HAL
open science

Dynamique du transport et du transfert de l'oxygène au sein de l'acinus pulmonaire

Aurélie Foucquier

To cite this version:

Aurélie Foucquier. Dynamique du transport et du transfert de l'oxygène au sein de l'acinus pulmonaire. Biophysique [physics.bio-ph]. Ecole Polytechnique X, 2010. Français. NNT : . pastel-00568656

HAL Id: pastel-00568656

https://pastel.hal.science/pastel-00568656

Submitted on 23 Feb 2011

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.

Thèse présentée pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'ECOLE POLYTECHNIQUE
Spécialité :Physique

Par

Aurélie FOUCQUIER

DYNAMIQUE DU TRANSPORT ET DU TRANSFERT DE L'OXYGENE AU SEIN DE L'ACINUS PULMONAIRE HUMAIN

Thèse soutenue le 1er décembre 2010 devant le jury composé de :

M. Ewald R. WEIBEL	Président
M. Hervé GUENARD	Rapporteur
M. Vincent FLEURY	Rapporteur
M. Abdul BARAKAT	Examinateur
M. Marcel FILOCHE	Directeur de thèse
M. Bernard SAPOVAL	Codirecteur de thèse

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier les membres de mon jury de thèse, en commençant par le président du jury, le Professeur Ewald Weibel. C'est une figure emblématique dans le domaine du poumon et ce fut un honneur de le compter parmi les membres du jury. Ensuite, je souhaiterais remercier mes rapporteurs Vincent Fleury et Hervé Guénard qui, malgré l'acharnement de DHL à empêcher l'arrivée du manuscrit à destination, ont eu le courage de le lire avec grande attention et surtout d'écrire leurs rapports si rapidement. Enfin, je voudrais remercier Abdul Barakat d'avoir accepté de faire partie des membres du jury et de s'être plongé dans la lecture du manuscrit.

Je souhaiterais maintenant remercier mes encadrants Marcel Filoche et Bernard Sapoval. Je les remercie de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur un sujet aussi intéressant et de m'avoir guidé dans mon travail. Leur niveau scientifique impressionnant, la rigueur de Marcel et l'enthousiasme débordant de Bernard sont des atouts exceptionnels pour le bon déroulement d'une thèse. J'ai énormément appris à leur côté et pour cela, je leur en suis extrêmement reconnaissante.

Je tiens à remercier également le directeur du laboratoire François Ozanam de m'avoir accueillie pendant ces quatres années. Je pense que je ne répéterai jamais assez à quel point l'accueil dans ce labo est formidable. Les gens qu'on y côtoie sont vraiment géniaux. En particulier, je souhaiterais dire un énorme (même monumental) merci aux informaticiens Denis et Julien. Sans eux, je n'aurais jamais pu venir à bout de ma thèse. Mon ordinateur leur en a fait voir de toutes les couleurs et surtout leur a fait perdre un temps précieux pour des raisons que même eux n'expliquent pas encore. Je suis heureuse d'avoir été leur « beta testeuse » (dixit Denis) pendant ces années. Ensuite, je voudrais remercier tous mes co-bureaux : d'abord les membres de mon ancien bureau, François avec nos supers discussions sur les exponentielles décroissantes, Annie avec qui j'ai toujours eu beaucoup de plaisir à discuter et Eve. Puis les membres de mon bureau actuel Fouad et Géraldine. Je n'oublierai jamais l'ambiance géniale qui régnait grâce à eux dans ce bureau avec les petits-déjeuners et les pots de bureau, leurs blagues bien marrantes (surtout quand Fouad essaie de prendre un accent américain ou encore quand Géraldine n'ose pas dire à voix haute la chute de sa blague et donc nous l'envoie... par mail), les petits mots sur le tableau, la pile gigantesque de brouillon de Fouad (d'ailleurs, n'hésitez pas à vous servir), le sapin de Noël jusqu'au mois de Juin, et encore plein d'autres choses... Je remercie également toute l'équipe ITA avec entre autres : Patrice dont la bise le matin me manquera, Anne-Marie Hernecq avec sa joie de vivre et sa capacité à la communiquer aux gens qui l'entourent, Anne-Marie Jonquères qui prend si bien soin de nous lorsque l'on part en mission et enfin Bernard qui aujourd'hui n'est plus au labo mais qui m'a bien fait rire avec ses blagues. Enfin, je remercie toute l'équipe des thésards qui ont été d'un grand réconfort pendant toute ma thèse. J'ai passé de très bons moments à leur côté avec le foot, la course, les repas thésards au resto ou au labo,

les barbecues autour du lac, Eurodisney... Un merci tout particulier à Morgane, Nayely, Amélie, Joëlle et Magali pour leur écoute, leur soutien, leurs conseils avisés et nos supers soirées filles. Merci à Larbi et Emmanuel pour les mêmes raisons sauf les soirées filles, bien sûr et pour l'organisation du premier tournoi de foot inter-labo (et oui, c'est eux). Merci à Hugo, Xiaoxin, Blaise, Vu, Matteo, Vincent et tous les footeux d'avoir toujours fait preuve d'une motivation sans borne. Enfin, merci à mes post-docs adorés Audrey et Rodolphe d'avoir été mes amis et mes confidents pendant leur passage (trop court) au labo.

J'en viens maintenant à ma famille. Je remercie d'abord mes parents Claire et Jean-Noël et ma belle-mère Isabelle d'avoir toujours été là pour moi que ce soient dans les bons comme dans les mauvais moments et surtout je les remercie de m'avoir toujours soutenue dans mes choix. Je remercie mes deux soeurs Julie et Marie pour tout ce qu'elles font pour moi et pour toute la confiance qu'elles m'accordent. Je remercie mes deux petits frères Adrien et Romain de m'apporter autant de fierté d'être leur grande soeur. Je les remercie tous les quatre de toujours rester soudés. Je remercie ma marraine Marianne d'avoir toujours été présente lors des grands événements de ma vie. Je remercie mes oncles et tantes : Marianne (la même) et Joss, Valérie et Paul, Jean-Bernard et Anne-Marie, Marie-Agnès et Jean-Paul et Laurence et Philippe ainsi que tous mes cousins (du plus vieux au plus jeune) Pierre, Nicolas, Babette, Camille, Morgan, Léa, Charles, Laure, Scott, Théo, Mathilde et Chloé de perpétuer les coutumes familiales et pour leur enthousiasme lorsque je leur parlais de mon sujet de thèse (même s'ils ne comprenaient rien). Je remercie également toutes les pièces rapportées notamment Sonia et Alexis. Je remercie ma grand-mère Monique de suivre avec autant d'attention le parcours de tous ses petits-enfants. Enfin, je remercie mon grand-père Bernard et à titre posthume ma grand-mère Jeanne d'avoir été plus que présents tout au long de ma vie et spécialement dans les moments les plus difficiles. Ma grand-mère est décèdée en Août 2008 d'un cancer du poumon et je souhaiterais lui dédier cette thèse.

Je remercie également tous mes amis et en particulier Claire, Chloé, Marine, Alex, Seb, Matthieu, Jessica, Greg et Guillaume qui supportent mon sale caractère depuis de nombreuses années maintenant et qui je l'espère, continueront à le faire pendant encore longtemps.

Enfin, je terminerai en remerciant Martin pour tout ce qu'il endure à mes côtés (je pense même qu'on peut lui décerner une palme...) et pour le soutien qu'il m'a apporté pendant toute ma thèse et qu'il m'apporte encore chaque jour. Je voudrais également remercier toute sa famille : ses parents Laurence et Lionel, ses grands-parents Manin et Paul, sa tante Dominique et sa soeur Marion de m'avoir si bien accueillie dans leur cercle familial. Je les remercie également d'avoir été présents lors ma soutenance de thèse physiquement ou par la pensée.

Résumé

L'acinus pulmonaire constitue l'unité d'échange gazeux entre l'air et le sang dans les voies aériennes pulmonaires. Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à l'oxygène. Plusieurs mécanismes sont mis en jeu depuis son entrée dans l'acinus jusqu'à sa capture par l'hémoglobine : les mécanismes de transport de l'oxygène dans l'air : convection et diffusion, le transfert par diffusion passive de l'oxygène à travers la membrane alvéolo-capillaire et sa capture par l'hémoglobine.

Par la détermination de la capacité diffusive pulmonaire D_L, il est possible d'évaluer cliniquement le fonctionnement et l'efficacité de ces mécanismes. Cette mesure est couramment employée pour le diagnostic, notamment pour mettre en évidence les détériorations de la membrane alvéolo-capillaire ou encore les pertes de surface d'échange. Expérimentalement, la D_L s'exprime à partir des deux mesures cliniques suivantes : la pression alvéolaire P_A et la consommation de gaz $\dot{V}$. Plus particulièrement, dans le cas qui nous intéresse ici soit celui de l'oxygène, il s'agit de la pression partielle en oxygène contenue dans les alvéoles pulmonaires P_{A,O_2} et de la quantité d'oxygène échangée en une minute $\dot{V}_{O_2}$. Il est possible de déterminer une valeur théorique de la capacité diffusive pulmonaire grâce à une formulation classique et empirique très utilisée en médecine. Celle-ci est aujourd'hui encore le sujet de nombreuses publications car elle ne reproduit pas exactement les résultats de l'expérience.

Nous avons mis en place un modèle numérique dynamique du transport et du transfert de l'oxygène au sein de l'acinus pulmonaire permettant de restituer les valeurs de P_{A,O_2} et $\dot{V}_{O_2}$ chez les sujets sains. Ce modèle dépend d'un unique paramètre physique ajustable qu'on appelle la perméabilité W. Celle-ci traduit toute la complexité du transfert de l'oxygène vers le sang. Elle se définit comme une conductance équivalente imposée par les trois mécanismes acteurs du transfert vers le sang. Par cette approche numérique, nous avons donc construit un acinus artificiel qui, à partir de la seule détermination de la perméabilité W est capable de reproduire le fonctionnement de l'acinus réel.

A partir de ce modèle, nous avons pu étudier l'influence de la géométrie asymétrique de l'acinus pulmonaire sur le transport et l'échange. Cette étude a mis en évidence une forte hétérogénéité de la répartition du flux d'oxygène échangé vers le sang dans l'acinus pulmonaire. Ceci peut s'expliquer grâce à un phénomène physique appelé masquage diffusionnel, responsable du fait que la pression partielle en oxygène dans l'acinus diminue. Ce phénomène est gouverné, notamment, par l'absorption à travers la membrane alvéolaire et la diffusion le long de la structure irrégulière de l'acinus. Cet effet entraîne que les parties profondes de l'acinus sont très peu alimentées en oxygène, la majorité ayant été absorbée dans les premières générations. Au repos, l'influence du masquage est élevée et le flux d'oxygène ne dépend que très peu du volume (proportionnel à la surface alvéolaire). A l'effort, l'effet du masquage est moindre, notamment grâce à la vitesse de convection plus élevée. Ainsi, la quasi-totalité de la surface alvéolaire est utilisée.

