Inspiration mathématique : la modélisation du poumon

Céline Grandmont, *directrice de recherche à Inria*

La complexité de notre système respiratoire en fait un joli sujet d'application des mathématiques. Le fonctionnement de l'appareil respiratoire est décrit par des équations qui servent à effectuer des simulations venant compléter l'expérience et permettant de mieux comprendre ou prévoir les phénomènes qui se produisent lorsque nous respirons.

Quels sont les phénomènes physiologiques intervenant au cours d'une crise d'asthme ? Où se déposent les aérosols thérapeutiques ou les particules polluantes émises par les gaz d'échappement dans le poumon ? Comment ventiler au mieux un patient ayant besoin d'une assistance respiratoire ? Comment l'emphysème ou la fibrose, maladies touchant les tissus pulmonaires, affectent la ventilation et la diffusion de l'oxygène dans le sang ?

Toutes ces questions intéressent des médecins – pneumologues, allergologues – des biologistes, des mécaniciens des fluides mais aussi des mathématiciens, qui cherchent à y amener des éléments de réponses.

L'arbre bronchique : une géométrie complexe

La respiration fait intervenir des phénomènes physiques nombreux, à des échelles très différentes. La fonction principale de l'appareil respiratoire est d'assurer les échanges gazeux entre l'air et le sang. L'air, inspiré par le nez ou la bouche, est ensuite transporté dans les voies aériennes : pharynx, larynx, trachée, bronches… L'arbre bronchique humain présente une géométrie d'une grande complexité : il se présente sous la forme d'un arbre *dyadique* (dont chaque branche se divise en deux, et ainsi de suite) à environ 23 niveaux de bifurcations, chaque génération étant constituée de conduits plus petits que la précédente, les longueurs diminuant de 10 cm (trachée) à 1 mm (dernières bronchioles respiratoires). Cet arbre est entouré d'un tissu viscoélastique, le *parenchyme pulmonaire*, constitué entre autres d'élastane, de fibres de collagène et d'un réseau de vaisseaux sanguins.

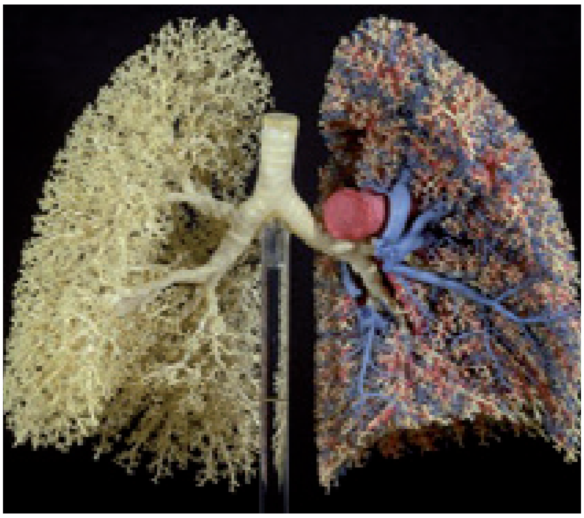

Figure 1. Moulage de poumon humain. Institut d'Anatomie, Université de Berne, Prof. Ewald R. Weibel.

La première partie de l'arbre bronchique, jusque vers la quinzième génération, est purement conductrice et a pour fonction principale le transport de l'air. Au-delà, des alvéoles viennent se greffer sur les bronchioles et permettent un échange de gaz (oxygène et dioxyde de carbone) avec les capillaires sanguins qui tapissent l'extérieur de quelque 300 millions d'alvéoles. Le mouvement de l'air dans ce réseau de tubes est assuré par le déplacement du diaphragme et de la cage thoracique, véritables moteurs de la respiration. Cela entraîne, à l'inspiration, l'augmentation du volume du poumon et induit une différence de pression entre la bouche (ou le nez) et les alvéoles pulmonaires, créant alors un flux d'air dans l'arbre (de ce point de vue, le poumon ressemble à un soufflet).

On ne sait pas forcément mesurer expérimentalement toutes les quantités souhaitées, et on ne peut pas non plus répéter les expériences à l'infini pour infirmer ou confirmer certaines hypothèses. C'est pourquoi il peut être utile de modéliser.

Décrire, comprendre le transport de l'air ou le dépôt de particules dans cette géométrie complexe, et dans toute sa généralité, peut s'avérer difficile. On ne sait pas forcément mesurer expérimentalement toutes les quantités souhaitées, et on ne peut pas non plus répéter les expériences à l'infini pour infirmer ou confirmer certaines hypothèses. C'est pourquoi il peut être utile de modéliser – c'est-à-dire ici de mettre en équations et simuler sur ordinateur – de manière simple mais représentative, certains phénomènes particuliers tels que les variations du volume global du poumon au cours des cycles respiratoires. On peut aussi chercher à décrire plus précisément une zone particulière, par exemple la partie supérieure (dite *proximale*) de l'arbre, afin d'obtenir une cartographie de l'écoulement de l'air dans cette région.

