Éléments de réponse sur le pourquoi de la géométrie du poumon.

Benjamin Mauroy

Laboratoire MSC, Université Paris 7/CNRS

benjamin.mauroy@univ-paris-diderot.fr

Groupe de travail application des mathématiques

ENS Cachan antenne de Bretagne

07/10/2009

Plan

Le poumon

Un peu de sélection naturelle

Écoulements inertiels dans les arbres

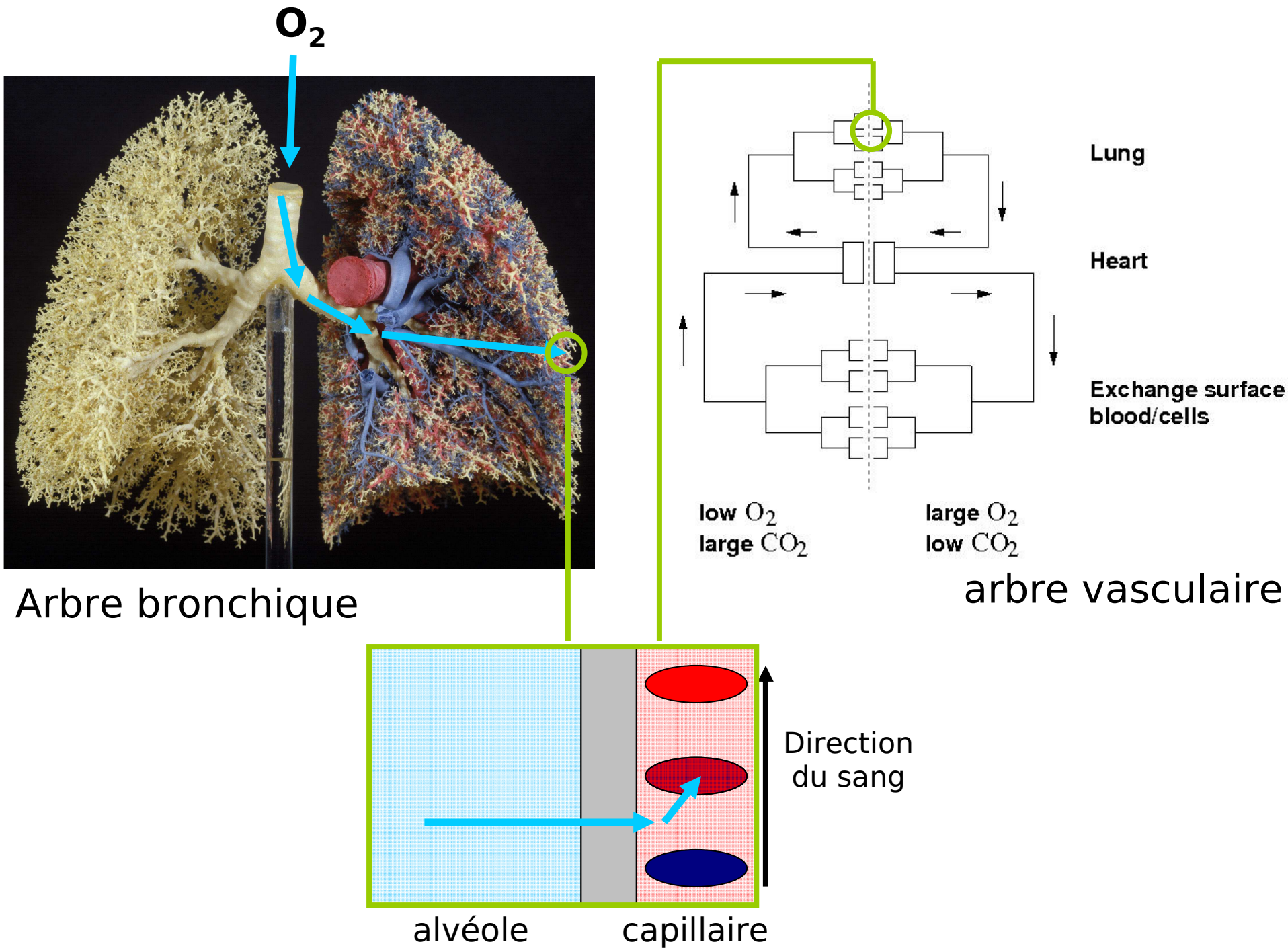
Écoulements lents dans les arbres

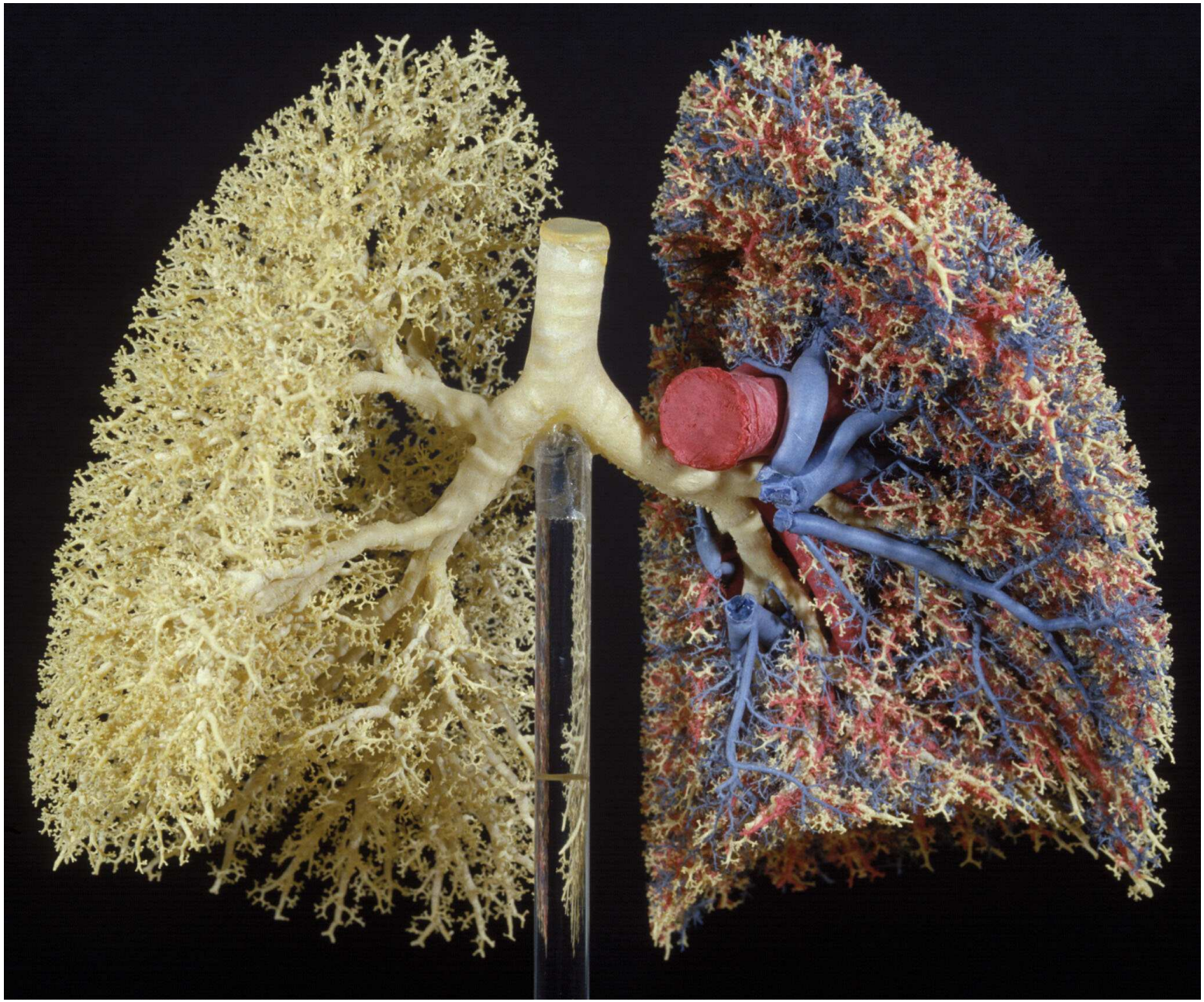
Application au poumon « symétrique »

Rôle de la variabilité environnementale

Poumon « asymétrique »

Le poumon


O_2
Arbre bronchique
Lung
Heart
Exchange surface
blood/cells
low O_2
large CO_2
large O_2
low CO_2
arbre vasculaire
Direction
du sang
alvéole
capillaire



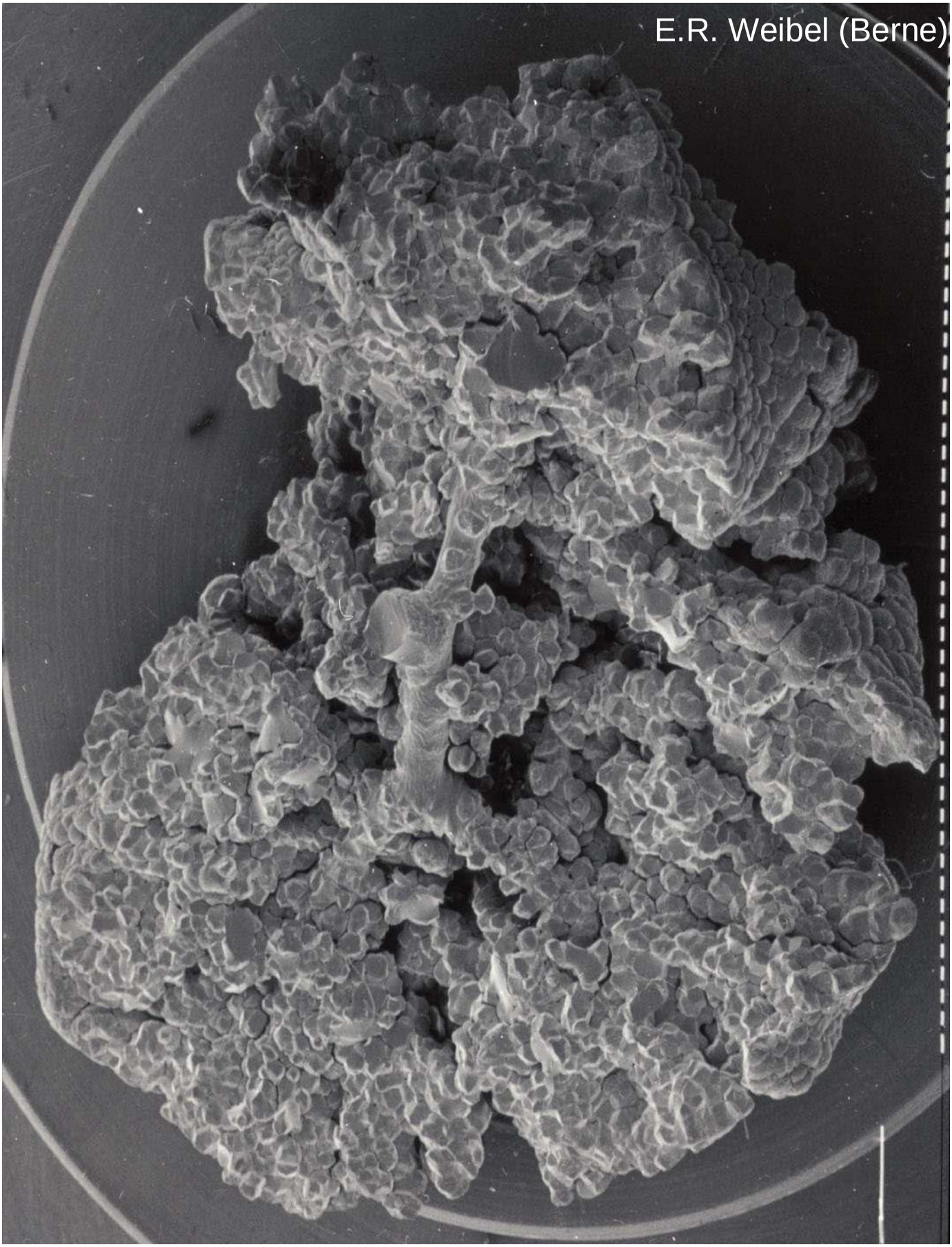
La vitesse de l'air décroît le long des générations

