation plaquettaire.

La partie suivante de la thèse étudie certaines des anomalies du système de coagulation sanguine. Nous commençons par étudier le développement de la thrombose chez les patients présentant une carence en antithrombine ou l'une des maladies inflammatoires. Nous déterminons le seuil de l'antithrombine qui provoque la thrombose et nous quantifions l'effet des cytokines inflammatoires sur le processus de coagulation. Puis, nous étudions la compensation de la perte du sang après un saignement en utilisant un modèle multi-échelles qui décrit en particulier l'érythropoïèse et la production de l'hémoglobine. Ensuite, nous évaluons le risque de thrombose chez les patients atteints de cancer (le myélome multiple en particulier) et le VIH en combinant les résultats du modèle de coagulation sanguine avec les produits des modèles hybrides (discret-continues) multi-échelles des systèmes physiologiques correspondants.

L'avant dernier chapitre fournit quelques applications cliniques possibles de la modélisation de la coagulation sanguine. En combinant le modèle de formation du caillot avec les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques (PK-PD) des médicaments anticoagulants, nous quantifions l'action de ces traitements et nous prédisons leur effet sur des patients individuels.

**Mots-clés :** Coagulation sanguine, formation de caillots dans l'écoulement sanguin, thrombose, saignement, modélisation mathématique, simulation numérique, modèles multi-échelles hybrides, modélisation PK-PD des médicaments anticoagulants.