Table des matières

Notations **1**

Introduction **5**

Bibliographie **9**

1 L'appareil respiratoire humain **11**

1.1 La morphologie des voies aériennes pulmonaires 13

1.1.1 L'arbre trachéobronchique 15

1.1.2 L'acinus pulmonaire 17

1.2 La mécanique de la respiration 24

1.2.1 Les muscles respiratoires 24

1.2.2 Les volumes pulmonaires 25

1.3 La diffusion dans l'acinus pulmonaire 28

1.3.1 Le nombre de Péclet acinaire 28

1.3.2 Le masquage diffusionnel 30

1.3.3 Le problème de l'adaptation diffusion-perfusion 32

Conclusion 38

Bibliographie **39**

2 Le modèle : la physique du transport des gaz **43**

2.1 L'acinus pulmonaire et son fonctionnement 45

2.1.1 Le cycle de ventilation 45

2.1.2 La dilatation dans l'acinus pulmonaire 45
2.1.3 Les géométries acinaires étudiées 48
2.2 Le transfert de l'oxygène des alvéoles jusqu'à l'hémoglobine 54
2.2.1 Le transfert gazeux à travers la membrane alvéolaire 54
2.2.2 Le problème de la capture de l'oxygène par l'hémoglobine 58
2.2.3 La capacité diffusive pulmonaire $D_{L_{O_2}}$: le modèle classique en médecine 64
2.2.4 Evaluation de la perméabilité W_{O_2} 69
2.3 Les équations du transport dans l'acinus pulmonaire 72
2.3.1 L'écoulement de l'air 72
2.3.2 La condition de pression partielle en oxygène dans le plasma sanguin 74
2.3.3 Quantification de l'échange gazeux dans l'acinus pulmonaire . . . 78
2.3.4 Le facteur de masquage diffusionnel apparent 78
2.3.5 L'équation du transport dans l'acinus pulmonaire 80
2.4 Ce que l'on calcule 83
2.4.1 La pression alvéolaire P_{A,O_2} 83
2.4.2 La quantité d'oxygène échangée $\dot{V}_{O_2}$ 84
2.4.3 La capacité diffusive pulmonaire $D_{L_{O_2}}$ 86
2.4.4 Données physiologiques 87
2.5 Les équations du système 87
Conclusion 89

Bibliographie **91**
2.6 Méthodes numériques et conditions aux limites 95
2.6.1 Discrétisation de l'espace et du temps 95
2.6.2 Discrétisation de l'équation du transport dans l'acinus 96
2.6.3 Conditions aux limites de l'acinus 99

3 Le comportement de l'oxygène au sein de l'acinus pulmonaire **101**

3.1 Etude spatiale et temporelle du comportement de l'oxygène au sein d'une géométrie acinaire symétrique uniforme 103
3.1.1 La pression partielle en oxygène dans le temps et dans l'espace . . 103
3.1.2 Le flux d'oxygène transféré vers le sang dans le temps et dans l'espace 107
3.2 Le fonctionnement de l'acinus dans une géométrie acinaire asymétrique réaliste 108
3.2.1 Les particularités de la géométrie asymétrique 108
3.2.2 Etude du flux d'oxygène transféré vers le sang le long de l'acinus au cours du temps pour un acinus asymétrique 114
3.2.3 L'influence de la géométrie asymétrique sur la répartition du flux d'oxygène 117

Bibliographie 123

4 Le fonctionnement non linéaire de l'acinus dynamique 125
4.1 La réponse physiologique de l'acinus artificiel à géométrie symétrique uniforme 127
4.1.1 La pression alvéolaire au repos et à l'effort 127
4.1.2 La consommation d'oxygène au repos et à l'effort 129
4.2 Détermination de la perméabilité de l'acinus artificiel 131
4.2.1 Détermination de la perméabilité W 131
4.3 Le rôle de l'asymétrie de la géométrie sur le fonctionnement de l'acinus . 144
4.3.1 La pression alvéolaire et la consommation d'oxygène 144
4.3.2 L'influence de la géométrie sur la perméabilité 144
4.4 La géométrie simplifiée : symétrique non uniforme 150
4.4.1 L'acinus à géométrie symétrique non uniforme 150
4.4.2 La pression alvéolaire et la consommation d'oxygène 150
4.4.3 La perméabilité dans la structure symétrique non uniforme 152
4.5 Quelques études supplémentaires 156
4.5.1 L'influence du volume de l'acinus sur le transport et sur l'échange 156

4.5.2 Influence de la capacité vitale et de la ventilation minute maximale sur la consommation maximale d'oxygène $\dot{V}_{O_2,max}$ 160
4.5.3 Etude des temps d'arrivée 165
Conclusion 167

Bibliographie **169**

5 La répartition de la perfusion dans l'acinus **173**
5.1 La surface d'échange effective 175
5.1.1 Facteur de régulation au travers d'un paramètre de fermeture f_{perf} 176
5.1.2 Paramètre caractérisant le passage des globules rouges dans les capillaires f_{cap} 178
5.2 Une possible adaptation de la perfusion 180
5.2.1 La fonction f_{perf} avec un paramètre constant W_C=$W_{O_2}^{mHb}$ 181
5.2.2 La fonction f_{perf} avec un paramètre constant W_C=12 μm/s 183
Conclusion 186

Bibliographie **187**

Conclusion générale **189**

Bibliographie **193**

Notations

d_{out} : diamètre extérieur d'une branche (avec les alvéoles) (en mm)

d_{in} : diamètre intérieur d'une branche (sans les alvéoles) (en mm)

d_{alv} : diamètre d'un alvéole (en mm)

l : longueur d'une branche (en mm)

CPT : capacité pulmonaire totale

CV : capacité vitale

V_T : volume courant

k : facteur de dilatation linéique

T : période d'un cycle de ventilation

$\dot{V}_E$: ventilation minute (en L/min)

$\dot{V}_{E,max}$: ventilation minute maximale (en L/min)

C_{alv} : concentration en oxygène dans les alvéoles (en mol/cm^3)

C_{plasma} : concentration en oxygène dans le plasma sanguin (en mol/cm^3)

P_{alv,O_2} : pression partielle en oxygène dans les alvéoles (en mmHg)

$P_{O_2,plasma}$: pression partielle en oxygène dans le plasma sanguin (en mmHg)

$P_{\bar{c},O_2}$: pression partielle moyenne en oxygène dans le plasma sanguin (en mmHg)

P_{A,O_2} : pression partielle moyenne en oxygène dans les alvéoles (en mmHg)

P_{v,O_2} : pression partielle en oxygène dans le sang veineux (en mmHg)

P_{I,O_2} : pression partielle en oxygène dans les alvéoles à l'entrée de l'acinus (en mmHg)

P_{atm} : pression atmosphérique (en mmHg)

W_{M,O_2} : perméabilité utilisée dans le langage physiologique (en μm/s/mmHg)

K_t : perméabilité de Krogh (en μm^2/s/mmHg)

W_{O_2} : perméabilité utilisée dans le langage physique (en μm/s)

$W_{O_2}^m$: perméabilité membranaire utilisée dans le langage physique (en μm/s)

$W_{O_2}^{mHb}$: perméabilité issue de la formulation de Roughton et Forster utilisée dans le langage physique (en μm/s)

W : perméabilité issue de nos calculs associée à la pression veineuse (utilisée dans le langage physique) (en μm/s)

W_{rest} : perméabilité issue de nos calculs associée à la pression veineuse au repos (en μm/s)

W_{ex} : perméabilité issue de nos calculs associée à la pression veineuse à l'exercice (en μm/s)

$W_{\bar{c}}$: perméabilité issue de nos calculs associée à la pression moyenne dans le sang (utilisée dans le langage physique) (en μm/s)

$W_{\bar{c},rest}$: perméabilité issue de nos calculs associée à la pression moyenne dans le sang au repos (en μm/s)

$W_{\bar{c},ex}$: perméabilité issue de nos calculs associée à la pression moyenne dans le sang à l'exercice (en μm/s)

τ_b : moyenne harmonique de l'épaisseur de la barrière de diffusion (en μm)

D : coefficient de diffusion de l'oxygène dans l'air (en cm^2/s)

D_{O_2,H_2O} : coefficient de diffusion de l'oxygène dans l'eau (en cm^2/s)

σ_{O_2,H_2O} : coefficient de solubilité de l'oxygène dans l'eau (en mol/cm^3/mmHg)

σ^* : coefficient de solubilité de l'oxygène dans l'eau adimensionné

V_M : volume molaire (en ml/mmol)

$D_{L_{O_2}}$: capacité diffusive pulmonaire (en ml/min/mmHg)

$D_{M_{O_2}}$: capacité diffusive membranaire (en ml/min/mmHg)

D_e : capacité diffusive des érythrocytes (en ml/min/mmHg)

θ_{O_2} : taux de réaction de l'hémoglobine avec l'oxygène (en /min/mmHg)

V_C : volume capillaire (en ml)

S_{alv} : surface alvéolaire (en m^2)

S_{cap} : surface capillaire (en m^2)

S_{ac} : surface d'échange (en m^2 ou mm^2)

u : vitesse de l'air (en cm/s)

A_{hyd} : section hydrodynamique (en mm^2)

d_{hyd} : diamètre hydrodynamique (en mm)

Ω : volume intérieur en aval du point auquel il est calculé (en mm^3)

κ : rapport de la surface d'échange sur le volume (pour une branche) (en mm^{-1})

V_{O_2} : volume d'oxygène transféré vers le sang au cours d'un cycle de ventilation pour un acinus (en ml)

V_{dp} : volume d'oxygène transféré vers le sang en condition de diffusion infinie au cours d'un cycle de ventilation pour un acinus (en ml)

η : facteur de masquage diffusionnel apparent

$\dot{V}_{O_2}$: consommation d'oxygène pour un poumon complet (en mmol/min ou ml/min)

$\dot{V}_{O_2,max}$: consommation d'oxygène maximal pour un poumon complet (en mmol/min ou ml/min)

N_{ac} : nombre d'acini par poumon complet

χ_{as} : taux d'hétérogénéité de la répartition du flux d'oxygène

S_{eff} : surface d'échange effective

f_{perf} : paramètre local de régulation de la perfusion

f_{cap} : paramètre local d'équilibration des pressions

W_C : perméabilité invariante avec les conditions de ventilation (en μm/s)

Introduction

Les systèmes biologiques sont des systèmes complexes par leur géométrie et/ou leur fonctionnement. Dans la très grande majorité des cas, on peut les assimiler à des systèmes physiques ou chimiques au sein desquels s'opèrent plusieurs mécanismes. La modélisation numérique du comportement de ces mécanismes est un outil très utilisé pour la compréhension de leur rôle et de leur influence au sein d'un système biologique mais aussi pour l'étude de l'interaction des différents systèmes les uns avec les autres. L'objet de cette thèse consiste justement à isoler un système vivant afin d'en comprendre son fonctionnement et son influence sur les systèmes auxquels il est lié.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons donc étudié le comportement des gaz au sein du système respiratoire et plus particulièrement au sein de l'acinus pulmonaire humain. Notre objectif étant de comprendre les mécanismes mis en jeu dans le transport des gaz, notre travail s'est restreint à l'étude dans les voies aériennes pulmonaires, à l'intérieur desquelles l'air frais riche en oxygène est acheminé depuis l'extérieur jusqu'au sang. Pour ce faire, elles sont organisées de façon dichotomique. Conceptuellement, on peut les diviser en deux sous-arbres : tout d'abord l'arbre trachéobronchique dans lequel l'oxygène est transporté dans l'air par convection, puis l'acinus pulmonaire où l'oxygène est transporté à la fois par diffusion et par convection. C'est au sein de ce dernier sous-arbre qu'ont lieu les échanges gazeux entre l'air et le sang. Cette fonction est assurée grâce à la présence de petites vésicules appelées alvéoles pulmonaires qui tapissent la paroi des conduits acinaires. C'est à travers la membrane très fine de ces alvéoles que l'oxygène est transféré par diffusion vers le sang. Le gaz transféré peut alors

subir deux sorts : soit il est dissous dans le plasma sanguin, soit il est capturé par une molécule d'hémoglobine.