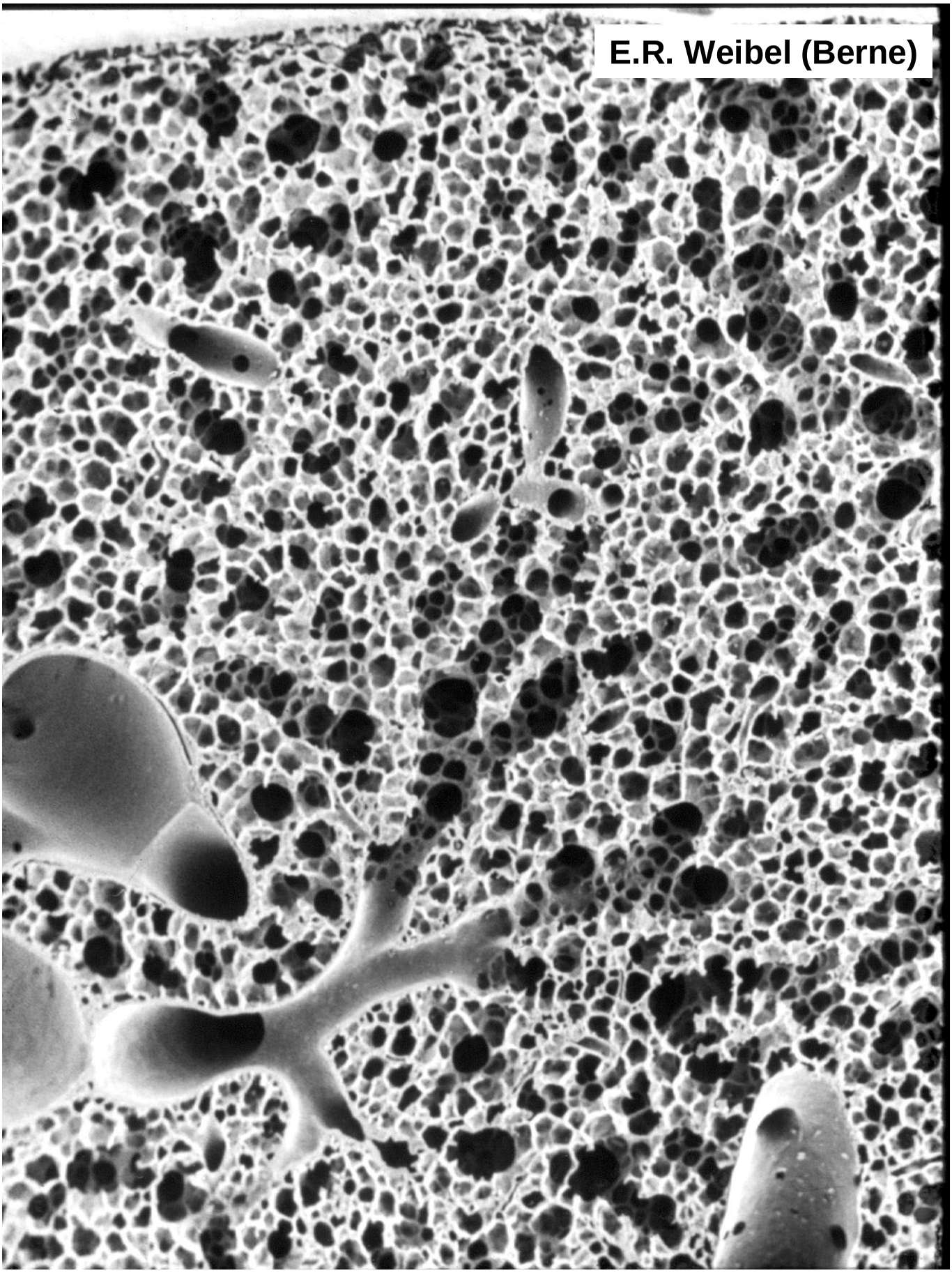
(moulage : E.R Weibel, Université de Berne, Suisse)

E.R. Weibel (Berne)

E.R. Weibel (Berne)

E.R. Weibel (Berne)


E.R. Weibel (Berne)


E.R. Weibel (Berne)

On cherche à comprendre les liens entre :

la fonction du poumon

les propriétés du fluide qui y circule

la géométrie du poumon

et leurs interactions avec la sélection naturelle

Un peu de sélection naturelle

Pourquoi cherche-t-on des optimaux ?

Equation d'évolution d'une population en ressources limitées :

$$\frac{da}{dt}(t) = -ma(t) + \left(1 - a(t)\right)ba(t)$$

b est le taux de natalité

m est le taux de mortalité

La population s'éteint (tend vers 0) si ***b/m ≤ 1*** et tend vers une valeur non nulle dans le cas contraire (1-m/b).

Mais que se passe-t-il si une mutation a lieu dans une partie de la population ?

Une mutation se traduit par une modification de ***b*** ou ***m***.

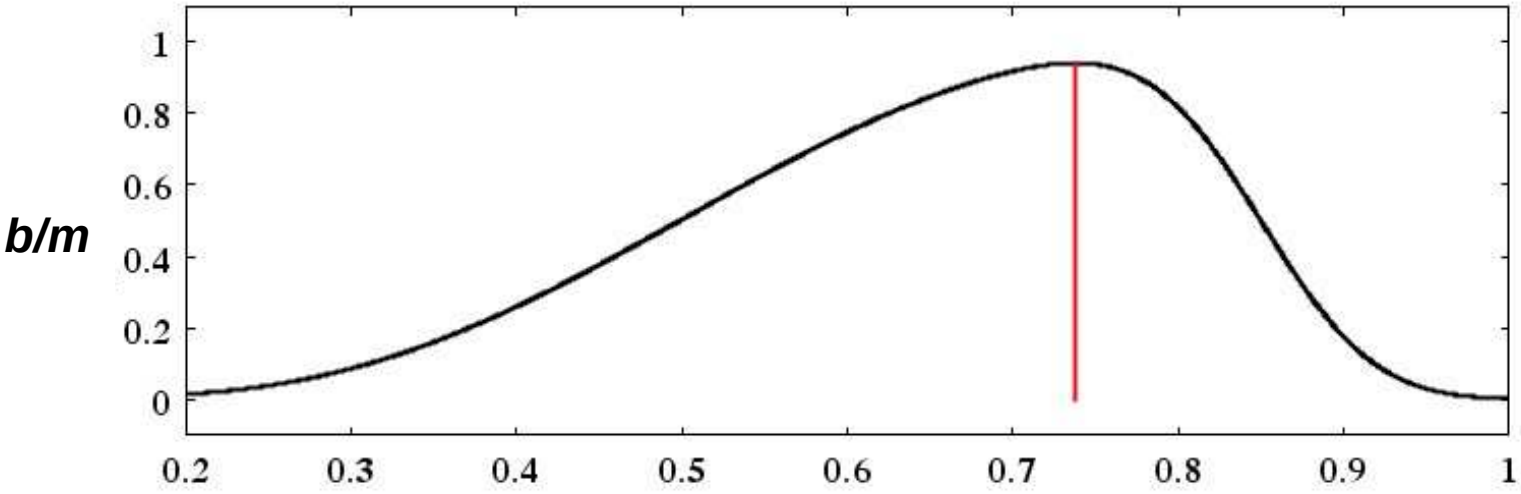
Nous supposons que le rapport ***b/m*** est modifié (mais toujours >1).

Nouvelles équations d'évolution de la population en ressources limitées : les deux sous-populations sont en compétition indirecte par la limitation des ressources.

$$\frac{da_1}{dt}(t) = -m_1 a_1(t) + \left(1 - (a_1(t) + a_2(t))\right) b_1 a_1(t)$$

$$\frac{da_2}{dt}(t) = -m_2 a_2(t) + \left(1 - (a_1(t) + a_2(t))\right) b_2 a_2(t)$$

Alors on montre que la sous population qui a le plus grand rapport ***b/m*** envahit le milieu et que l'autre s'éteint.

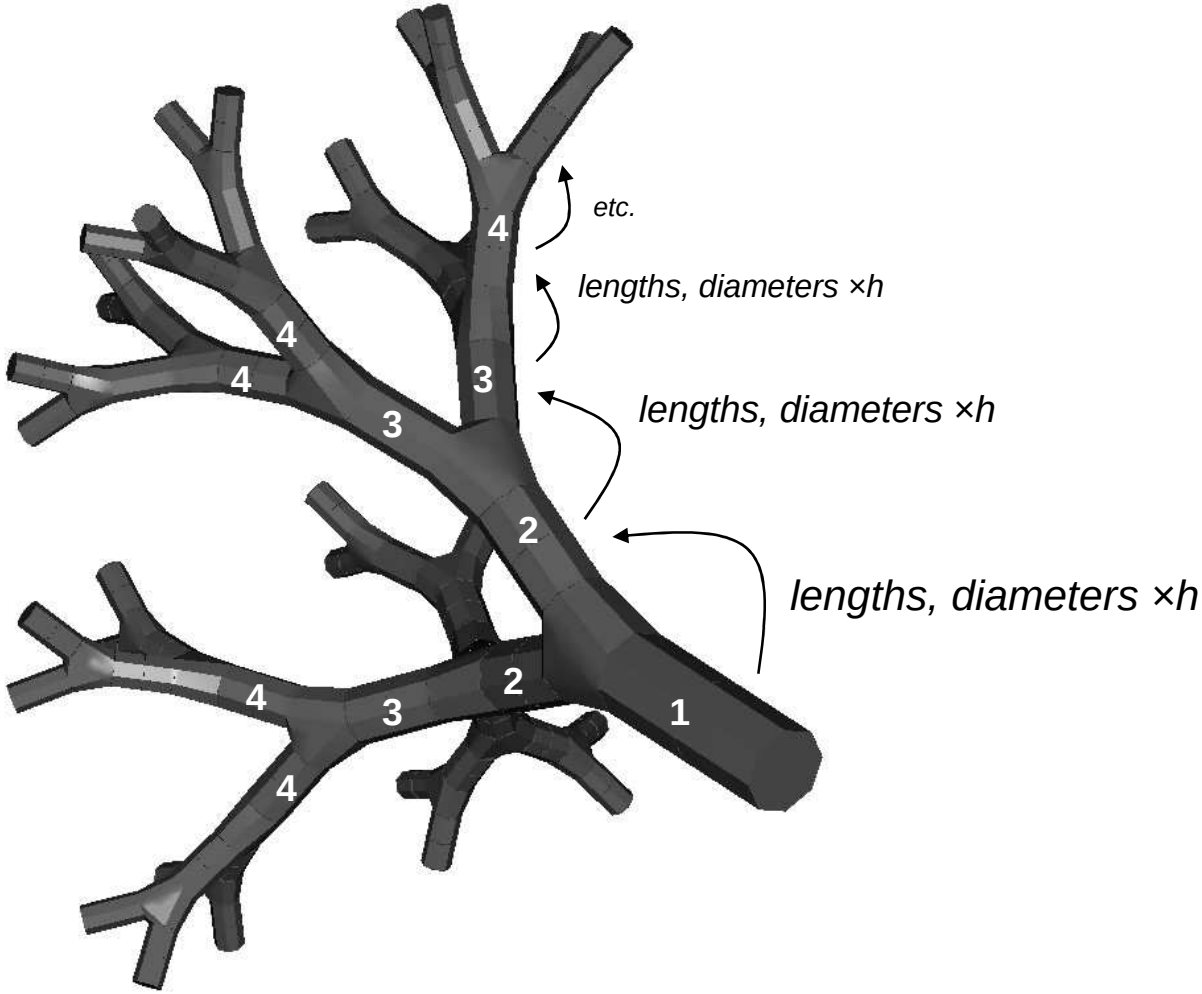


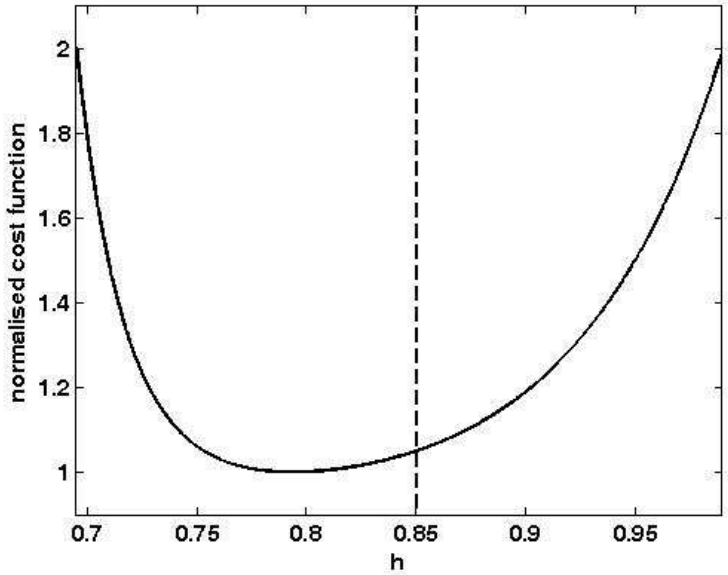
paramètre biologique influençant ***b/m*** : **trait**

b/m est appelé la ***fitness*** (succès ou gain de la population)

(***m/b*** est appelé le ***coût***)

Exemple : l’arbre bronchique :





un petit *h* induit une grande résistance hydrodynamique et donc une dépense énergétique (oxygène) importante pour ventiler le poumon.

un grand *h* induit un volume important et donc moins de place pour la surface d'échange (les acinus) et ainsi une perte d'énergie disponible (moins d'oxygène).

Moins d'énergie (oxygène) disponible implique soit une augmentation de la mortalité ***m***, soit une baisse du taux de natalité ***b***.

On cherche donc des maxima de fonction de fitness (gains) ou des minima de fonction de coûts

justification : la sélection naturelle

hypothèse : équilibre évolutif atteint

difficulté : comment choisir/définir ces fonctions ?