La modélisation dépendra bien sûr des besoins qui la motivent. Il pourra s'agir de comprendre un mécanisme global et l'effet de pathologies sur ce mécanisme, ou encore d'obtenir une description tridimensionnelle de l'écoulement pour, notamment, prédire dans quelles zones de l'arbre se déposeront des particules curatives ou polluantes.

Un modèle simplifié…

Reprenons l'image du soufflet. Imaginons que l'on cherche à reproduire les résultats d'une expérience de *spirométrie* (du latin *spiro*, respirer, et du grec *metron*, mesure : mesure de la respiration). Au cours de cette expérience, on demande au patient d'inspirer et d'expirer le plus intensément possible et on mesure le volume respiré, que l'on note V, et le débit associé (qui n'est autre que la vitesse de variation du volume au cours du temps), noté $\dot{V}$.

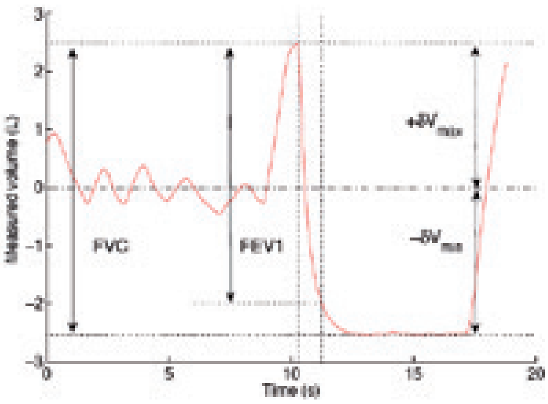

Figure 2. Evolution du volume respiré au cours du temps (d'après S. Martin, T. Similowski, C. Straus, B. Maury, ESAIM Proc., vol. 23, 2008, p. 30-47)

Imaginons que l'on veuille décrire le comportement global de la dynamique du volume respiré (autrement dit la manière dont ce volume respiré évolue au cours du temps). Le modèle mathématique le plus simple, très utilisé, auquel l'on puisse penser est ce que l'on appelle le modèle *monocompartiment*. Dans ce modèle, connu et utilisé depuis longtemps, le flux d'air est proportionnel à la différence entre la pression alvéolaire P_a et la pression à la bouche P_{atm}. La constante de proportionnalité correspond à la résistance R de l'arbre bronchique à l'écoulement (la résistance dépend des dimensions du tube et de la viscosité du fluide, en particulier, plus le tube est long et fin, plus il est difficile de faire passer l'air dedans). On peut exprimer cela par une équation, appelée Loi de Poiseuille du nom du médecin français qui l'a établie en 1844, qui dit que :

$$P_{atm} - P_a = R\dot{V}$$

Par ailleurs le volume du « ballon » dépend de l'élastance des tissus (notée E) et des forces qui lui sont appliquées (ici la pression alvéolaire P_a et la pression P exercée par le diaphragme). Cela s'exprime par une autre équation traduisant l'équilibre élastique du ballon :

$$P_a - P = EV$$

Finalement, on combinant nos deux équations, on obtient :

$$P_{atm} - P = R\dot{V} + EV$$

qui décrit l'évolution au cours du temps du volume du ballon.

Il s'agit d'une équation différentielle puisqu'elle fait intervenir à la fois le volume V et sa variation $\dot{V}$, linéaire, et on sait en calculer explicitement la solution.

Pour exploiter un tel modèle, si simple soit-il, il faut trouver les valeurs des paramètres que sont la résistance des voies aériennes, l'élastance des tissus et la pression exercée.

Cette recherche des bons paramètres peut être faite « à la main » ou, si l'on sait mesurer la pression exercée, de manière systématique à l'aide de méthodes mathématiques afin que la solution soit le plus proche possible du volume mesuré.

Caler « à la main » consiste à essayer différentes valeurs des paramètres afin de reproduire au mieux les mesures de volume et débit de l'expérience. Si la pression exercée est mesurable, il est également possible de résoudre un problème de minimisation où l'on va chercher R et E minimisant l'écart entre la pression mesurée P_m et la pression P donnée par l'équation :

$$P = P_{atm} - R\dot{V} - EV$$

où V et $\dot{V}$ nous sont donnés par l'expérience.