Les physiologistes testent l'efficacité du système d'échange dans son rôle de transporteur et d'échangeur de gaz à l' aide d'un paramètre qu'on appelle la capacité diffusive pulmonaire D_L. Pour certains gaz, il est possible de l'évaluer expérimentalement. Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes exclusivement intéressés à l'oxygène. Dans ce cas particulier, la mesure expérimentale de la capacité diffusive pulmonaire s'avère extrêmement difficile. Pour pallier cela, les physiologistes ont mis au point une méthode permettant de déduire cette valeur $D_{L_{O_2}}$ de celle d'un autre gaz. $D_{L_{O_2}}$ dépend principalement de deux paramètres cliniques : la pression alvéolaire P_{A,O_2} et la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$. Sa mesure permet d'évaluer d'une part la quantité de microvaisseaux contenant le sang destiné à être enrichi en oxygène, directement reliée aux conduits aériens renfermant l'air alvéolaire, et d'autre part le fonctionnement des mécanismes acteurs du passage de l'oxygène vers le sang : son transport le long de l'arborescence acinaire, qui allie convection et diffusion, son transfert diffusif à travers la membrane alvéolaire et sa capture par l'hémoglobine. Par une description détaillée de chacun de ces processus, Roughton et Forster ont apporté, dans les années 1950, une formulation théorique à cette capacité diffusive pulmonaire [1]. Cette formulation est un outil très largement utilisé en physiologie. Son défaut est qu'elle ne présente pas un accord parfait avec l'expérience, ce qui alimente encore aujourd'hui de vifs débats dans certaines communautés scientifiques [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

La géométrie de l'arbre acinaire est une structure extrêmement complexe non seulement par sa variabilité topologique mais aussi par les fluctuations importantes des paramètres géométriques des branches. Dans un premier temps, afin de simplifier le système, nous avons modélisé l'arbre acinaire par une structure arborescente symétrique uniforme, c'est-à-dire une configuration pour laquelle toutes les branches ont les mêmes caractéristiques géométriques. Puis, nous avons introduit au sein de cette géométrie

modèle une non uniformité en imposant que seules les branches d'une même génération aient les mêmes paramètres. Enfin, en s'inspirant des travaux d'Haefeli-Bleuer et Weibel sur la description de voies aériennes de l'acinus humain [10], nous avons généré des géométries complétement asymétriques plus réalistes, pour lesquelles chaque branche a ses propres paramètres géométriques.

L'objectif de cette thèse est de modéliser les mécanismes physiques opérant dans les voies aériennes acinaires : le transport et le transfert des gaz et plus particulièrement ici de l'oxygène. Son transport au sein de l'arbre acinaire se fait par deux modes agissant simultanément : la convection et la diffusion. Le transfert de l'oxygène vers le sang est un phénomène complexe qui met en jeu plusieurs mécanismes : d'abord la diffusion de l'oxygène à travers la membrane alvéolaire vers le plasma sanguin, puis éventuellement l'adaptation de la perfusion et enfin la capture par l'hémoglobine. Nous avons introduit un paramètre, la perméabilité W qui va englober toute la complexité de ces mécanismes à l'intérieur d'une conductance de passage de l'oxygène vers le sang. Ce paramètre est relié par un facteur de proportionnalité à la capacité diffusive membranaire. Sa valeur n'étant pas clairement établie, la perméabilité W est le paramètre à ajuster dans nos calculs. A partir de la loi de conservation de la masse, nous en avons déduit l'équation régissant le transport de l'oxygène au sein de la géométrie acinaire dans laquelle nous avons fait apparaître une condition d'absorption de l'oxygène aux frontières des conduits acinaires. Ce terme d'échange dépend justement de la perméabilité W. La dynamique du système pulmonaire, c'est-à-dire les mouvements du volume acinaire induits à l'inspiration et à l'expiration, est prise en compte dans cette équation. En partant de ces considérations physiques et de quelques simplifications du système acinaire, nous avons construit un acinus artificiel qui reproduit le comportement de l'oxygène au sein de l'acinus pulmonaire. Nous verrons qu'il n'est pas nécessaire de prendre en compte toute la complexité de la machine réelle pour retrouver dans l'acinus artificiel une machine équivalente à la réalité. La mise en place de ce modèle ouvre de nombreuses possibilités d'études. Par exemple, nous pouvons étudier l'influence du volume de l'acinus sur le

transfert et le transport de l'oxygène. Nous pourrions également modéliser ce qu'il se passerait si l'air frais n'était pas acheminé assez vite dans l'arbre trachéobronchique pour que les acini soient correctement alimentés.

Organisation du manuscrit

Le premier chapitre est un chapitre introductif qui présente les concepts fondamentaux de la physiologie respiratoire. En particulier, nous situerons l'acinus au sein du poumon et nous expliquerons son rôle dans l'appareil respiratoire. Le deuxième chapitre est une présentation complète du modèle physique du transport des gaz. Chacun des mécanismes mis en jeu dans le transport et le transfert de l'oxygène y est présenté. C'est dans cette partie que nous introduirons l'équation de convection-diffusion qui régit le transport au sein de l'acinus pulmonaire. Les trois derniers chapitres présentent les résultats que nous avons obtenus. En particulier, dans le troisième chapitre, nous étudierons le comportement de l'oxygène dans le temps et dans l'espace pour différentes conditions de ventilation. Nous comparerons les résultats obtenus sur une géométrie acinaire simplifiée avec ceux obtenus sur une géométrie plus réaliste. Puis, dans le quatrième chapitre, nous nous attarderons sur l'étude de la perméabilité. Nous essaierons de comprendre son influence sur le transport et le transfert de l'oxygène mais surtout nous tenterons de déterminer sa valeur. Dans le dernier chapitre, nous introduirons un terme local caractérisant la présence ou non du sang qui permettra de déterminer quelle quantité de surface alvéolaire est active pour l'échange.

Bibliographie

[1] F.J.W. Roughton and R.E. Forster. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining the rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of the pulmonary membrane and volume of blood in lung capillaries. *Journal of Applied Physiology*, 11 :290–302, 1957.

[2] E.R. Weibel, W.J. Federspiel, et al. Morphometric model for pulmonary diffusing capacity. I : Membrane diffusing capacity. *Respiration Physiology*, 93 :125–149, 1993.

[3] C.C.W. Hsia, C.J.C. Chuong, and Jr Johnson R.L. Critique of the conceptual basis of diffusing capacity estimates : a finite element analysis. *Journal of Applied Physiology*, 79 :1039–1047, 1995.

[4] C.C.W. Hsia, C.J.C. Chuong, and Jr Johnson R.L. Red cell distortion and conceptual basis of diffusing capacity estimates : finite element analysis. *Journal of Applied Physiology*, 83 :1397–1404, 1997.

[5] C.C.W. Hsia. Recruitment of lung diffusing capacity : Update of concept and application. *Chest*, 122 :1774–1783, 2002.

[6] C.C.W. Hsia, Jr Johnson R.L, and D. Shah. Red cell distribution and the recruitment of pulmonary diffusing capacity. *Journal of Applied Physiology*, 86 :1460–1467, 1999.

[7] G. Manier, J. Moinard, P. Téchoueyres, N. Varène, and H. Guénard. Pulmonary diffusion limitation after prolonged strenuous exercise. *Respiratory Physiology*, 83 :143–154, 1991.

[8] R.M. Tamhane, Jr Johnson R.L, and C.C.W. Hsia. Pulmonary membrane diffusing capacity and capillary blood volume measured during exercise from nitric oxide uptake. *Chest*, 120 :1850–1856, 2001.

[9] G.S. Zavorsky, K.B. Quiron, P.SP. Massarelli, and L.C. Lands. The relationship between single-breath diffusion capacity of the lung for nitric oxide and carbon monoxide during various exercise intensities. *Chest*, 125 :1019–1027, 2004.

[10] B. Haefeli-Bleuer and E.R. Weibel. Morphometry of the Human Pulmonary Acinus. *The Anatomical Record*, 220(4) :401–414, 1988.

Chapitre 1

L'appareil respiratoire humain

Le rôle de l'appareil respiratoire humain est de fournir l'oxygène indispensable à notre organisme et d'éliminer le dioxyde de carbone. Les gaz circulant à l'intérieur du système respiratoire effectuent le trajet suivant : tout d'abord le nez, les fosses nasales, le pharynx, le larynx et la trachée qui constituent les voies aériennes supérieures ou extra-thoraciques, ensuite les bronches et les bronchioles qui constituent les voies aériennes inférieures ou intra-thoraciques, et enfin les alvéoles et le système vasculaire pulmonaire. Nous nous intéresserons ici principalement à la description des voies aériennes. Elles sont organisées en deux structures arborescentes : d'une part l'*arbre trachéobronchique* qui sert à acheminer l'air frais vers le système d'échange, et d'autre part l'*acinus*, où les gaz respiratoires sont échangés avec le sang. Un poumon humain compte en moyenne 23 niveaux de bifurcations.

Dans ce chapitre, nous présenterons la morphologie des voies aériennes en décrivant les différentes fonctions de l'arbre bronchique. Ceci nous amènera d'abord à faire une présentation très générale de la structure trachéobronchique. Puis, le transport dans l'acinus étant le sujet principal d'étude de cette thèse, nous décrirons plus en détail la géométrie de ce

dernier. Ensuite, nous étudierons la mécanique ventilatoire. Nous verrons notamment quels mécanismes différents sont mis en œuvre à l'inspiration et à l'expiration. Nous définirons certaines quantités anatomiques particulières qui nous serviront pour la suite de ce manuscrit. De plus, nous fournirons des données morphométriques sur le poumon humain. Enfin, nous introduirons des concepts de diffusion au sein de l'acinus dans un régime stationnaire.

1.1 La morphologie des voies aériennes pulmonaires

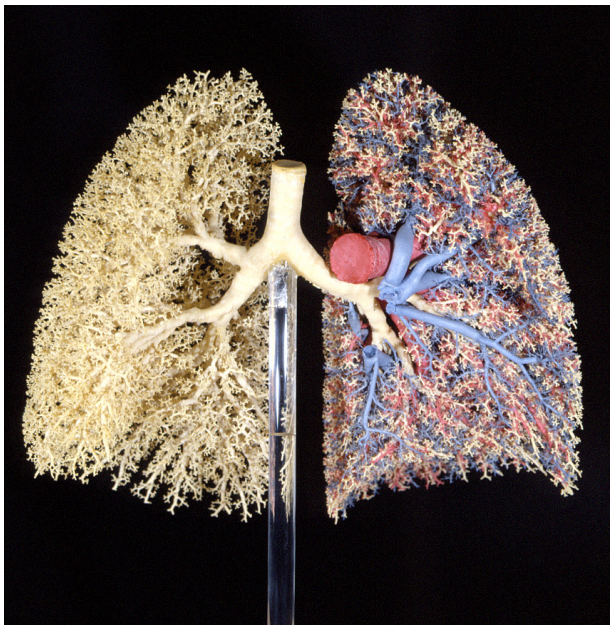


FIGURE 1.1 – *Moulage en silicone d'un poumon humain. En jaune, on distingue les voies aériennes, en rouge les veines pulmonaires et en bleu les artères pulmonaires (d'après Weibel, 1984 [1]).*

Les voies aériennes d'un poumon humain ont une structure arborescente organisée de façon essentiellement dichotomique : à chaque nouvelle bifurcation, une branche mère donne naissance à deux branches filles (voir figure (1.2)). Le passage de bifurcations correspond à une nouvelle « génération ». La profondeur moyenne de l'arbre est de 23 générations soit de l'ordre de 2^{24} branches au total dont la moitié appartiennent à la dernière génération. On peut le représenter sous la forme de deux sous-arbres (voir figure (1.2)) ayant chacun un rôle spécifique : d'abord l'arbre trachéobronchique en charge de l'acheminement de l'air frais riche en oxygène jusqu'aux unités d'échange gazeux, les acini qui constituent chacun le deuxième sous-arbre d'environ 8 à 9 générations. La branche d'origine de l'arbre bronchique est la trachée suivie par les bronches jusqu'à la quatrième génération. Puis, de la génération 5 à 14, on trouve les bronchioles jusqu'à la bronchiole terminale (autour de la génération 15). De la génération 16 à 18 apparaissent

les bronchioles respiratoires suivies des conduits alvéolaires et enfin des sacs alvéolaires (voir figure (1.2)).