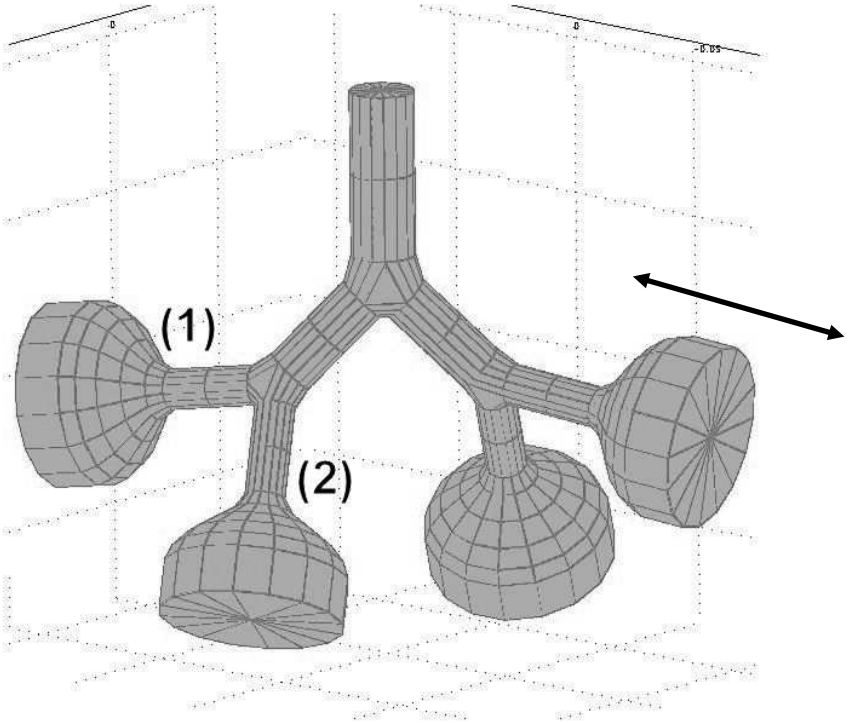
Écoulements inertiels (Re>50) dans les arbres :

modèles pour les grosses bronches

Modèle « piston » des poumons

avec M. Filoche, B. Sapoval, T. Similowski, C. Strauss

Travail préliminaire !

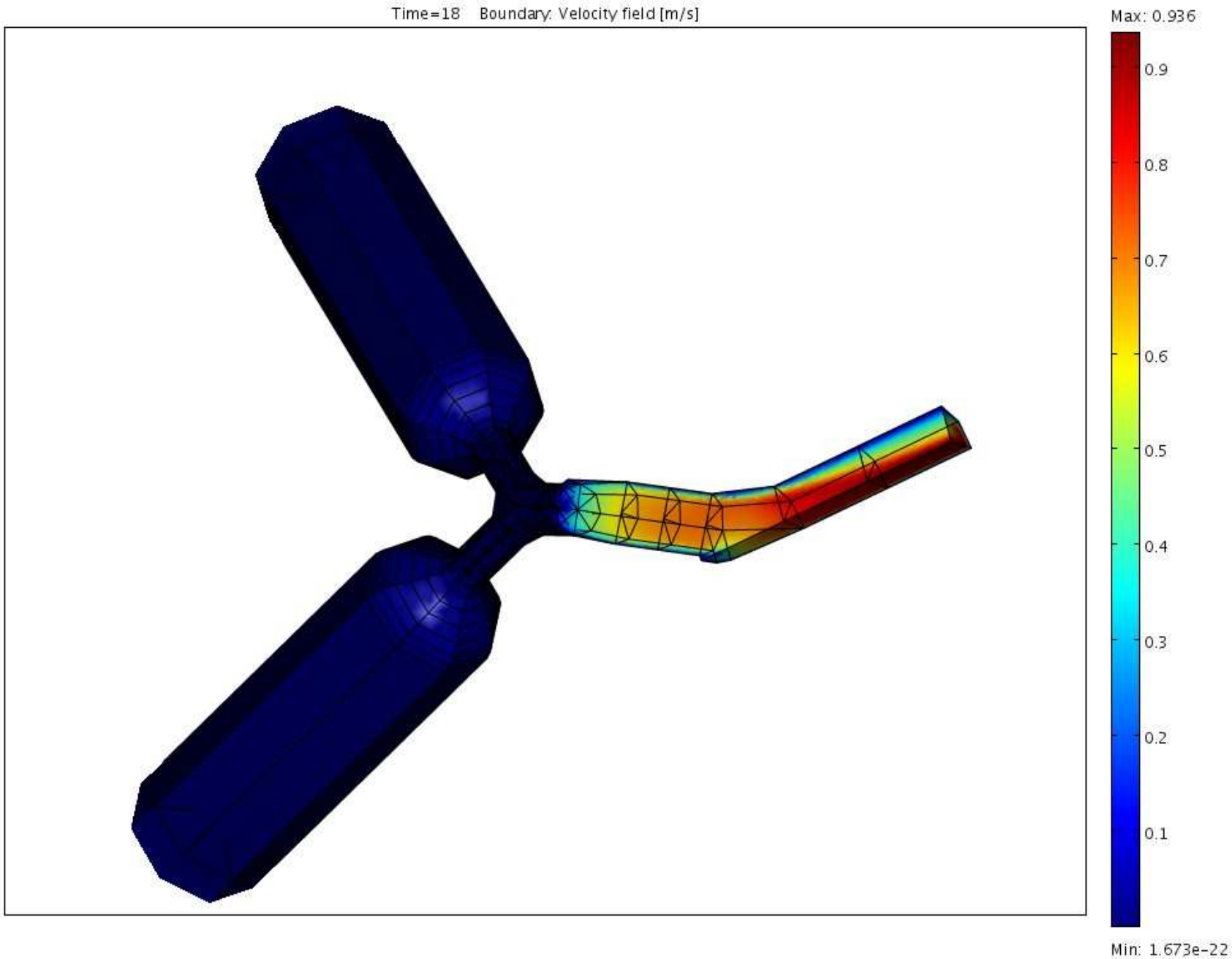


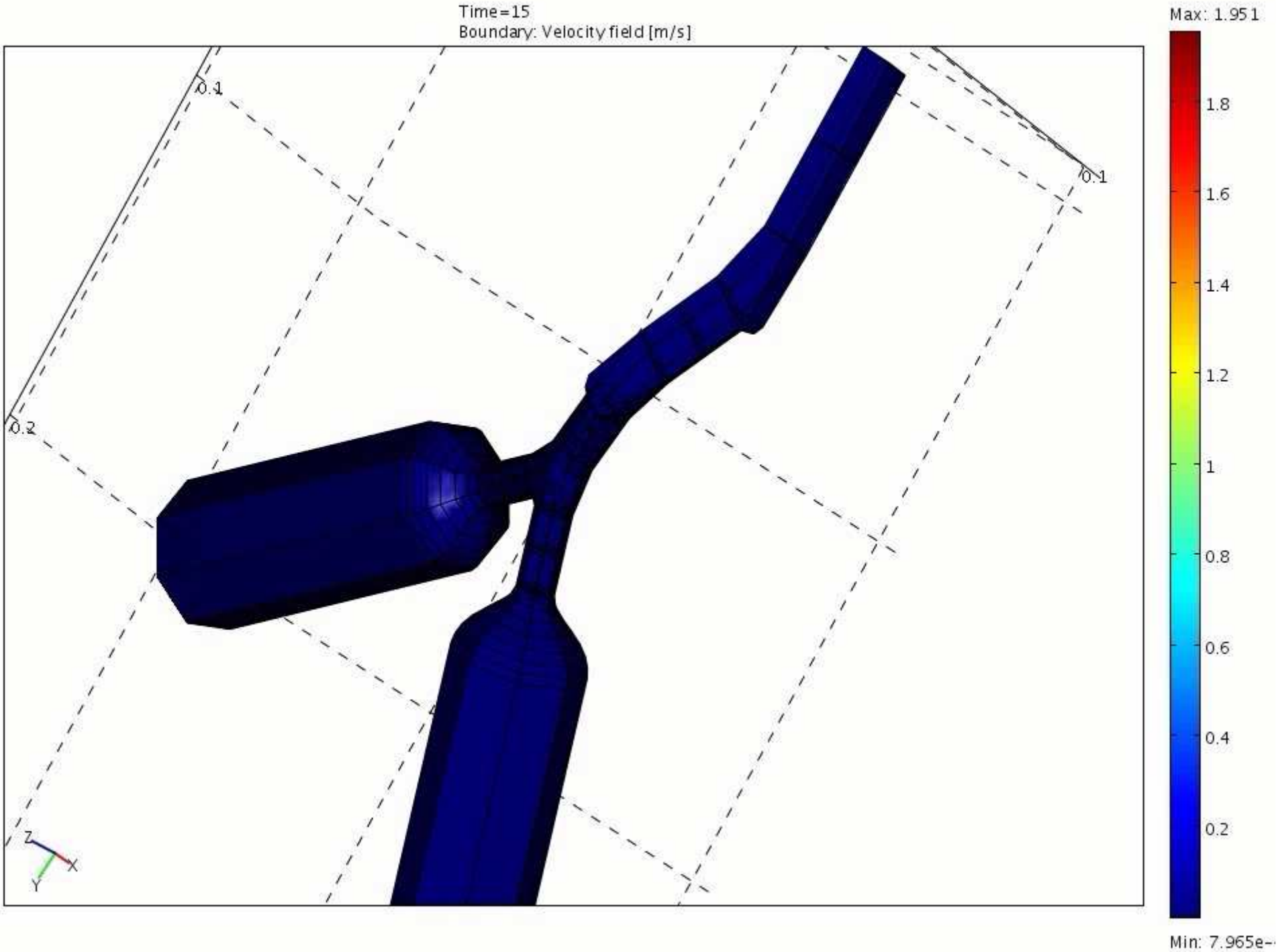
Les pistons sont viscoélastiques et sont soumis à une force en créneau.

Ils interagissent avec le fluide par la force de réaction de l’air sur la paroi du piston.

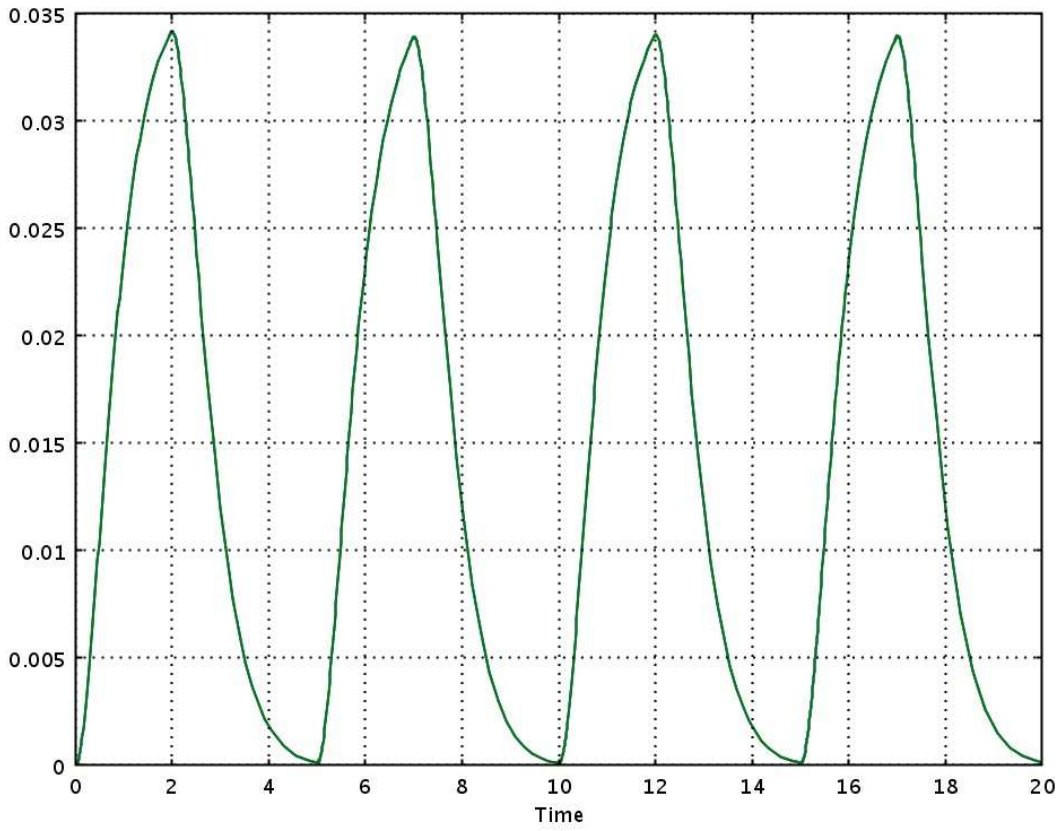
L’entrée de l’arbre a une condition de sortie libre.

On résout numériquement, en régime instationnaire, le couplage fort Navier-Stokes + une équation différentielle par piston.