Ainsi, une fois les paramètres « calés », en résolvant notre équation différentielle, on dispose d'une formule mathématique exprimant le volume en fonction du temps et de P_{atm}, P_a, P et E :

$$V(t) = V(0)e^{-\frac{E}{R}t} + \int_0^t \frac{P_{atm} - P(s)}{R} e^{\frac{E}{R}(s-t)} ds$$

… qui peut être enrichi !

Même si on ne s'intéresse qu'à une dynamique globale du volume, ce modèle simplifié ne rend pas compte de tous les phénomènes pouvant avoir un impact sur ce que l'on cherche à mesurer. En particulier, l'expansion du poumon est limitée par la cage thoracique, l'arbre bronchique se déforme au cours des cycles respiratoires, la résistance à l'écoulement augmente avec le débit… Il est donc nécessaire d'enrichir le modèle.

On peut imaginer que la résistance R et l'élastance E dépendent du volume V et du débit $\dot{V}$. Mais en tenant compte de cette dépendance, on obtient finalement une équation dont on ne sait plus calculer explicitement la solution. Toutefois, on sait dire si cette solution existe et il existe des méthodes permettant d'en calculer une approximation. Le travail du mathématicien appliqué est donc de comprendre le comportement des solutions et de calculer au cours du temps et avec l'aide de l'ordinateur, le volume respiré.

Si la solution du modèle mathématique et numérique est proche des expériences spirométriques, alors c'est un « bon » modèle et l'on peut ensuite « jouer » avec les paramètres et les faire varier afin de reproduire ou de comprendre les phénomènes en jeu. La résistance R augmente lors d'une crise d'asthme, l'élastance E des tissus diminue en cas d'emphysème. On peut alors apporter un éclairage différent de celui des mesures expérimentales et contribuer à répondre aux questions telles que :

Comment l'emphysème ou une crise d'asthme affectent globalement la ventilation ?

Bien sûr, une telle modélisation ne peut pas rendre compte de l'écoulement de l'air dans toute sa complexité et ne permet pas de connaître les vitesses de l'air dans la trachée ou dans des petites bronches. Néanmoins, si l'on cherche à décrire le comportement de l'air en chaque point de l'arbre bronchique, la démarche du mathématicien appliqué sera la même : déterminer un système d'équations capables de rendre compte le plus fidèlement possible de la réalité, comprendre ces équations et les propriétés des solutions à l'aide d'outils mathématiques, trouver des stratégies – puisqu'on ne sait pas calculer les solutions exactement – pour en déterminer des approximations numériques, exploiter ces calculs et les comparer aux mesures expérimentales disponibles pour valider ou invalider le modèle…

Avec plusieurs niveaux de description

Supposons donc que l'on cherche à décrire l'écoulement de l'air dans l'arbre bronchique, non plus uniquement grâce au volume respiré, mais de manière plus précise. Par exemple, si on veut déterminer la vitesse et la pression du fluide en chaque point de cet arbre au cours d'un cycle respiratoire. Compte tenu de la complexité de la géométrie, les calculs ne sont, à l'heure actuelle, pas envisageables dans la totalité de l'arbre. On peut donc dans un premier temps se restreindre à la partie supérieure de l'arbre respiratoire (jusqu'à la dixième génération). Appelons cette zone Ω.

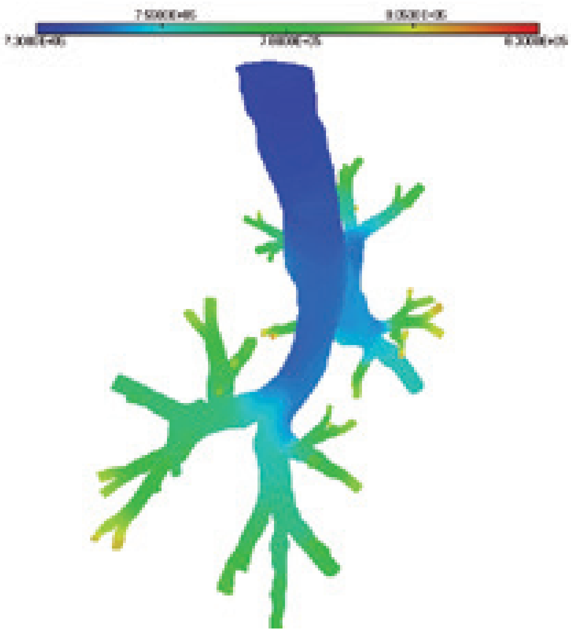

Figure 3. Zone Ω

Dans Ω, il est raisonnable de supposer que la vitesse et la pression de l'air vérifient des équations bien connues en mécanique des fluides : les équations de Navier-Stokes (voir encadré p. 49). Cependant, cette vitesse et cette pression dépendent fortement de ce qui se passe au delà de la dixième génération, et en particulier du mouvement du diaphragme et de l'élasticité des tissus pulmonaires. Il faut donc trouver un moyen de décrire mathématiquement cette partie de l'appareil respiratoire et de la coupler avec les équations de Navier-Stokes. On peut s'inspirer du modèle simple précédent. On obtient alors un système d'équations avec deux niveaux de description : une description fine de Ω et une plus grossière au delà. Il s'agit ensuite d'étudier le système obtenu : existe-t-il une solution et quelles sont ses propriétés mathématiques ? Comment calculer efficacement des vitesses et des pressions approchées ? Ce système représente-il en partie la réalité ?