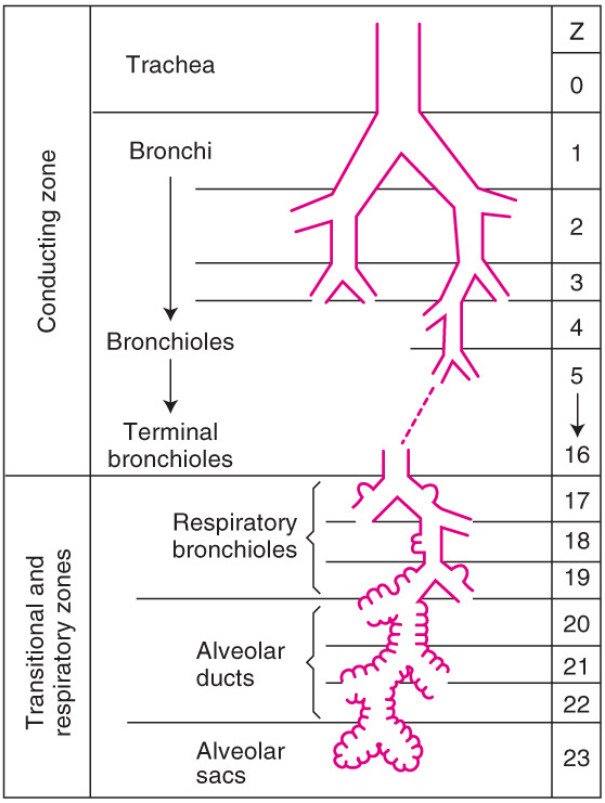


FIGURE 1.2 – *Schéma des différentes zones fonctionnelles des voies aériennes pulmonaires (d'après Weibel, 1984 [1]).*

Si l'on considère un sujet adulte *au repos*, d'un point de vue fonctionnel, on peut découper le système aérien pulmonaire en trois zones distinctes. La première est la zone de conduction qui comprend les 14 premières générations de l'arbre. On l'appelle ainsi car à ce niveau, le transport de l'oxygène est purement convectif et il n'y a aucun contact entre l'air et le sang. Puis, on trouve une zone de transition convection-diffusion de la génération 15 à 17 au niveau de laquelle convection et diffusion contribuent de façon comparable au transport et qui participe aux échanges gazeux. Enfin, la zone respiratoire qui comprend les générations 18 à 23 dans laquelle le mode de transport principal de l'oxygène est la diffusion et au sein de laquelle s'opèrent la majeure partie des échanges

gazeux.

Le conditionnement de l'air

L'air qui entre au niveau de la trachée peut avoir une température très variable. L'arbre trachéo-bronchique sert également à assurer le conditionnement de l'air. Par un mécanisme de régénération, l'air qui atteint les acini est humidifié et ramené à la température de l'organisme (37°C). En effet, le système respiratoire agit comme un régénérateur : lorsque l'air entre à une température et une humidité donnée plus élévées ou plus basses que les normales corporelles, cela se répercute sur les muqueuses. Mais, au cours de l'expiration, une partie de la chaleur et de l'humidité contenues dans les acini est restituée aux muqueuses si bien que la saturation en eau est correctement assurée et la température de l'organisme est conservée.

Dans un premier temps, nous étudierons brièvement l'arbre trachéo-bronchique puis nous décrirons plus en détail le rôle et le fonctionnement de l'acinus pulmonaire.

1.1.1 L'arbre trachéobronchique

La figure (1.3) présente un moulage de l'arbre trachéo-bronchique sur lequel on distingue les propriétés géométriques énumérées dans ce paragraphe.

L'arbre trachéobronchique est une structure possédant une forte autosimilarité interne caractérisée par une loi qui décrit l'évolution du diamètre des bronches d'une génération à l'autre. En 1963, Weibel a proposé un modèle géométrique de l'arbre trachéobronchique baptisé « modèle A de Weibel ». Ce modèle introduit un facteur d'homothétie unique h permettant de déduire le diamètre d à la génération $z+1$ en fonction de celui à la génération z [3] (voir figure (1.4)).

$$d(z+1) = h.d(z) \tag{1.1}$$

Ce facteur h peut facilement être évalué à partir de la loi de Hess-Murray [4], [5] qui relie

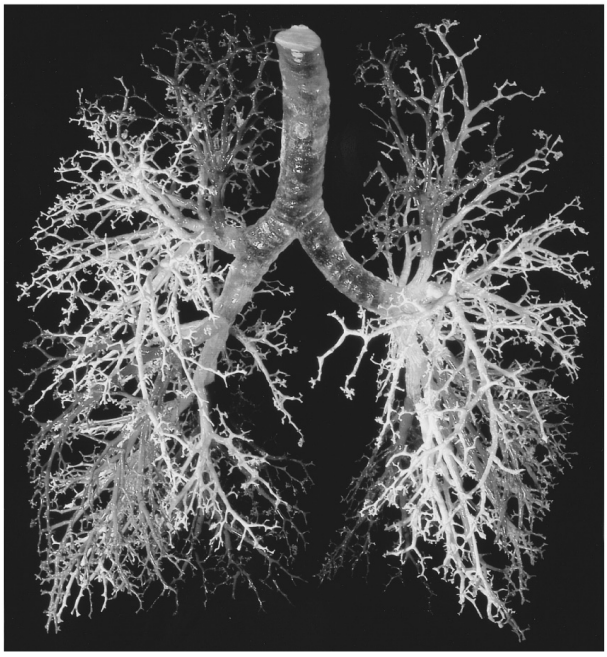


FIGURE 1.3 – *Moulage de l'arbre trachéo-bronchique (d'après West, 2008 [2]).*

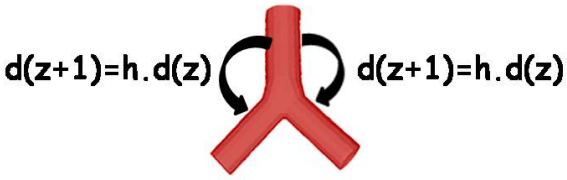


FIGURE 1.4 – *Schéma du modèle A de Weibel. h est le facteur d'homotéthie.*

les diamètres de la branche mère à celles des deux branches filles :

$$d(z)^3 = d_1(z+1)^3 + d_2(z+1)^3 \tag{1.2}$$

Or, le modèle A de Weibel suppose que $d_1(z+1) = d_2(z+1) = h.d(z)$ soit $h = 2^{-\frac{1}{3}}$. Et donc finalement, la loi sur le diamètre en fonction de la génération s'écrit :

$$d(z) = 2^{-\frac{z}{3}}.d(z=0) \tag{1.3}$$

Concernant les longueurs, Weibel [3] a montré qu'il existait une spécificité du rapport l/d sur les trois premières générations de l'arbre trachéobronchique. En particulier, ce rapport vaut quasiment 5 sur la première génération et 2 sur les générations 2 et 3. Les

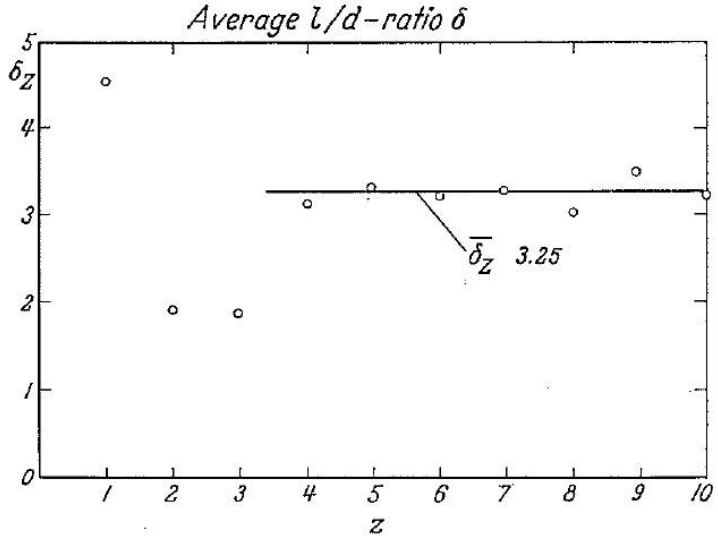


FIGURE 1.5 – *Moyenne du rapport l/d en fonction de la génération (d'après Weibel, 1963 [3])*

segments bronchiques des générations suivantes présentent toutes le même rapport l/d égal à trois. Le graphe (1.5) représente la variation de la moyenne du rapport l/d en fonction de la génération.

1.1.2 L'acinus pulmonaire

L'arbre acinaire humain

L'acinus pulmonaire est l'unité d'échange du poumon située entre les générations 15 et 23 de l'arbre aérien pulmonaire. Un poumon humain comporte environ 30000 acini. Le système aérien acinaire possède une organisation complexe. Sa structure topologique est celle d'un arbre comportant en moyenne 8 générations soit 8 niveaux de bifurcation. On distingue trois types de voies aériennes : d'abord les bronchioles respiratoires qui ne sont recouvertes que partiellement par les alvéoles pulmonaires, puis les conduits alvéolaires dont les parois sont totalement tapissées d'alvéoles et enfin les sacs alvéolaires, branches terminales de l'arbre acinaire également tapissées en totalité par les alvéoles. La transition des bronchioles respiratoires vers les conduits alvéolaires

est assez douce, la densité d'alvéoles sur la paroi augmentant graduellement dans l'arbre acinaire depuis la génération 0 (première bronchiole respiratoire) jusqu'à la génération 2 (dernière bronchiole respiratoire). La longueur des chemins le long de l'acinus est très variable. Il est possible et même fréquent de trouver des interruptions d'arborescences intervenant avant la dernière génération de l'arbre bronchique. Quelque soit la taille des arborescences, leurs terminaisons bronchiques sont toujours des sacs alvéolaires.

Nous allons essentiellement caractériser la morphologie du système acinaire par les longueurs et les diamètres de ses branches. Cette restriction est suffisante pour prendre en compte le transport convectif. En effet, les effets inertiels dans l'écoulement de l'air ne sont significatifs que sur les six premières générations du poumon [6]. Au delà, et donc à l'intérieur de l'acinus pulmonaire, les effets inertiels sont négligeables, le flux n'étant influencé que par les longueurs et les diamètres des branches et non par leur orientation conformationnelle.

En 1988, Haefeli-Bleuer et Weibel ont proposé une description complète des voies aériennes acinaires chez l'homme [7]. Cette étude a été effectuée à partir de moulages en silicone de deux poumons humains sains sur lesquels ont été isolés et disséqués une centaine d'acini. Ceux-ci ont été classés selon six groupes distincts les uns des autres par leur volume moyen d'acinus. Les volumes considérés sont, dans l'ordre croissant : 88 mm^3, 128 mm^3, 161 mm^3, 188 mm^3, 237 mm^3, 306 mm^3, la moyenne pondérée par le nombre d'acinus pour chaque groupe étant de 187 mm^3. Ces volumes mesurés considèrent les sections de branches avec les alvéoles. En effet, au niveau de l'acinus, il est important d'isoler deux diamètres différents : l'un qu'on nommera *diamètre extérieur* d_{out} qui comprend les alvéoles et un autre qu'on appellera *diamètre intérieur* d_{in} sans les alvéoles. La différence entre les diamètres d_{in} et d_{out} détermine le diamètre des alvéoles d_{alv}, celui-ci étant généralement de 200-250 μm. La figure (1.6) permet de visualiser les diamètres intérieurs et extérieurs.