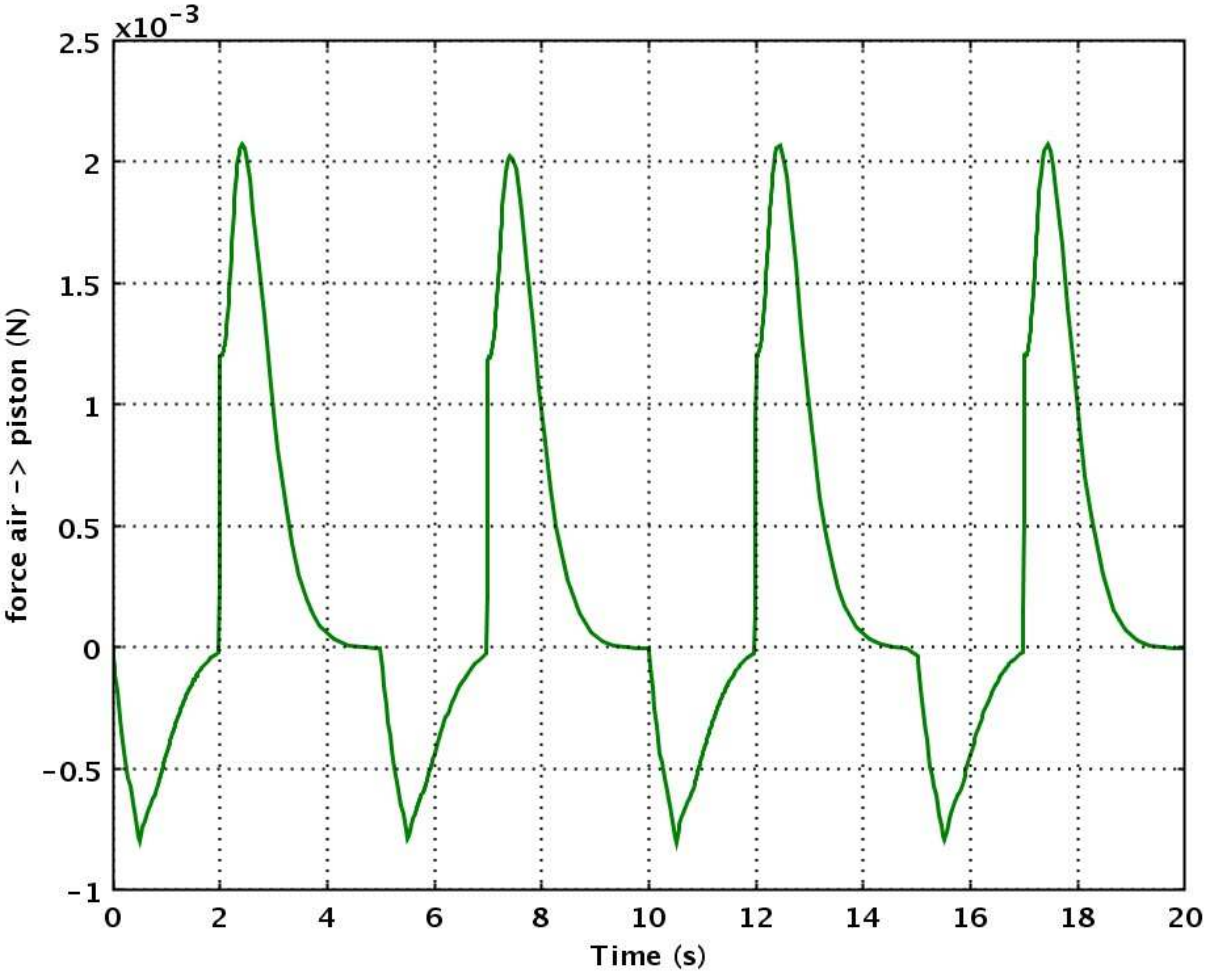

Time=18 Boundary: Velocity field [m/s]
Max: 0.936
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
Min: 1.673e-22


Time=15
Boundary: Velocity field [m/s]
Max: 1.951
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
Min: 7.965e-
0.1
0.1
0.2
Z
X
Y

Mouvement d’un piston



Force de l’air agissant sur un piston



Force négligeable en régime « normal »

Son amplitude s’accroît rapidement si les bronches se contractent

Nous cherchons maintenant à tracer une fonction de coût liant la force nécessaire pour faire circuler un volume d’air dans le poumon avec les diamètres des bronches.

En cours …

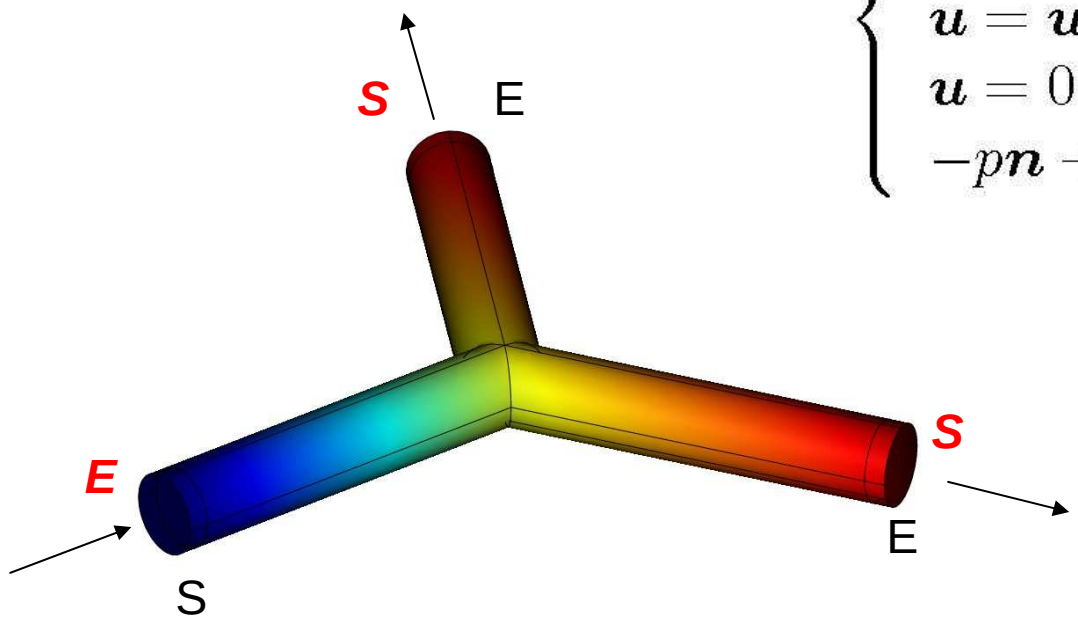
Optimisation de la forme d’une bifurcation

(avec Y. Privat)

conditions de type 1

conditions de type 2

$$\begin{cases} -\mu\Delta\boldsymbol{u} + \nabla p + \rho\nabla\boldsymbol{u}\cdot\boldsymbol{u} = 0 & x \in \Omega \\ \nabla\cdot\boldsymbol{u} = 0 & x \in \Omega \\ \boldsymbol{u} = \boldsymbol{u_0} & x \in E \\ \boldsymbol{u} = 0 & x \in \Gamma \\ -p\boldsymbol{n} + 2\mu\varepsilon(\boldsymbol{u})\cdot\boldsymbol{n} = \boldsymbol{h} & x \in S, \end{cases}$$



On cherche à minimiser la fonctionnelle : $J(\Omega) := 2\mu \int_\Omega |\varepsilon(\boldsymbol{u})|^2 \mathrm{d}x$

en contraignant le volume : $V(\Omega) = \int_\Omega dx$

Dérivée de forme

On calcule la dérivée de forme de *J(Ω)* à partir de la solution *(v,q)* du problème adjoint :

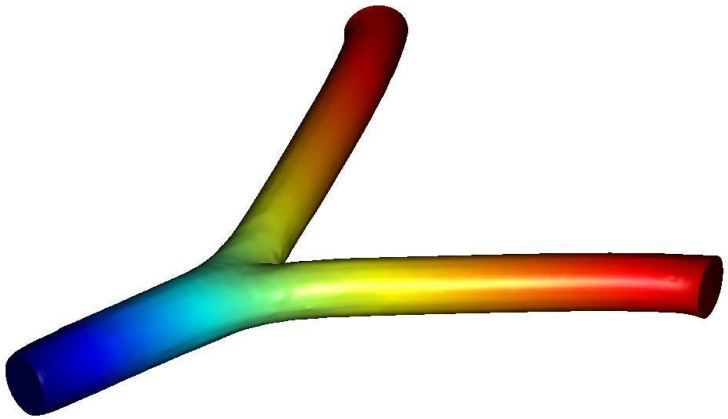
$$\begin{cases} -\mu\Delta\boldsymbol{v} + {}^{\top}(\nabla\boldsymbol{u})\cdot\boldsymbol{v} - \nabla\boldsymbol{v}\cdot\boldsymbol{u} + \nabla q = -2\mu\Delta\boldsymbol{u} & x\in\Omega \\ \nabla\cdot\boldsymbol{v} = 0 & x\in\Omega \\ \boldsymbol{v} = \boldsymbol{0} & x\in E\cup\Gamma \\ -q\boldsymbol{n} + 2\mu\varepsilon(\boldsymbol{v})\cdot\boldsymbol{n} + (\boldsymbol{u}\cdot\boldsymbol{n})\boldsymbol{v} - 4\mu\varepsilon(\boldsymbol{u})\cdot\boldsymbol{n} = 0 & x\in S. \end{cases}$$

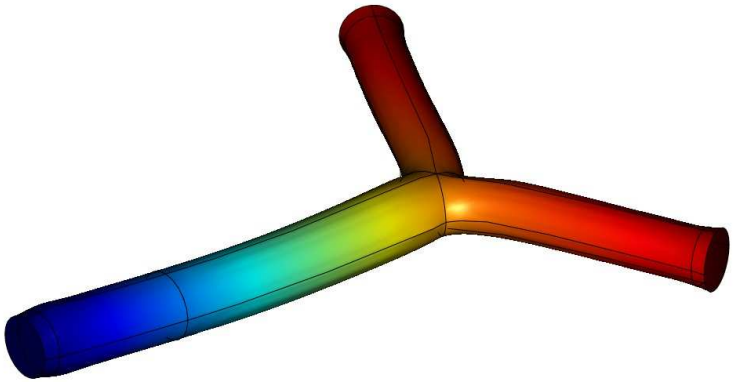
et

$$\nabla J(\Omega) := 2\mu\left(\varepsilon(\boldsymbol{u}) : \varepsilon(\boldsymbol{v}) - |\varepsilon(\boldsymbol{u})|^2\right)\boldsymbol{n}.$$

On implémente ensuite une méthode numérique d'Uzawa (ou de Lagrangien augmenté) pour minimiser *J(Ω)* à volume *V(Ω)* contraint.

<u>Résultats :</u> mise en évidence d'une forme optimale différente entre expiration et inspiration, conditions de type 1.





Expiration

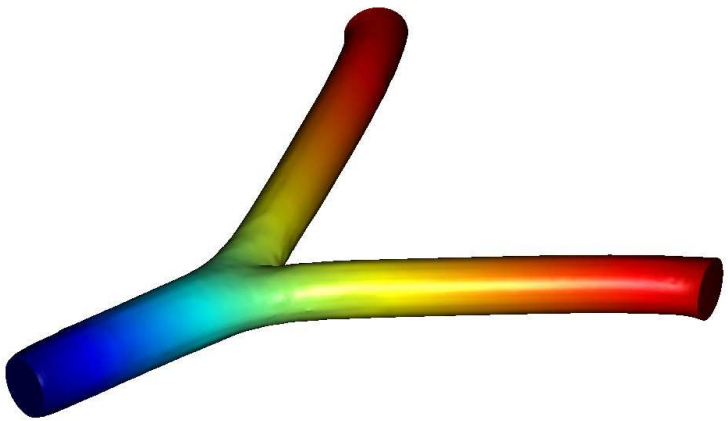
réduction de la dissipation de 22%

Minimum local !!

Inspiration

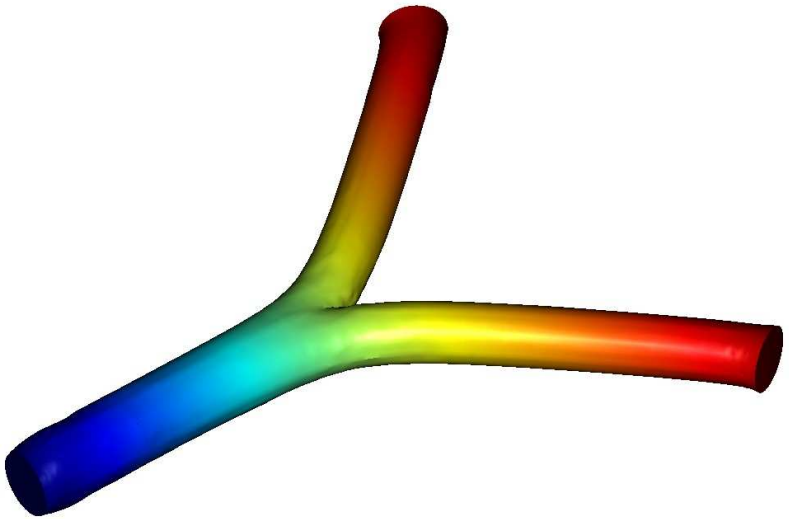
réduction de la dissipation de 10%

<u>Résultats :</u> mise en évidence d'une forme optimale différente entre expiration et inspiration, conditions de type 1.