Les réponses à la première question permettent de donner un cadre, de mieux comprendre le domaine de validité du modèle. Les difficultés ici sont que l'on est en présence d'équations *non-linéaires*, couplant différentes échelles de description. De plus, on regarde l'écoulement dans une région donnée et on « coupe » artificiellement ce qui ne nous intéresse pas. Il s'agit donc d'un système ouvert dans lequel de la matière et de l'énergie (cinétique) peuvent rentrer. Un des problèmes mathématiques importants auquel on est alors confronté est d'estimer cette énergie.

Toutes ces étapes posent de passionnantes questions qui ont leur intérêt mathématique propre.

Cette problématique est également cruciale quand on cherche à répondre à la deuxième question, sur le calcul numérique des vitesses et des pressions. Il s'agit d'un calcul approché car, ici encore, on ne sait pas exhiber de solutions explicites (c'est-à-dire écrire la vitesse en chaque point et en tout temps comme pour le volume dans la formule p. 46). Pour cela, on va tâcher de décrire le domaine de calcul Ω, qui est obtenu à partir de l'imagerie médicale et est propre à chaque patient, à l'aide d'un nombre fini de points : des *nœuds* reliés par des *arêtes*. C'est ce que l'on appelle un *maillage*. On va prendre l'image issue d'une IRM ou de scanner et on va la « segmenter » et la « mailler », ce qui nécessite ici encore des développements mathématiques importants, tout particulièrement pour ces géométries complexes, courbes avec plusieurs embranchements telles celle de l'arbre bronchique.

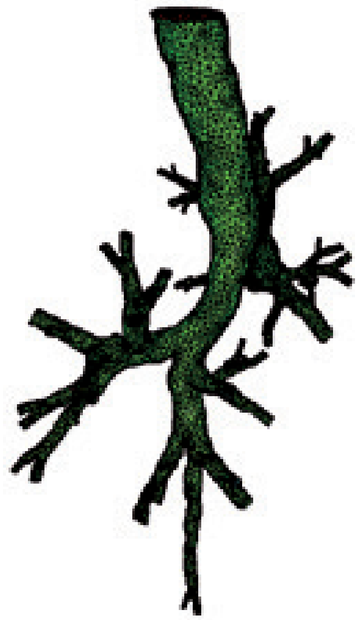

Figure 4. Maillage de la zone Ω

C'est en ces nœuds que l'on va ensuite déterminer la vitesse et la pression du fluide.

Enfin, calculer numériquement les valeurs approchées des vitesses et pressions en ces points de l'espace et en un nombre finis d'instants demande la conception de méthodes spécifiques et adaptées au modèle, et qui par exemple traitent efficacement le fait que le système soit « ouvert ».

Toutes ces étapes posent de passionnantes questions qui ont leur intérêt mathématique propre et qui font aujourd'hui l'objet de recherches actives. Malgré tout, ces modélisations ne peuvent se faire sans comparer les résultats des simulations à des expériences. Les mathématiciens interagissent avec les spécialistes de la respiration, qui leur disent si les modèles élaborés sont pertinents, et comment ils peuvent être améliorés. L'objectif à terme est d'obtenir des outils de prédiction fiables et d'apporter un éclairage complémentaire à ce que l'on obtient via les expériences *in vivo* ou *in vitro*.

Les équations de Navier-Stokes

Les équations de Navier-Stokes utilisées ici décrivent l'écoulement d'un fluide visqueux incompressible, et relient donc la vitesse u de ce fluide à sa densité ρ et à la pression p. Elles s'écrivent

$$\begin{cases} \rho\partial_t u + \rho(u \cdot \nabla)u - \nu\Delta u + \nabla p = 0 \\ \nabla \cdot u = 0 \end{cases}$$

La première équation exprime le principe fondamental de la dynamique de Newton en l'absence de force extérieure, tandis que la seconde traduit l'incompressibilité du fluide, dont la viscosité est notée ν. Il faut, pour pouvoir résoudre ces équations numériquement, se donner la vitesse sur le bord du domaine où on les applique, ainsi que dans tout le domaine à l'instant initial.