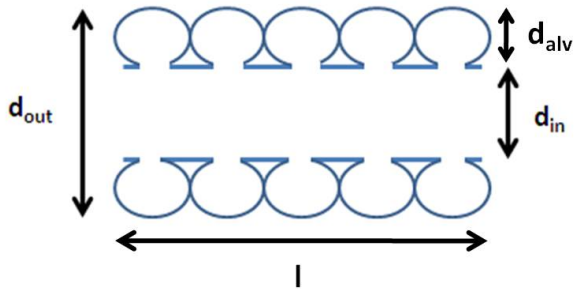


FIGURE 1.6 – *Schéma d'un conduit alvéolaire*

Les paramètres géométriques qui ont été mesurés sont donc la longueur l, le diamètre intérieur (sans alvéoles) d_{in} et le diamètre extérieur (avec alvéoles) d_{out}. La figure (1.7) schématise ces caractéristiques géométriques.

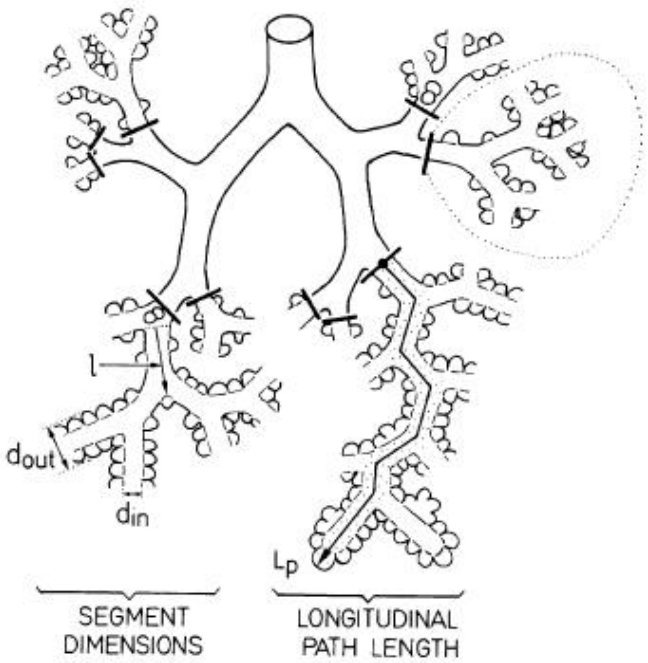


FIGURE 1.7 – *Paramètres géométriques dans les voies aériennes de l'acinus pulmonaire : on peut voir la longueur de branche l, le diamètre avec alvéoles d_{out} et le diamètre sans alvéoles d_{in} (d'après Haefeli-Bleuer et Weibel, 1987 [7])*

Le diamètre extérieur d_{out} est d'environ 0,7 mm et ne varie que très peu au sein de l'acinus. La longueur l et le diamètre intérieur d_{in} varient quant à eux de manière plus importantes. l passe de 1,33 mm à 0,64 mm entre la première et la dernière génération de l'acinus, tandis que d_{in} passe de 0,5 mm à 0,25 mm. Cependant, ces variations restent relativemement faibles. A l'intérieur de l'acinus, la loi d'autosimilarité utilisée pour l'arbre trachéo-bronchique n'est plus applicable. En comparaison, les variations que l'on observe dans l'arbre bronchique depuis la trachée jusqu'à l'entrée des acini varient de manière géométrique avec un facteur de réduction bien plus important (figure (1.8)).

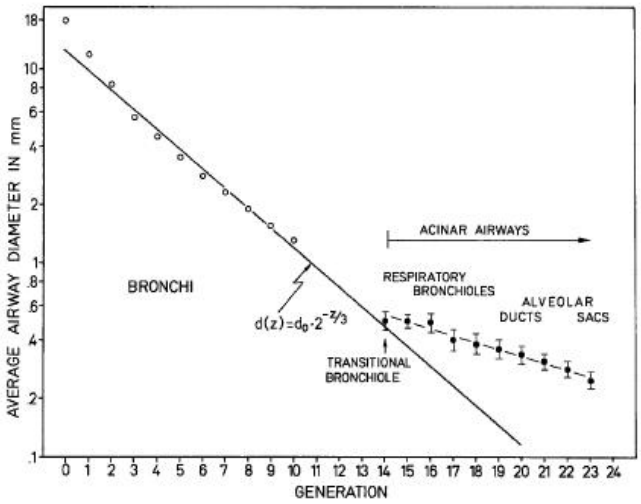


FIGURE 1.8 – *Diamètre (sans les alvéoles) des branches dans le poumon en fonction de la génération (d'après Haefeli-Bleuer et Weibel, 1987 [7])*

Les échanges gazeux au sein de l'acinus pulmonaire

L'échange est possible au niveau de l'acinus grâce à la présence de petites vésicules qu'on appelle *alvéoles pulmonaires*. Ces alvéoles ont des formes quasi-octaédriques comparables aux compartiments que l'on trouve dans les nids d'abeilles [1]. Leur diamètre est de l'ordre de 250 μm [7]. C'est à travers leur paroi qu'ont lieu les transferts des gaz entre l'air et le sang. Sur les bronchioles respiratoires, les alvéoles ne tapissent pas totalement la paroi. En revanche, les conduits et les sacs alvéolaires en sont intégralement recouverts. Les

images (1.9) et (1.10) montrent respectivement un moulage d'un acinus et une coupe de cet acinus. Les petits sacs collés aux tuyaux sont les alvéoles pulmonaires. On distingue assez clairement les bronchioles respiratoires des conduits alvéolaires par l'abondance de ces sacs.

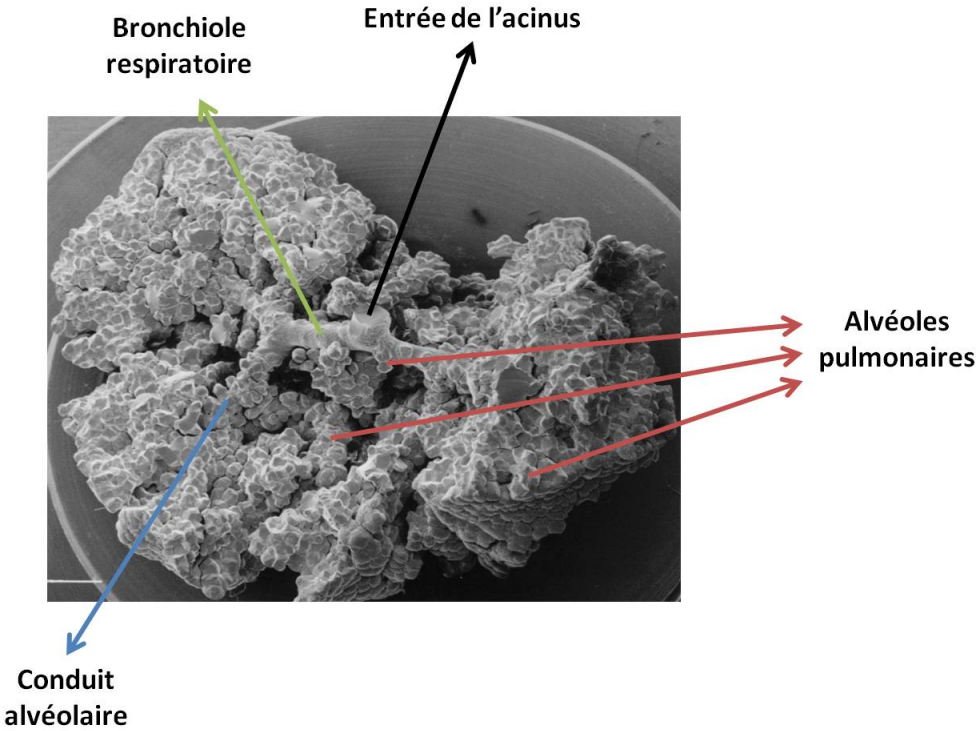


FIGURE 1.9 – *Moulage d'un acinus. On distingue les bronchioles respiratoires peu recouvertes d'alvéoles puis les conduits alvéolaires totalement tapissés d'alvéoles (d'après Weibel, 1984 [1]).*

Les parois des alvéoles sont constituées de fibres élastiques leur permettant de s'ouvrir lors de l'inspiration pour autoriser le passage de l'oxygène et de se refermer à l'expiration pour évacuer le dioxyde de carbone. Si les parois d'une même alvéole sont trop rapprochées, il y a un risque d'effondrement important. C'est pourquoi, pour éviter la fermeture définitive des alvéoles, on trouve sur la paroi alvéolaire un surfactant qui abaisse la tension de surface et donc empêche les alvéoles de s'effondrer.

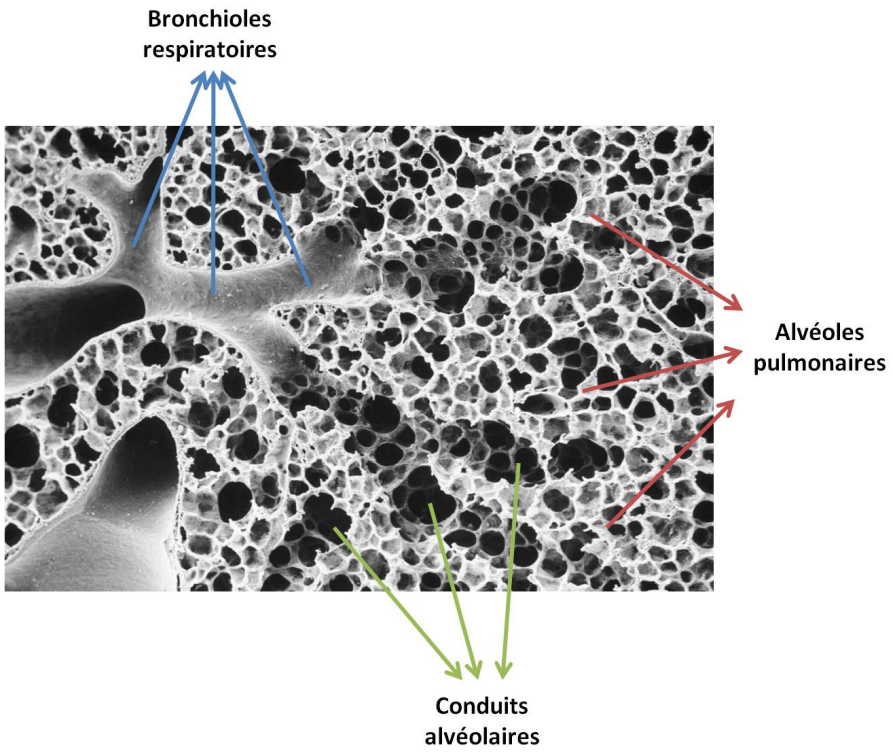


FIGURE 1.10 – *Coupe d'acinus (d'après Weibel, 1984 [1]).*

C'est au niveau des alvéoles pulmonaires que le contact entre l'air dans les voies aériennes et le sang dans le système vasculaire est établi. Pour cela, une très fine couche sépare les alvéoles de micro-vaisseaux sanguins qu'on appelle *capillaires pulmonaires* chargés de transporter le sang destiné à être enrichi en oxygène avant de rejoindre la circulation sanguine principale (la circulation systémique) (voir image (1.11)). Cette fine couche est appelée *membrane alvéolo-capillaire* ou *barrière air-sang*.