Expiration

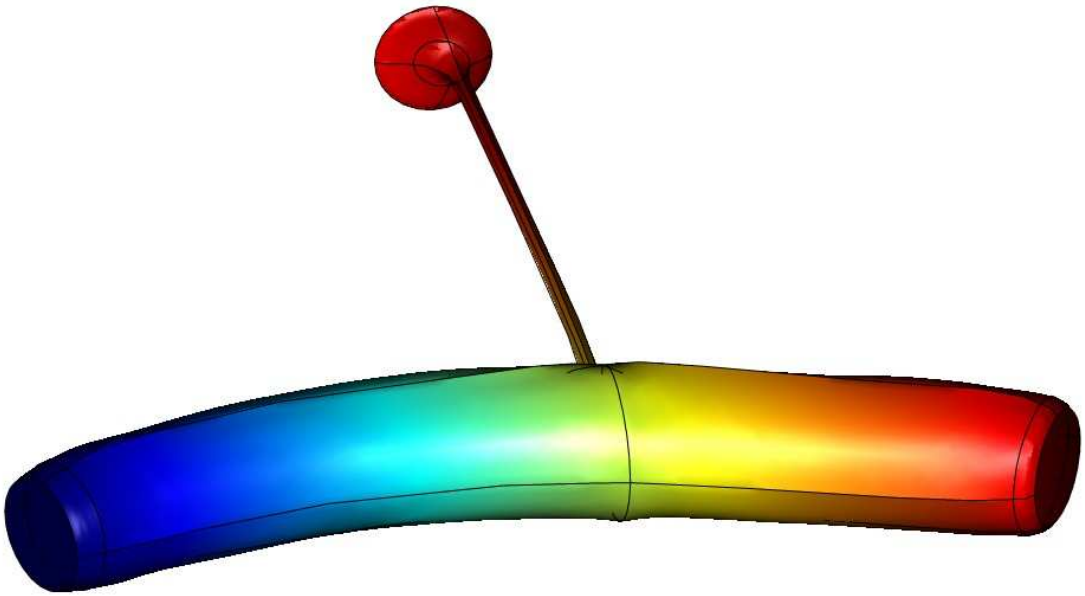
réduction de la dissipation de 22%



Inspiration

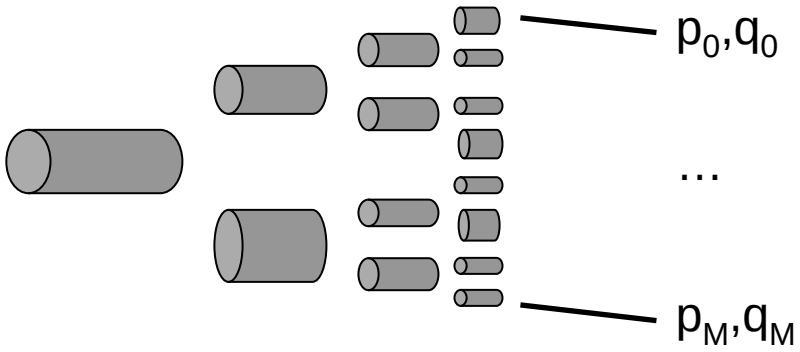
réduction de la dissipation de 20%

Résultats : rôle des conditions aux entrées/sorties de l’arbre, conditions de type 2



Une des branches se ferme et la bifurcation se réduit à un tuyau de diamètre constant.

Écoulements lents (Poiseuille) dans les arbres : théorie



Les relations entre les pressions et les flux aux feuilles de l'arbre sont données par la relation matricielle

(*C. Grandmont, B. Maury, N. Meunier, 2005*) :

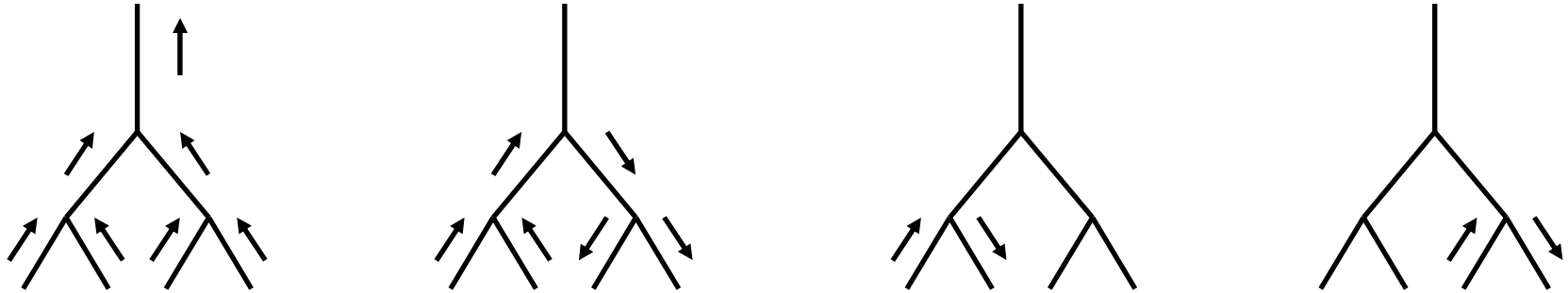
$$\boldsymbol{p} = \boldsymbol{A}\ \boldsymbol{q}$$

A est une matrice symétrique de taille $2^M \times 2^M$, inversible.

L'énergie dissipée s'écrit alors : $\boldsymbol{J} = {}^t\boldsymbol{q}\boldsymbol{A}\boldsymbol{q}$

cas bifurcations symétriques :

Les vecteurs propres de ***A*** représentent différents modes de fonctionnement de l'arbre :

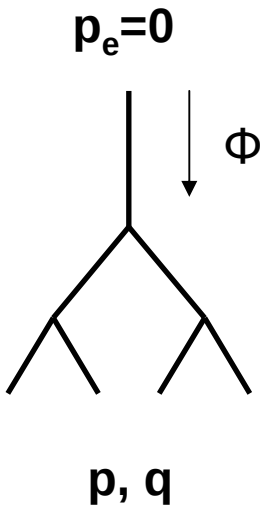


$\mathbf{q_1}$=(1, 1, 1, 1) $\mathbf{q_2}$=(1, 1, -1, -1) $\mathbf{q_3}$=(1, -1, 0, 0) $\mathbf{q_4}$=(0, 0, 1, -1)

Propriété : On peut montrer que, pour minimiser l'énergie dissipée tout en imposant un flux non nul dans l'arbre, cet arbre doit fonctionner dans un mode tel que les pressions et les flux sont proportionnels à $\mathbf{q_1}$. Ainsi, les pressions (resp. les flux) aux feuilles de l'arbre doivent être toutes les mêmes.

cas général :

Plus généralement, si on considère un arbre dans lequel **on impose un flux *Φ*** et dont la matrice de résistance est ***A*** :



On peut montrer que la distribution de débits aux feuilles de l'arbre qui minimise l'énergie dissipée est donnée par :

$$q = \frac{A^{-1}J}{{}^{t}JA^{-1}J}\Phi \qquad \text{où } J = {}^{t}(1,\ldots,1)$$

En particulier les **pressions sont les mêmes** pour chacune des feuilles de l'arbre.

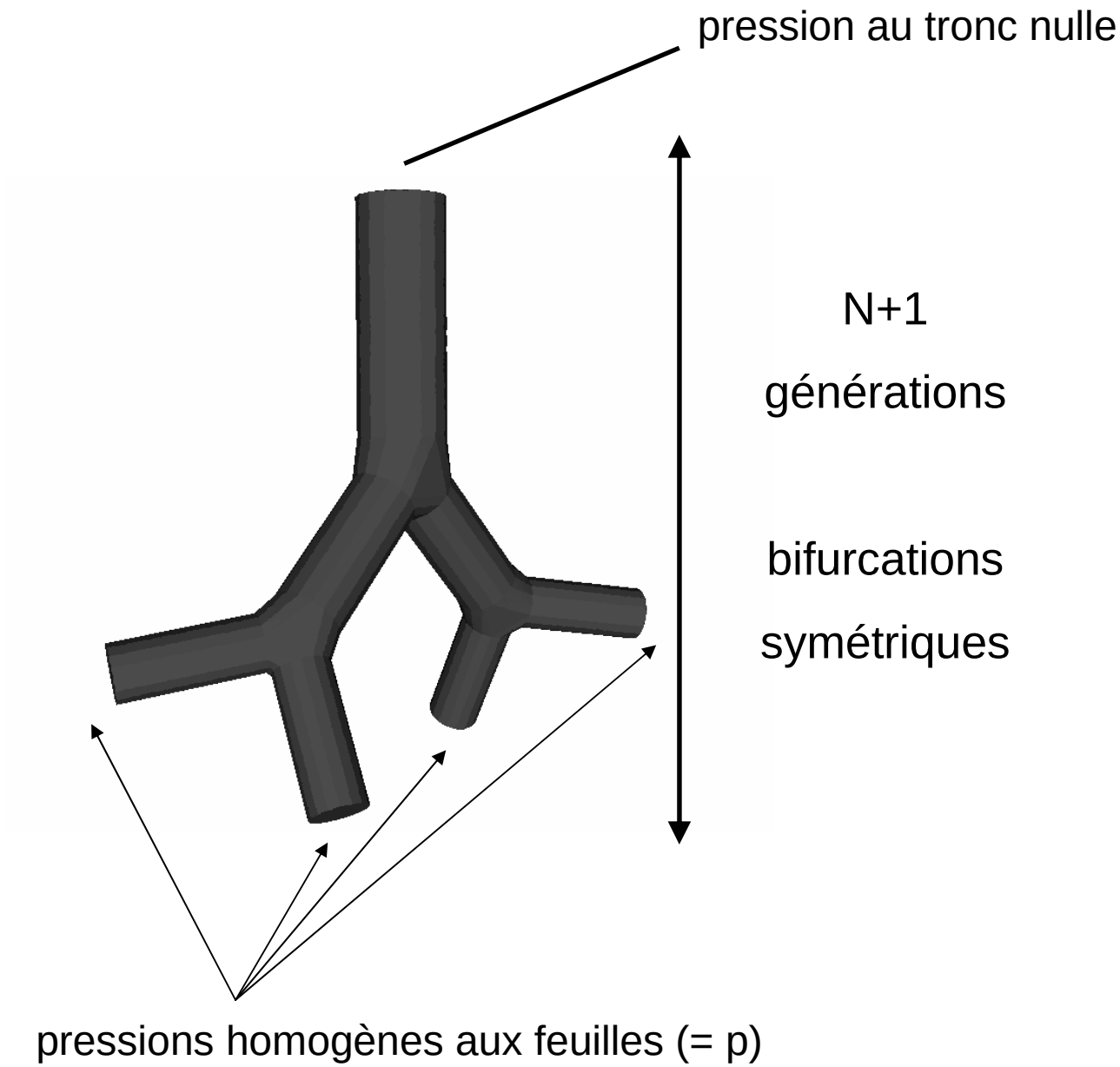
Mauroy, Meunier, 2008

Application au poumon « symétrique »

Nous allons chercher un arbre modélisant les bronches moyennes du poumon (générations 6 à 16).

On souhaite que cet arbre :

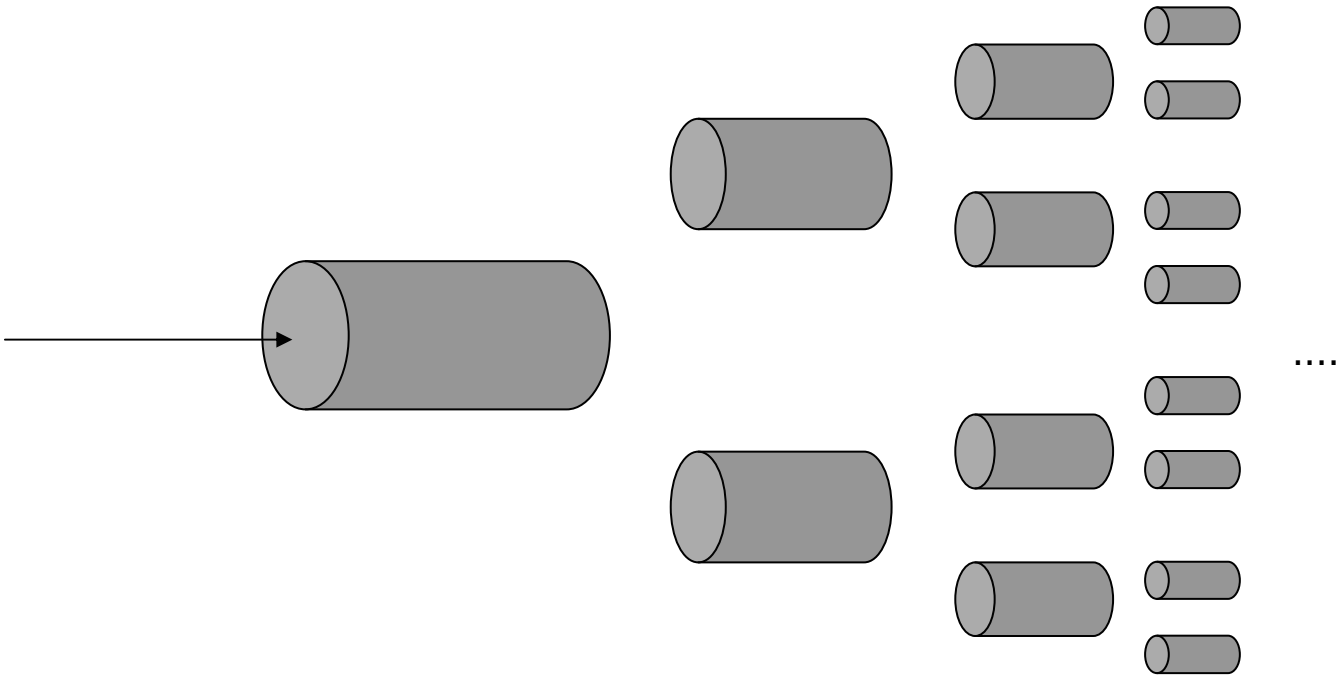
- minimise l’énergie dissipée par effets visqueux
- ne soit pas trop volumineux


pression au tronc nulle
N+1
générations
bifurcations
symétriques
pressions homogènes aux feuilles (= p)

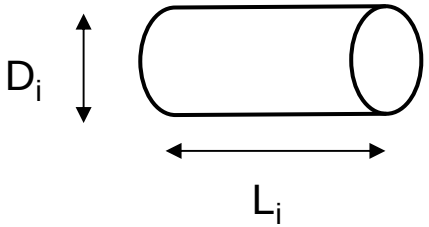
Tronc :

resistance R_0

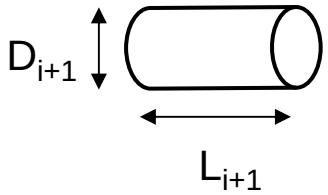
volume V_0



i-ème génération



(i+1)-ème génération



$$R_{i+1}=h_{L,i}/h_{D,i}^{4} \times R_i$$

$$V_{i+1}=h_{L,I}\, h_{D,i}^{2} \times V_i$$

$$h_{L,i}=L_{i+1}/L_i$$

$$h_{d,i}=D_{i+1}/D_i$$

La résistance de l'arbre s'écrit :

$$R_{eq} = R_0 \left(1 + \sum_{i=1}^{N} \frac{1}{2^i} \frac{h_{l,1} \times \ldots \times h_{l,i}}{(h_{d,1} \times \ldots \times h_{d,i})^4} \right)$$

Son volume total est :

$$V = V_0 \left(1 + \sum_{i=1}^{N} 2^i \times (h_{l,1} \times \ldots \times h_{l,i}) \times (h_{d,1} \times \ldots \times h_{d,i})^2 \right)$$

On minimise R_{eq} sous la contrainte $V \leq \Lambda$:

$$h_{d,1} = f(\Lambda, V_0, N, (h_{l,i})_i) \quad \text{et} \quad h_{d,i} = \left(\frac{1}{2} \right)^{\frac{1}{3}} \approx 0.79 \quad \text{pour i=2,…,n}$$

La dimension fractale est 3. Si l'arbre était infini,
il remplirait l'espace.

Le poumon n'est pas optimal selon notre critère

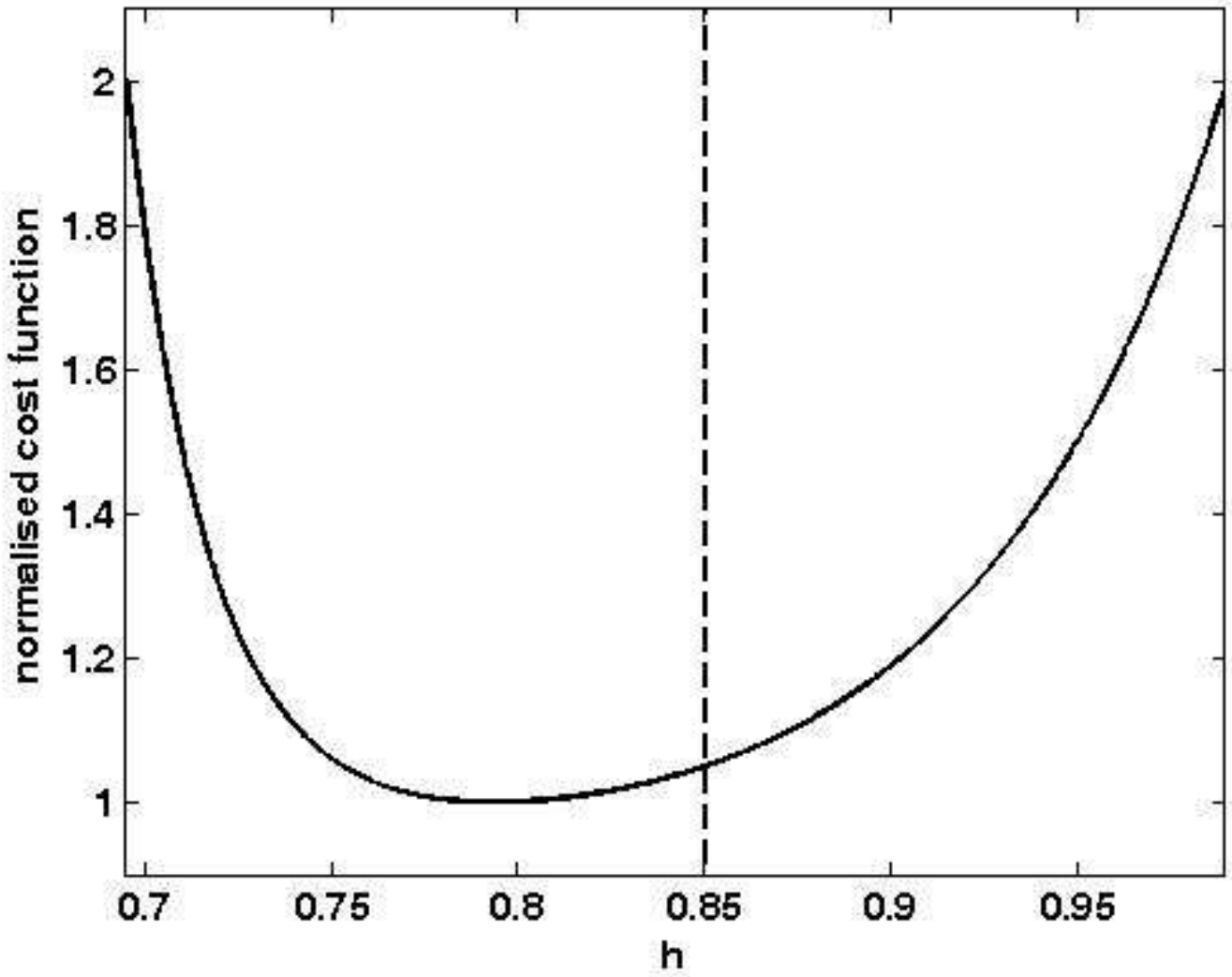
$$h_{\text{lung}} \approx 0.85 \text{ (Weibel, 1963)}$$

$$h_{\text{opt}} = (1/2)^{1/3} \approx 0.79$$

Que se passe-t-il quand *h* varie autour de la valeur optimale ?

Fonction de coût : $C = R + \lambda V$

(λ multiplicateur de Lagrange)



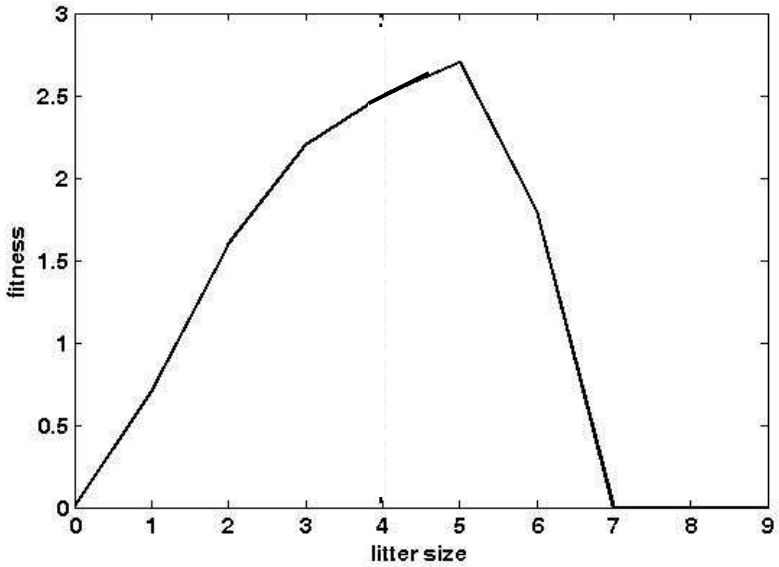
Digression …
Rôle de la variabilité environnementale, exemples

(avec E. Vercken, M. Wellenreuther, E. Svensson)

Expérience de Mountford (1968) sur les cochons d'inde :

La portée la plus efficace (nombre de petits survivants maximum) : 5 petits

La portée la plus fréquente : 3 petits



Hypothèse de Mountford : théorie « cliff-edge »

Modéliser le rôle de la variabilité …

Soit une espèce *a* qui a un génotype *k*.

Lorsqu'un petit naît, le trait dont il hérite est aussi *k* mais il est exprimé (phénotype) selon une distribution *G(h,k,σ)*.

Alors la distribution de la population relativement au trait phénotypique suit l'équation :

$$\frac{\partial a}{\partial t}(h,t) = -m(h)\,a(h,t) + \left(1 - \int_{h_{\min}}^{h_{\max}} a(l,t)dl\right) \times G(h,k,\sigma) \times \int_{h_{\min}}^{h_{\max}} b(l)\,a(l,t)dl$$

On montre que cette population ne s'éteint pas si

$$F(k) = \int_{h_{\min}}^{h_{\max}} \frac{G(l,k,\sigma)\,b(l)}{m(l)}\,dl \quad > \quad 1$$

F est appelée la fonction de croissance (*growth function*)

En mettant en concurrence deux populations a_1 et a_2 ayant respectivement les génotypes différents k_1 et k_2, les variations de leurs distributions respectives s'écrivent :

$$\begin{cases} \dfrac{\partial a_1}{\partial t}(h,t) = -m(h)\,a_1(h,t) + \left(1 - \displaystyle\int_{h_{\min}}^{h_{\max}} (a_1(l,t) + a_2(l,t))dl\right) \times G(h,k_1,\sigma) \times \displaystyle\int_{h_{\min}}^{h_{\max}} b(l)\,a_1(l,t)dl \\ \dfrac{\partial a_2}{\partial t}(h,t) = -m(h)\,a_2(h,t) + \left(1 - \displaystyle\int_{h_{\min}}^{h_{\max}} (a_1(l,t) + a_2(l,t))dl\right) \times G(h,k_2,\sigma) \times \displaystyle\int_{h_{\min}}^{h_{\max}} b(l)\,a_2(l,t)dl \end{cases}$$

Et on montre que si $F(k_1) < F(k_2)$, il n'existe qu'un seul point d'équilibre stable à ce système :

$$a_1 = 0 \quad et \quad a_2(h) = \frac{G(h,k_2,\sigma)}{m(h)} \left(\int_{h_{\min}}^{h_{\max}} \frac{G(l,k_2,\sigma)}{m(l)} dl \right)^{-1} P$$

$$P = 1 - \left(\int_{h_{\min}}^{h_{\max}} \frac{G(l,k,\sigma)\,b(l)}{m(l)} dl \right)^{-1}$$

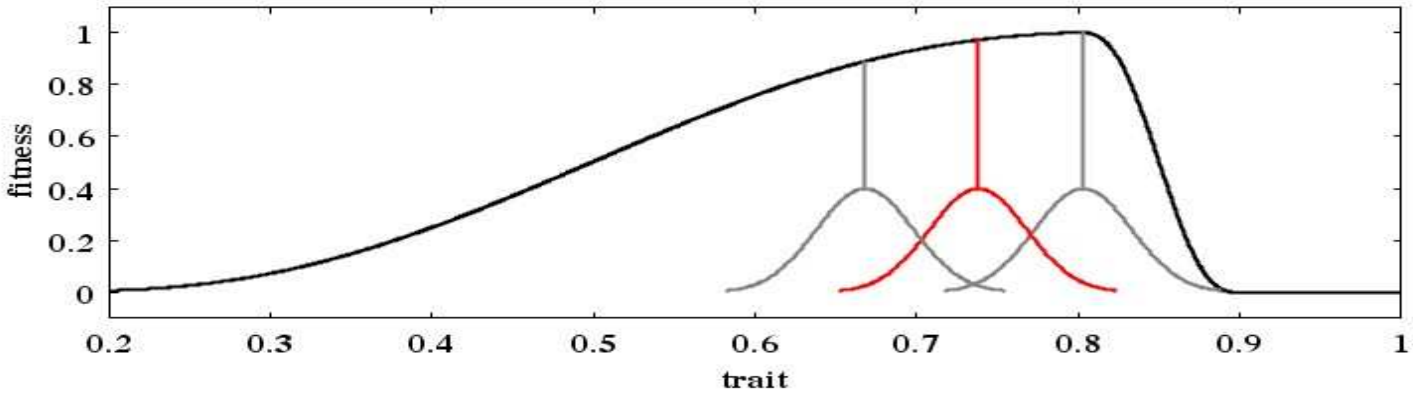
Ainsi la population *2* envahit la population *1*.