Cette barrière est constituée de trois couches successives : l'épithélium alvéolaire, l'endothélium vasculaire et une fine couche membranaire appelée *interstitium* qui sépare ces deux dernières (voir image (2.5)). L'épaisseur de ces couches toutes assemblées soit l'épaisseur de la membrane peut varier localement de 0,2 à 2 μm [8].

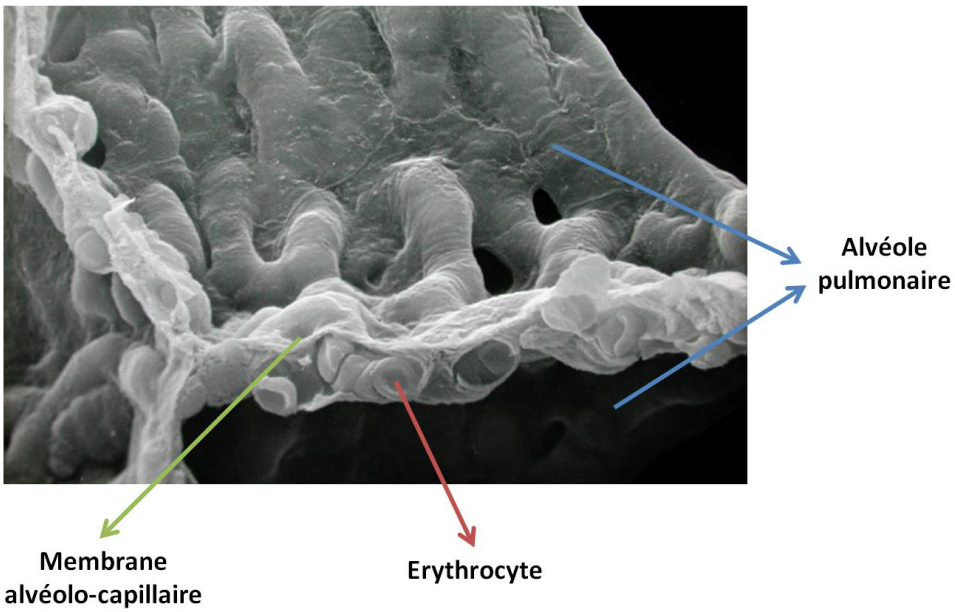


FIGURE 1.11 – *Membrane alvéolo-capillaire d'un poumon humain. On distingue le capillaire en contact avec l'alvéole dans lequel on trouve les globules rouges (d'après Weibel, 1984 [1]).*

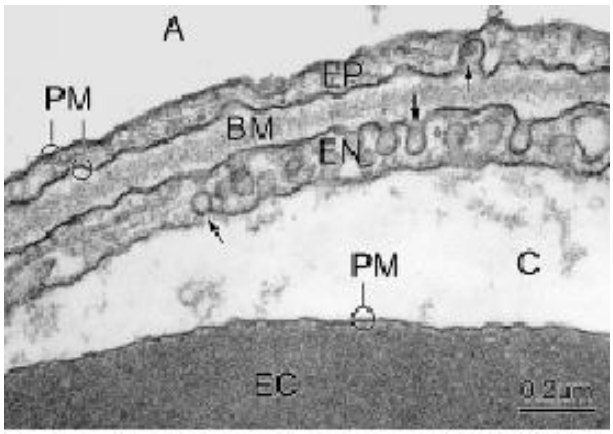


FIGURE 1.12 – *Membrane alvéolo-capillaire séparant d'un côté les alvéoles pulmonaires (A) et de l'autre les capillaires sanguins (C). Elle est constituée de l'épithélium alvéolaire (EP) séparé de l'endothélium capillaire (EN) par une fine couche membranaire (BM). Les globules rouges ou érythrocytes sont représentés en (EC) (d'après Weibel, 1984 [1])*

1.2 La mécanique de la respiration

1.2.1 Les muscles respiratoires

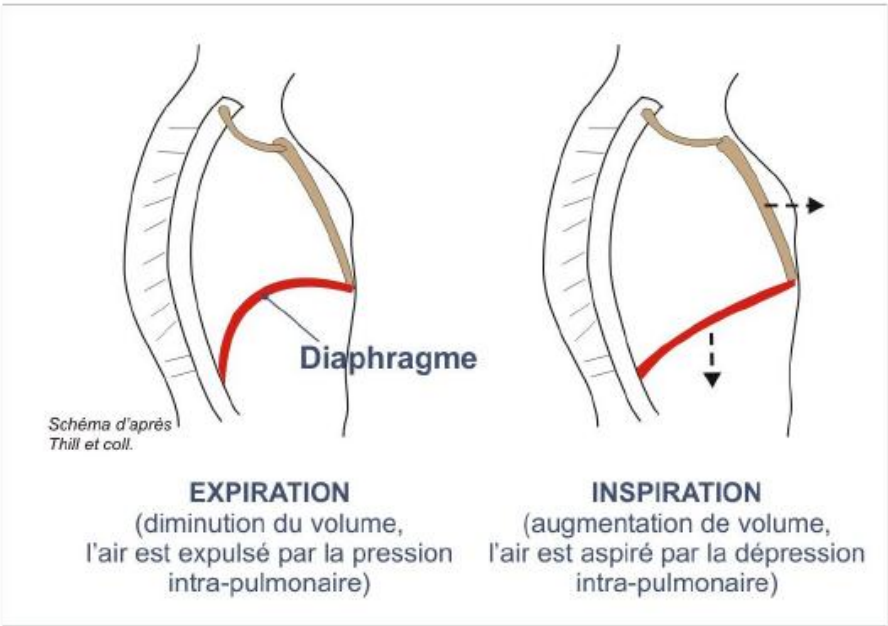


FIGURE 1.13 – *Schéma des mécanismes de l'inspiration et de l'expiration*

Les poumons se développent dans la cage thoracique limitée verticalement par le diaphragme qui joue un rôle mécanique majoritaire lors de l'inspiration. Le diaphragme est un muscle très fin en forme de dôme situé en dessous des côtes (voir figure (1.13)). C'est *un muscle respiratoire*. On en distingue deux autres : les muscles intercostaux et les muscles abdominaux. Lorsque le diaphragme est contracté, les muscles abdominaux s'activent, la cage thoracique s'allonge verticalement et le thorax s'étire horizontalement. Au repos, le diaphragme s'élève et s'abaisse sur environ 1 cm. A l'exercice ou en condition de ventilation forcée, ce chiffre peut atteindre les 10 cm [2].

Le mécanisme inspiratoire est dit *actif*. En effet, on assiste à une contraction du diaphragme, à un relâchement des muscles abdominaux et à une augmentation du volume thoracique permettant la dilatation des poumons (voir figure (1.13)). Tout ceci

engendre une diminution de la pression à l'intérieur des poumons qui va créer un flux d'air entrant au niveau de la trachée.

L'expiration a un fonctionnement différent : au repos, c'est un mécanisme essentiellement *passif*. Le retour à l'équilibre c'est-à-dire le retour à l'état initial s'effectue grâce à l'élasticité des tissus (voir figure (1.13)). A l'exercice ou en condition de ventilation forcée, l'expiration devient active. A l'élasticité des tissus vient alors s'ajouter d'une part l'intervention des muscles intercostaux qui agissent sur les côtes pour diminuer le volume de la cage thoracique et d'autre part l'intervention des muscles abdominaux qui agissent sur le diaphragme en le poussant vers le haut dans le but de faciliter davantage l'expiration [9].

1.2.2 Les volumes pulmonaires

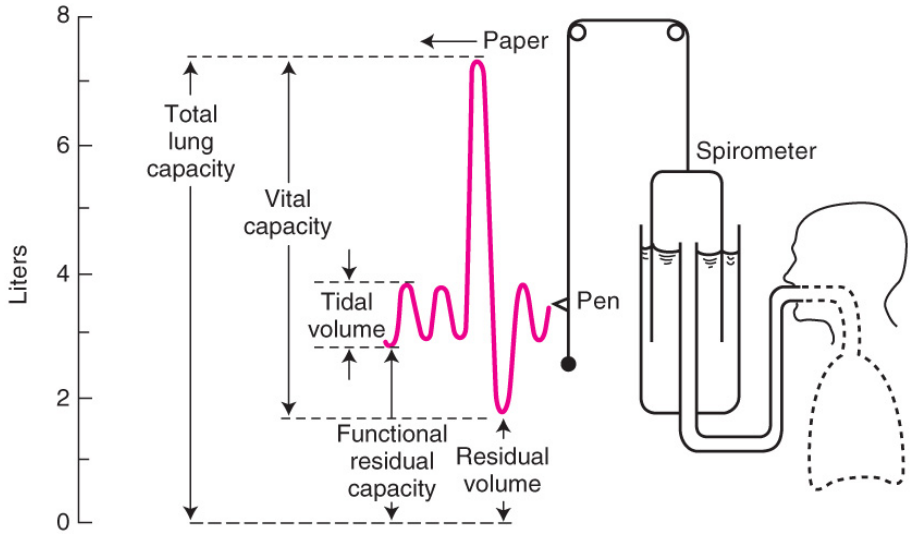


FIGURE 1.14 – *Schéma des volumes pulmonaires (d'après West, 2008 [2]).*

Le dilatation du poumon comme le volume pulmonaire dépendent essentiellement des conditions de ventilation. Il est bien évident que dans une inspiration forcée, le volume est plus élevé que suite à une inspiration normale. Parler du *volume de poumon* sans préciser les conditions de ventilation dans lesquelles on se place n'a donc pas de

sens. Pour simplifier cette description, différents volumes pulmonaires ont été introduits et sont couramment mesurés chez les patients. Ceux-ci sont résumés sur la figure (1.14).

En condition de ventilation calme, la quantité d'air entrée dans les poumons est appelée volume courant V_T. Lorsqu'on demande à un patient d'expirer très fortement à la suite d'une inspiration maximale, le volume enregistré est alors la capacité vitale CV. Le volume de gaz restant dans les poumons après une expiration forcée est appelé le volume résiduel VR et celui restant dans les poumons à la suite d'une expiration normale est appelé capacité résiduelle fonctionnelle CRF. La capacité pulmonaire totale CPT est la somme de la capacité vitale et du volume résiduel. La CV s'élève à environ 70% de la CPT [9].

La totalité de l'air entré dans les poumons au niveau de la trachée soit le volume courant V_T n'est pas complètement utilisée pour l'échange. En effet, seule une partie atteint les acini alors que l'autre ne dépasse pas la zone de conduction de l'arbre trachéo-bronchique. On appelle ce volume *l'espace mort anatomique* et on le note V_D (*dead space volume* en anglais). Au repos, pour une fréquence respiratoire f_R de 12 s^{-1}, le volume courant V_T est d'environ 590 ml et le volume espace mort V_D vaut environ 200 ml. A l'effort modéré, pour f_R égale à 30 s^{-1}, V_T vaut 2270 ml et V_D 550 ml [1]. A partir de ces données, on peut déterminer *la ventilation minute* $\dot{V}_E$ qui est la quantité d'air frais inhalé par minute et *la ventilation alvéolaire* $\dot{V}_A$ qui correspond à la quantité d'air frais inhalé par minute ayant atteint les acini et donc disponible pour l'échange. Le calcul de $\dot{V}_E$ et de $\dot{V}_A$ est donné par respectivement : $\dot{V}_E = V_T \times f_R$ et $\dot{V}_A = (V_T - V_D) \times f_R$. Au repos, $\dot{V}_E$ est donc de 7100 ml/min et $\dot{V}_A$ de 4600 ml/min et à l'exercice peu intense, $\dot{V}_E$ est de 68100 ml/min et $\dot{V}_A$ de 51700 ml/min. Le tableau (1.1) récapitule ces données.