Dans ce cas, le meilleur trait *k* **n'est pas celui qui maximise *b/m***

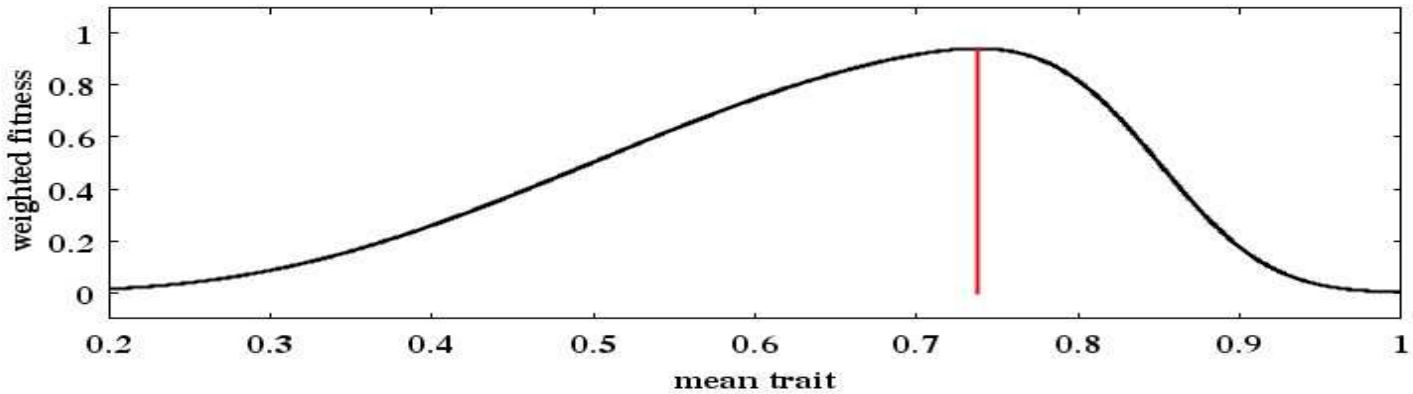
mais celui qui **maximise** :

$$F(k) = \int_{h_{\min}}^{h_{\max}} \frac{G(l,k,\sigma)\,b(l)}{m(l)}\,dl$$

b/m

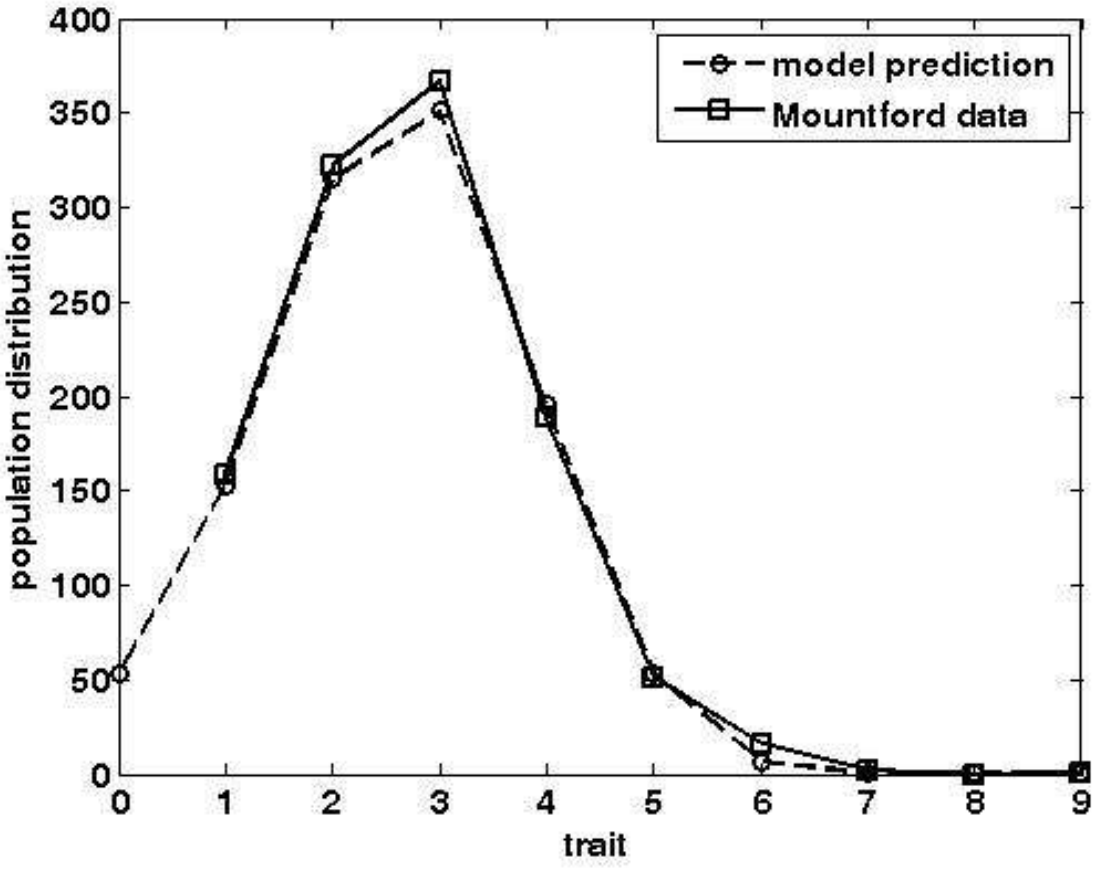


F



Applications

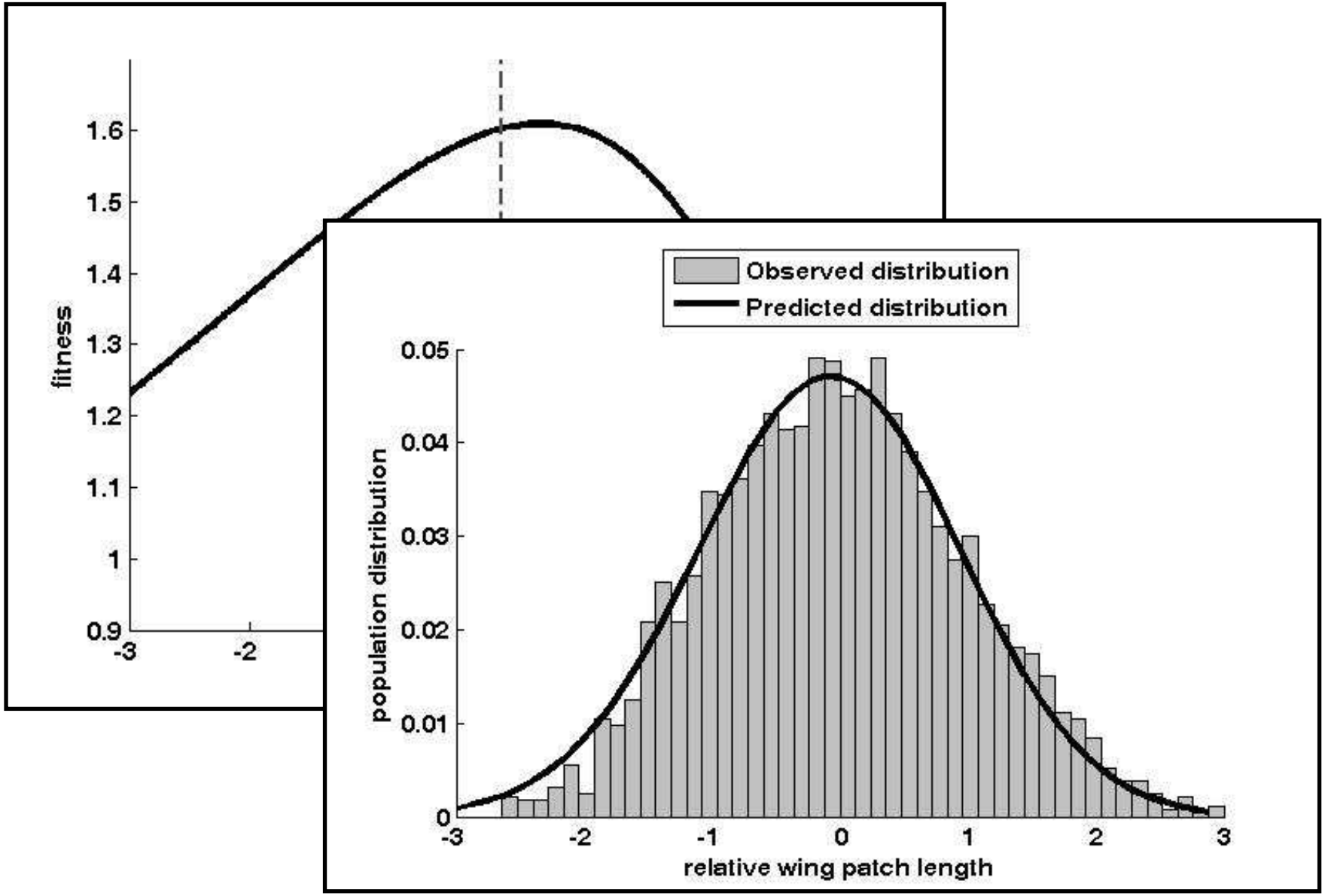
Problème de Mountford



L'écart entre la distribution prédite et la distribution observée par Mountford est de *3.5%*.

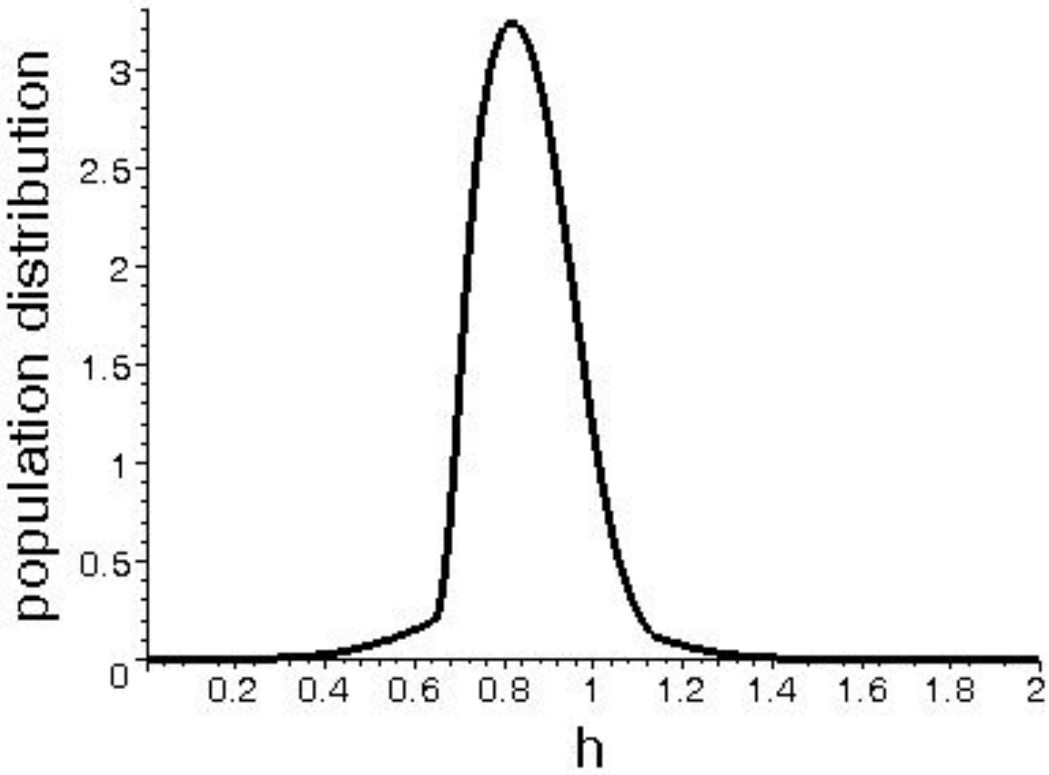
On trouve un écart-type $\sigma=1.14$.

Taille du patch de l'aile de *Calopteryx splendens* (demoiselle)



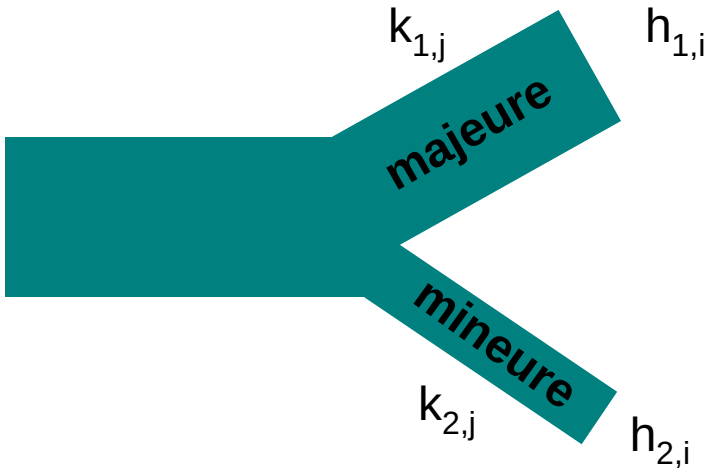
Poumon à bifurcations symétriques

Le décalage est expliqué par un génotype *h=0.847* et un écart type σ=0.2



Poumon « asymétrique »

(avec P. Bokov)



On suppose toujours :

- une pression nulle à l'entrée du tronc
- des pressions identiques aux feuilles

$$R = R_0 \left(1 + \sum_{p=1}^{N} \frac{\prod_{j=1}^{p} k_{1j} k_{2j}}{\prod_{j=1}^{p} (k_{2j} h_{1j}^4 + k_{1j} h_{2j}^4)} \right)$$

$$V = V_0 \left(1 + \sum_{p=1}^{N} \prod_{j=1}^{p} (k_{1j} h_{1j}^2 + k_{2j} h_{2j}^2) \right)$$

On suppose que $k_{2,j} = a\, k_{1,j}$ et que $h_{2,j} = a\, h_{1,j}$ pour tout i.

a est le facteur d'asymétrie.

On optimise …

$$h_{1,1} = f(data), \quad h_{1,j} = \left(\frac{1}{1+a^3}\right)^{\frac{1}{3}} \quad j = 2,\ldots,N$$

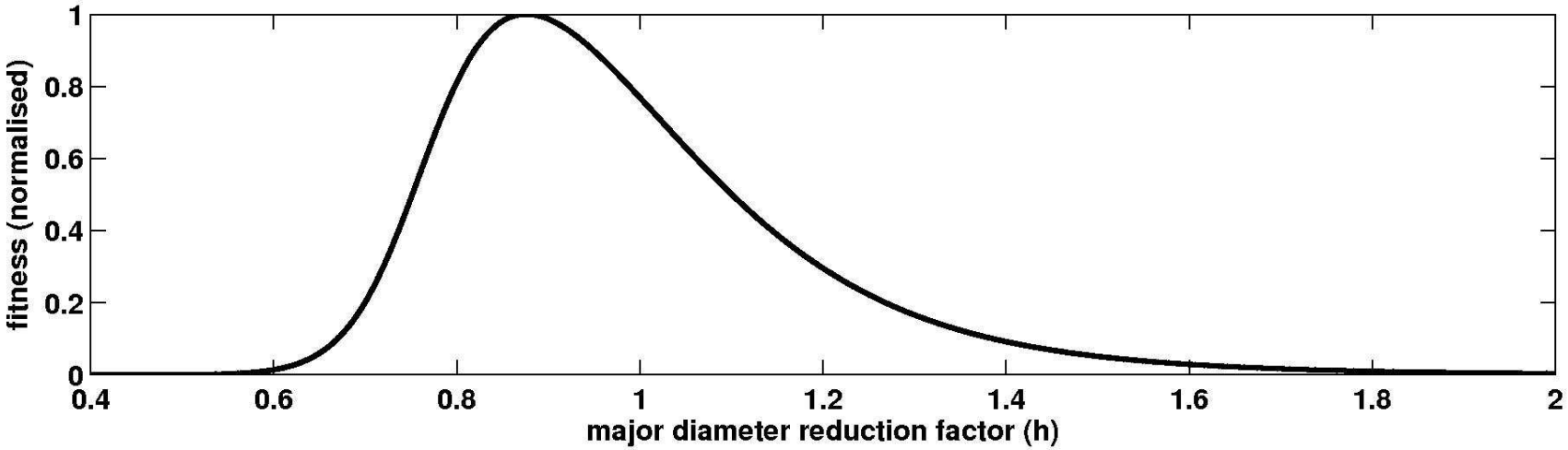
En pratique a ~ 0.79 d'où $h_{1,j} \sim 0.88$ $(j > 1)$ et $h_{2j} \sim 0.69$ $(j > 1)$

Des mesures ont donné h_1 entre *0.84* et *0.94* et h_2 entre *0.67* et *0.76*.

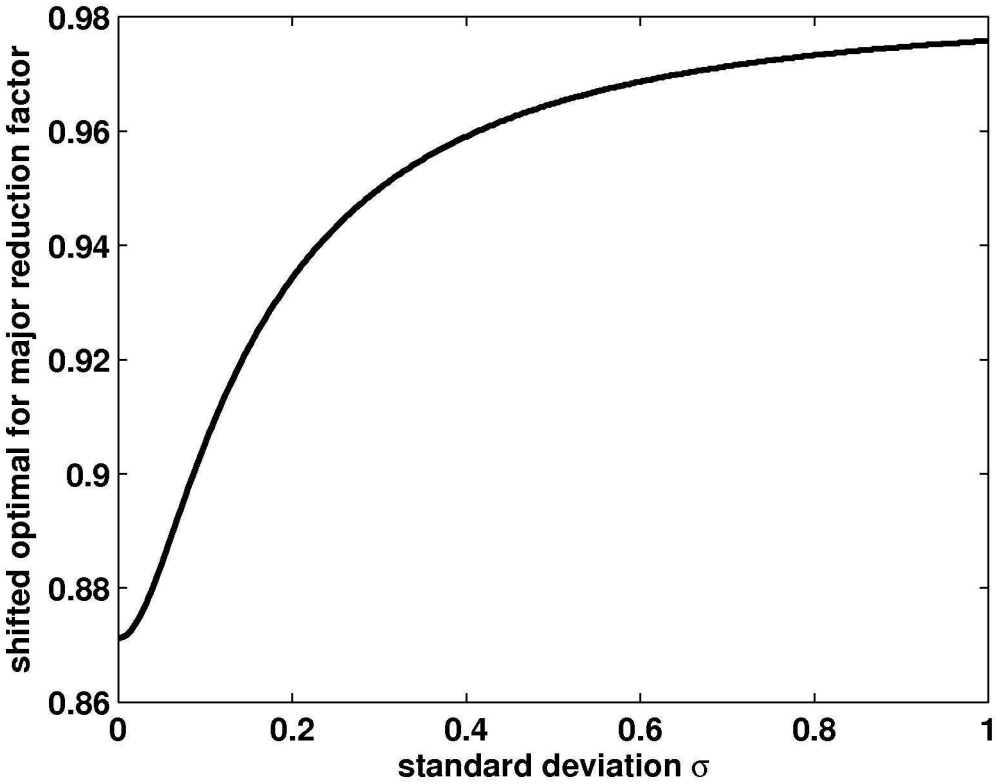
(Tawhai 2004, Delclaux 2008)

Rôle de la variabilité

Si on suppose que tous les $h_{1j}=h$ et que l'on regarde l'influence de h (cas 7 générations):

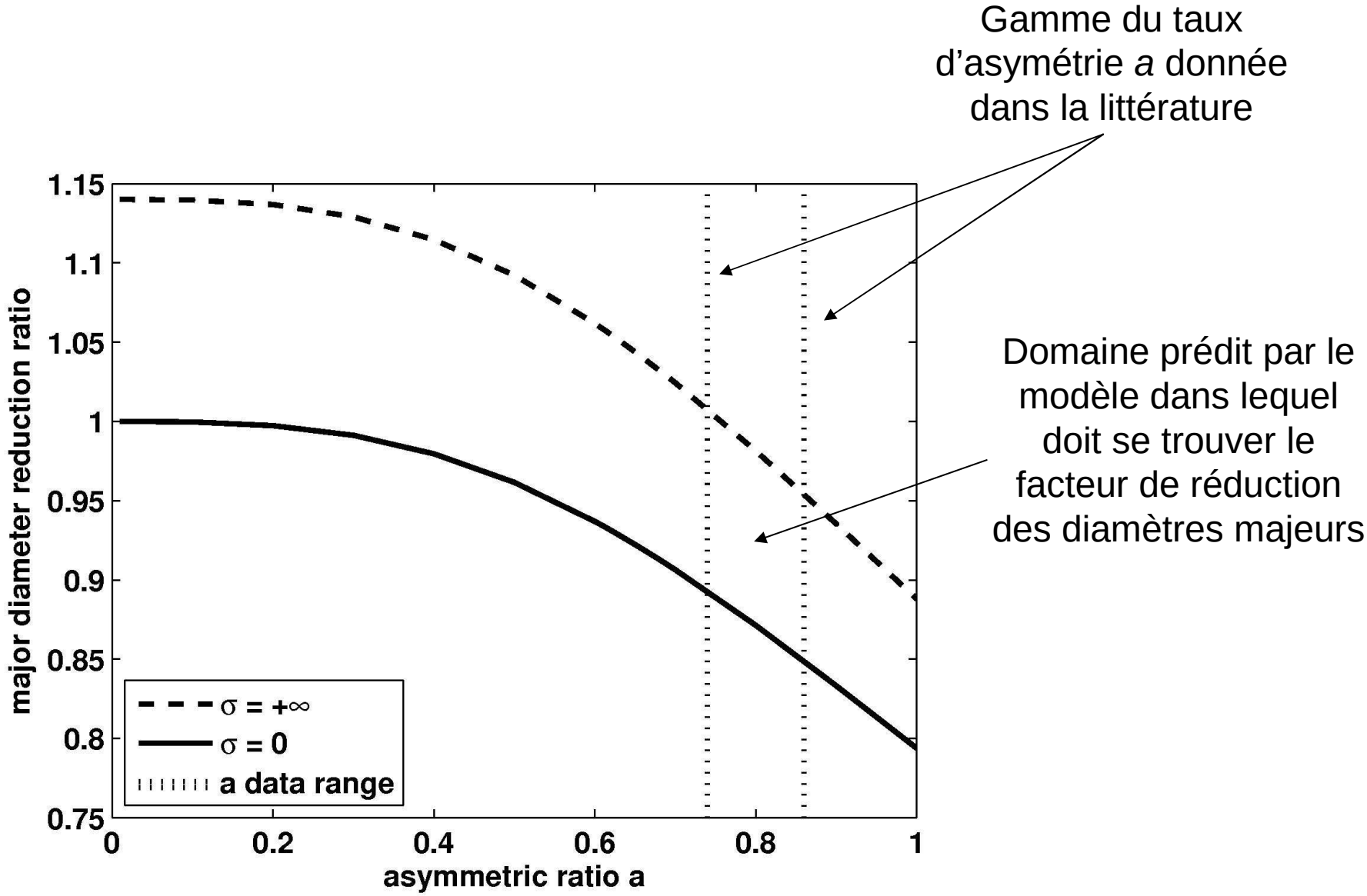


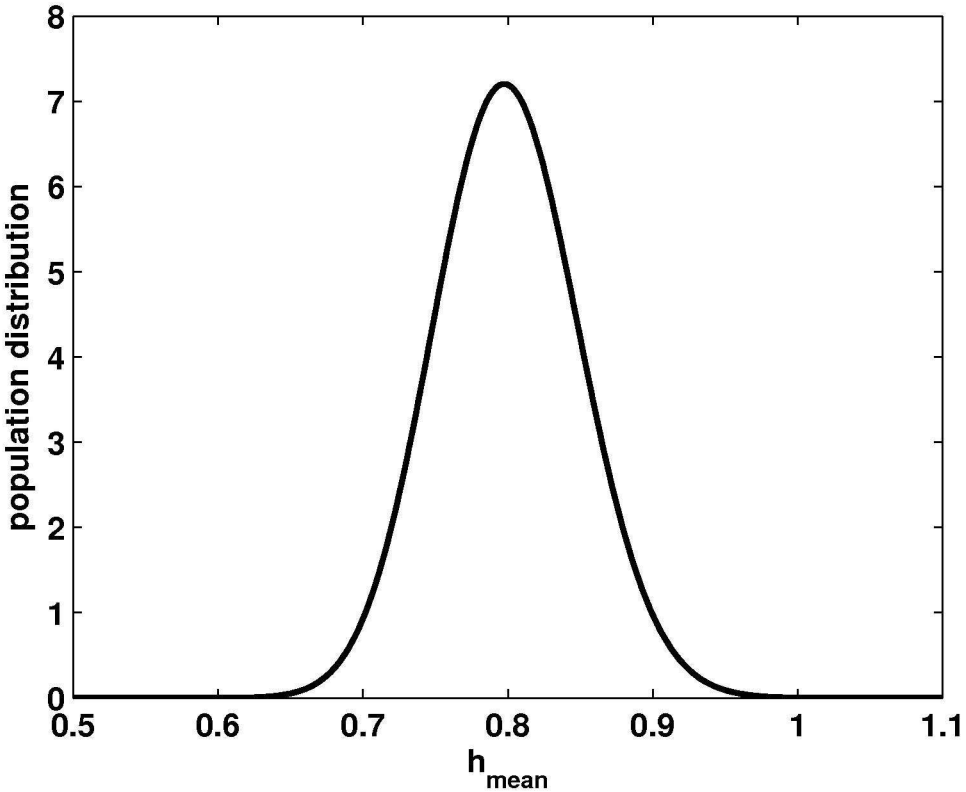
(fitness = inverse de la fonction de coût C=R+λV)



Décalage de l'optimal du facteur de réduction majeur en fonction de la variabilité σ.

(cas distribution gaussienne, $a=0.8$)


Gamme du taux d'asymétrie *a* donnée dans la littérature
Domaine prédit par le modèle dans lequel doit se trouver le facteur de réduction des diamètres majeurs
major diameter reduction ratio
asymmetric ratio a
1.15
1.1
1.05
1
0.95
0.9
0.85
0.8
0.75
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
σ = +∞
σ = 0
a data range



Distribution de la population prédite pour $h_{maj}=0.89$ / $h_{min}=0.64$ ($h_{moy}=0.8$) avec une variance $\sigma=0.06$.

Cette distribution implique l'existence d'individus qui ont une fitness basse relativement à la moyenne (asthme?).

Conclusions / Perspectives

Nous disposons d'outils mathématiques et numériques pour estimer les différents coûts liés à la fonction du poumon et à certaines de ses contraintes (géométrie, physique).

Ces outils nous permettent de travailler sur la biomécanique du poumon avec un aspect, indispensable, de théorie de l'évolution.

Nous pouvons ainsi proposer des explications (partielles) des observations faites par les biologistes et les médecins qui peuvent ensuite guider notre modélisation.

Nous avons montré que la géométrie du poumon joue un rôle fondamental.
En particulier, le facteur de réduction des bronches est un paramètre physiologique important dans le poumon.
L'asymétrie de ce facteur n'est pas anodine et modifie quantitativement les structures optimales.
La variabilité environnementale interagit avec la sélection naturelle et semble jouer un rôle sur la sélection des organes complexes comme le poumon.

Nous appliquons maintenant cette approche au le réseau artériel …