La ventilation minute se mesure relativement facilement. En réalité, il s'agit de mesurer la quantité d'air expiré. Après séparation du gaz inspiré et du gaz expiré grâce à un système de valve, il est facile de collecter l'air expiré et d'en mesurer le volume.

	Repos	Effort
Volume courant V_T (ml)	590	2270
Volume mort V_D (ml)	200	550
Fréquence respiratoire f_R (s^{-1})	12	30
Ventilation minute $\dot{V}_E$ (ml/min)	7100	68100
Ventilation alvéolaire $\dot{V}_A$ (ml/min)	4600	51700

TABLE 1.1 – *Tableau récapitulatif rapportant les valeurs au repos et à l'effort du volume courant V_T, du volume mort V_D, de la fréquence respiratoire f_R, de la ventilation minute $\dot{V}_E$ et de la ventilation alvéolaire $\dot{V}_A$ (d'après Weibel, 1989 [1]).*

En revanche, la mesure de la ventilation alvéolaire $\dot{V}_A$ est un peu plus compliquée. Une technique consiste à mesurer le volume espace mort V_D et à en déduire la ventilation espace mort $\dot{V}_D = V_D \times f_R$. Or, étant donné que $V_T = V_D + V_A$ et que donc $\dot{V}_E = \dot{V}_D + \dot{V}_A$, on peut déterminer directement $\dot{V}_A$. On s'aperçoit ici qu'en augmentant le volume courant V_T ou la fréquence respiratoire f_R, on peut faire varier le volume alvéolaire V_A. Ceci est très utilisé dans le cadre d'expériences notamment certaines visant à mettre en évidence et à comprendre les hétérogénéités de la ventilation [10], [11]. L'inconvénient de cette méthode est que la mesure du volume d'espace mort V_D est elle aussi relativement compliquée et peut souvent engendrer des erreurs.

Données morphométriques du poumon et de l'acinus pulmonaire humain

Un poumon humain compte en moyenne 30 000 acini [7]. Chaque acinus comporte environ 10 000 alvéoles soit un total sur le poumon complet de 300 millions d'alvéoles. Ceci correspond donc à une surface alvéolaire très large d'environ 100 m^2. Des études expérimentales ont permis de déterminer des données morphométriques moyennes [12]. Celles-ci sont regroupées dans le tableau (1.2).

Capacité pulmonaire totale	6200 ml
Capacité vitale	4340 ml
Surface alvéolaire	130 m^2
Surface capillaire	115 m^2
Volume capillaire	194 ml
Volume acinaire moyen (100% CPT)	187 mm^3

TABLE 1.2 – *Données morphométriques moyennes pour un individu en bonne santé d'environ 70 kg et 1,75 m (d'après Weibel, 1989 [12]).*

1.3 La diffusion dans l'acinus pulmonaire

La diffusion stationnaire au sein de l'acinus pulmonaire a fait l'objet de nombreuses publications [13], [14], [15], [16], [17]. Ces études ont permis d'introduire différents concepts.

1.3.1 Le nombre de Péclet acinaire

Le nombre de Péclet acinaire permet d'évaluer la génération à laquelle intervient la transition convection-diffusion au sein de l'acinus. Il est défini comme le rapport entre la vitesse de convection et la vitesse de diffusion. Soit L la distance parcourue dans les voies aériennes, la vitesse de diffusion s'énonce : $U_{diff} = \dfrac{D}{L}$ où D est le coefficient de diffusion de l'oxygène dans l'air. La vitesse de convection est la vitesse de l'air locale $U(z)$, c'est-à-dire qu'elle dépend de la génération z du poumon que l'on considère. La longueur L peut s'écrire $L = l_{duct}.(z_{max} - z)$ où l_{duct} est la longueur moyenne d'une branche et z_{max} la génération maximale dans le poumon. Le nombre de Péclet acinaire P_a s'écrit donc :

$$P_a = \frac{U(z).(z_{max} - z).l_{duct}}{D} \tag{1.4}$$

Dans une image de régime stationnaire, la figure (1.15) représente la variation du nombre de Péclet dans les voies aériennes acinaires en fonction de la génération z au repos

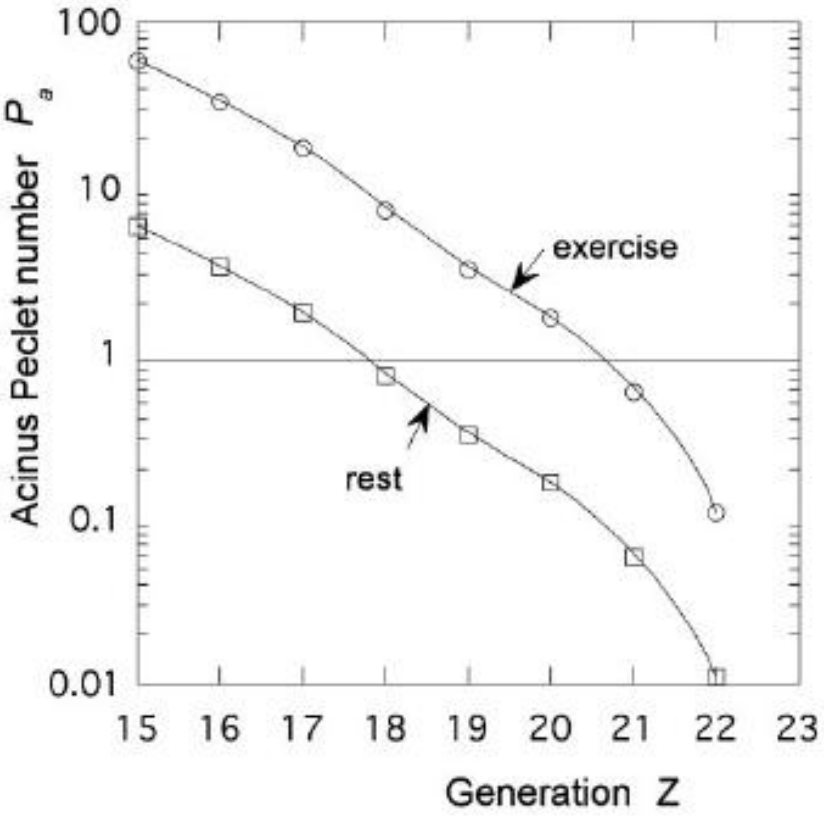


FIGURE 1.15 – *Variation du nombre de Péclet acinaire en fonction de la génération z au repos et à l'effort (d'après Sapoval, 2002 [13])*

et à l'effort. Nous verrons que cette représentation doit être modifiée pour décrire le mouvement de la transition convection-diffusion durant le cycle respiratoire.

Lorsque P_a>1, le mode de transport dominant est la convection. A l'inverse lorsque P_a<1, le transport est majoritairement diffusif. Enfin, lorsque P_a=1, la convection et la diffusion agissent dans les mêmes proportions. On parle de "transition convection-diffusion". L'emplacement de la transition dépend des conditions de ventilation, dans la mesure où P_a dépend linéairement de la vitesse de convection de l'air U significativement plus élevée à l'effort qu'au repos. Par conséquent,plus la vitesse de l'air est élevée, plus la transition convection-diffusion est profonde dans l'arborescence acinaire.

On définit des sous-structures acinaires appelées subacinus qui ont comme origine une branche où s'opère la transition convection-diffusion. Les subacini représentent donc les cellules de diffusion au sein de l'acinus. Selon la figure (1.15), au repos, la transition se fait entre la génération 17 et 18. Par conséquent, dans cette image de ventilation stationnaire, le subacinus constituant la cellule de diffusion est un huitième d'acinus. A l'effort, la transition avance dans l'acinus jusqu'à la génération 20-21 réduisant la taille de la cellule de diffusion à un soixante-quatrième d'acinus.

1.3.2 Le masquage diffusionnel

En 2002, Sapoval et al [13] ont mis en évidence l'influence dans l'acinus pulmonaire d'un phénomène baptisé *masquage diffusionnel*. Ce phénomène se traduit par une utilisation de la surface alvéolaire effective partielle en tant qu'échangeur au cours du cycle.

L'étude du problème de transport dans l'acinus en mode stationnaire a montré que le masquage dépendait de deux paramètres : l'un physico-chimique et l'autre morphologique. Le premier est appelé *longueur d'exploration* Λ. Elle a été d'abord introduite dans le cadre de systèmes électrochimiques [18], [19], [20], [21], [22]. Par la suite, la compréhension du transport laplacien au sein de ces systèmes a permis de développer une analogie avec d'autres phénomènes comme ici la diffusion stationnaire à travers la membrane alvéolaire [23], [13], [14], [15], [16]. La longueur d'exploration dans le cas du système acinaire est définie comme le rapport de deux coefficients de transport : d'une part le coefficient de diffusion de l'oxygène dans l'air D et d'autre part de la perméabilité membranaire W. Cette dernière notion sera détaillée dans le chapitre suivant.

$$\Lambda = \frac{D}{W} \tag{1.5}$$

Le second paramètre est une caractéristique géométrique de l'arbre acinaire. Il s'agit du

périmètre de la surface L_p. Celui-ci caractérise la taille du système. Plus exactement, il correspond à la longueur moyenne d'une coupe de la surface par un plan.

A surface d'échange donnée, si la longueur Λ est plus élevée que le périmètre L_p, la totalité de la surface est utilisée. A l'inverse, si $\Lambda < L_p$, en raison du masquage diffusionnel important, les zones les moins accessibles ne sont pas atteintes, la surface n'est alors que partiellement active.

Dans le cas du problème stationnaire, les unités d'échange chez l'homme se restreignent aux subacini. Pour un subacinus, le perimètre L_p vaut 30 cm. La longueur d'exploration est de 28 cm. Cet accord entre les deux paramètres suggère que le masquage diffusionnel ainsi que le dimensionnement de l'arbre acinaire jouent des rôles prépondérants dans le fonctionnement de la respiration. Ceci expliquerait pourquoi la nature a privilégié des poumons constitués de plusieurs petites sous-unités d'échange plutôt qu'un seul grand système.

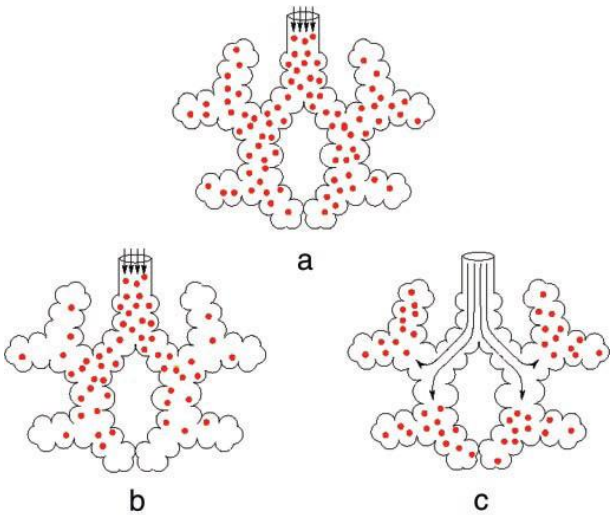


FIGURE 1.16 – *Schéma du masquage diffusionnel pour différentes conditions de ventilation : a) Diffusivité infinie, b) Diffusivité finie au repos, c) Diffusivité finie à l'effort (d'après Sapoval et al, 2002 [13])*

Ces travaux ont également permis de montrer que le masquage diffusionnel est sensiblement plus important au repos qu'à l'effort. La figure (1.16) schématise le mécanisme du masquage diffusionnel au repos en b) et à l'effort en c). Au repos, le masquage a pour conséquence un faible approvisionnement en oxygène des parties profondes de l'arbre acinaire. A l'effort, la vitesse de convection est plus élevée, si bien que la transition convection-diffusion s'opère plus profondément dans l'acinus, permettant ainsi aux parties distales d'être correctement approvisionnées en oxygène. Le masquage diffusionnel est alors plus faible.

Tous ces résultats correspondent à une description stationnaire c'est-à-dire à une situation où l'acinus a une morphologie constante dans le temps ainsi que la vitesse de l'air à l'entrée. C'est le plus souvent le cadre dans lequel sont décrits dans la littérature, les échanges d'oxygène avec le sang. Au contraire, dans cette thèse, nous étudions le rôle du cycle respiratoire où la géométrie de l'acinus « respire » et où donc la vitesse de l'air à l'entrée de l'acinus varie de façon cyclique. Nous verrons que ceci modifie très sensiblement la compréhension du fonctionnement de l'acinus. Par exemple, la transition convection-diffusion se déplace maintenant en fonction du cycle respiratoire. Certaines des notions décrites ci-dessus s'en trouvent sensiblement modifiées.

1.3.3 Le problème de l'adaptation diffusion-perfusion

L'organisation de la ventilation et de la perfusion

On appelle « perfusion » le processus physiologique par lequel est alimenté un organe par exemple un muscle en oxygène ou en nutriments via le sang. Ici, ce que nous appelons perfusion est l'alimentation en sang des capillaires pulmonaires.

Le système vasculaire pulmonaire, tout comme le système aérien pulmonaire, a une structure arborescente complexe. Les artères pulmonaires (qui transportent le sang pauvre en oxygène) suivent quasiment les voies aériennes pulmonaires alors que les veines pulmo-

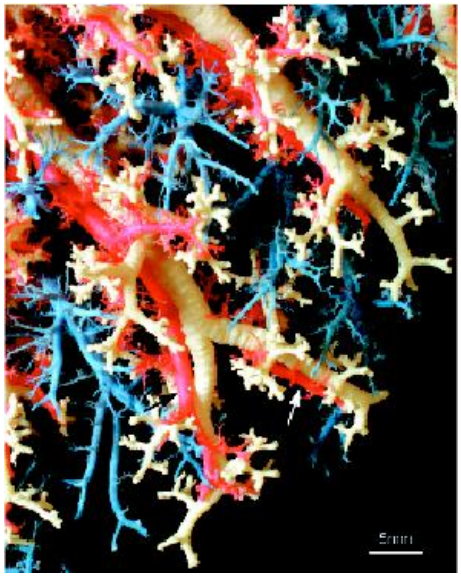


FIGURE 1.17 – *Moulage des voies aériennes pulmonaires et des vaisseaux sanguins montrant en rouge les artères pulmonaires, en jaune les voies aériennes et en bleu les veines pulmonaires (d'après Weibel, 1984 [1])*

naires suivent un chemin complètement indépendant [1]. La figure (1.17) représente un moulage des voies aériennes pulmonaires en jaune et des vaisseaux sanguins : les artères en rouge et les veines en bleu. Les vaisseaux sanguins sont indirectement reliés aux voies aériennes pulmonaires via les micro-vaisseaux que sont les capillaires pulmonaires. L'entrée et la sortie de chaque capillaire sont connectées respectivement à une artère et à une veine pulmonaire. Une artère alimente plusieurs capillaires eux-mêmes connectés en sortie à une même veine. La perfusion est donc décrite comme un système en parallèle, contrairement à la ventilation pulmonaire qui est en série. La figure (1.18) schématise ces différents systèmes. Les voies aériennes sont représentées par la structure à une seule entrée, les alvéoles étant symbolisés par les créneaux. Les gros vaisseaux « entrant » et « sortant » schématisent respectivement une artère et une veine pulmonaire et les petits vaisseaux en « contact » avec les voies aériennes sont les capillaires pulmonaires.

La figure (1.18) montre l'organisation morphologique de la ventilation-diffusion et de la perfusion. On voit que ventilation et diffusion sont en série alors que la perfusion est en

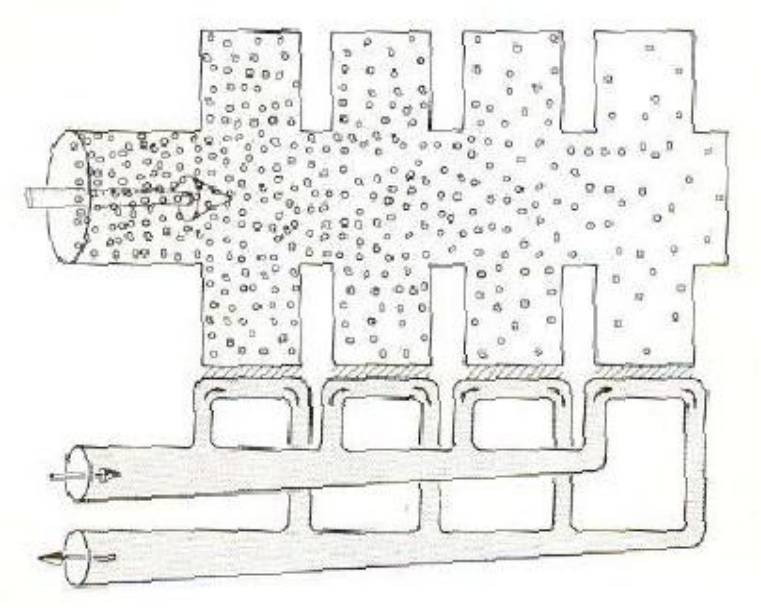


FIGURE 1.18 – *Perfusion en parallèle et ventilation-diffusion en série (d'après Weibel, 1984 [1])*

parallèle. Pour comprendre le fonctionnement d'un tel système, il faut au préalable avoir une idée de l'interaction entre la ventilation et la perfusion.

L'interaction possible entre la ventilation et la perfusion

Si l'un ou l'autre de ces mécanismes est défaillant, l'échange est difficile voire impossible. Deux situations peuvent apparaître : l'effet *shunt* qui est caractérisé par une zone mal ventilée et normalement perfusée (comme représenté à gauche sur l'image 1.19), et l'effet *espace mort* qui se caractérise par une zone mal perfusée et normalement ventilée (comme représenté à droite sur l'image (1.19).

L'effet shunt se manifeste généralement à cause d'un mauvais approvisionnement en oxygène au niveau de certains alvéoles dû par exemple à une diminution de la ventilation minute ou encore à l'obstruction des conduits ou des sacs alvéolaires. Le sang dans le capillaire qui circule au niveau de la zone shuntée n'est pas enrichi en oxygène et le dioxyde de carbone ne peut pas s'échapper. Ce sang va cependant se

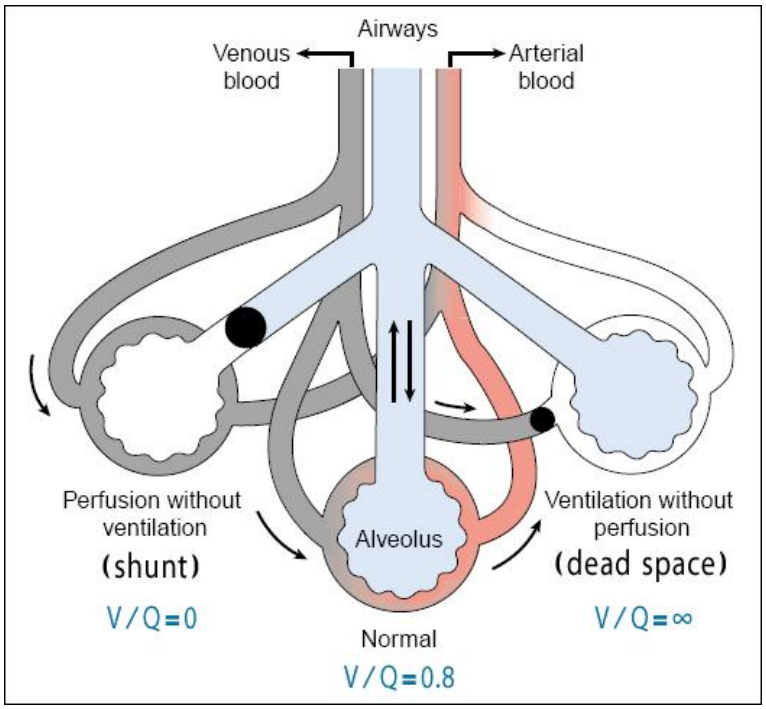


FIGURE 1.19 – *Représentation schématique du rôle possible de l'interaction ventilation-perfusion : au milieu, la situation dite "normale", à droite l'effet espace mort et à gauche l'effet shunt (www.hakeem-sy.com/main/node/26096)*

mélanger au sang oxygéné provenant d'autres capillaires pulmonaires couvrant des régions saines, créant une diminution de la pression artérielle P_{a,O_2}. Un moyen de résorber cet effet est d'augmenter la ventilation minute par exemple en effectuant un exercice. On l'appelle « effet shunt » car il a le même effet que ce qui est appelé communément dans le langage médical le « shunt vrai » même si ce n'en est pas un. En effet, ce dernier correspond au passage direct du sang veineux provenant des artères pulmonaires dans les veines sans contact avec la zone d'échange alvéolo-capillaire.

L'effet espace mort est principalement dû à l'obstruction de quelques capillaires pulmonaires. Le volume sanguin qui devrait se trouver dans ces capillaires bouchés est redistribué dans les capillaires ouverts, créant une augmentation du débit sanguin. Dans ces conditions, l'oxygénation du sang est incomplète et l'oxygène arrivé jusqu'à la zone

alvéolaire mal perfusée n'est jamais utilisé pour l'échange. On l'appelle « effet espace mort » car il reproduit l'effet de l'espace mort anatomique. Celui-ci correspond à un volume qui reste dans la zone de conduction et qui donc ne contribue pas à l'échange alvéolo-capillaire.

La mauvaise adaptation entre ventilation et perfusion peut être également due à des hétérogénéités spatiales. Il est bien connu qu'il existe des hétérogénéités de la ventilation et de la perfusion (voir image (1.20)) [24], [10]. Plusieurs facteurs en sont responsables. Il a notamment été montré que les effets de la gravité et la structure anatomique des vaisseaux ont une influence relativement importante. En effet, pendant de nombreuses années, l'influence gravitationnelle a été considérée comme la cause principale de ces hétérogénéités [25], les inégalités spatiales de la ventilation et de la perfusion étant expliquées par la présence d'un gradient de pression pleurale (pour la ventilation) et d'une différence de pression hydrostatique (pour la perfusion). Plus récemment cependant, des études ont suggéré que ces effets pouvaient être minimes comparés à l'influence de la géométrie des voies aériennes et des vaisseaux [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32]. Ces observations restent encore très controversées [33] et c'est pourquoi cette question mobilise aujourd'hui encore une importante communauté.

En 2000, Altemeier et al ont démontré une forte corrélation spatiale entre la perfusion et la ventilation. En particulier, ils ont observé que les zones à ventilation élevée sont souvent accompagnées de zones à perfusion élevée [24]. L'image (1.20) laisse apparaître très clairement cette corrélation mais aussi le fait que l'étalement spatial sur une zone de forte ventilation et de forte perfusion n'est pas le même, suggérant peut-être la présence des effets décrits précédemment : effet shunt ou effet espace mort physiologique (voir image (1.20)).

Enfin, un dernier facteur vient jouer sur la répartition de la perfusion au sein du poumon : le recrutement capillaire (en anglais *capillary recruitment*). Au repos, certains

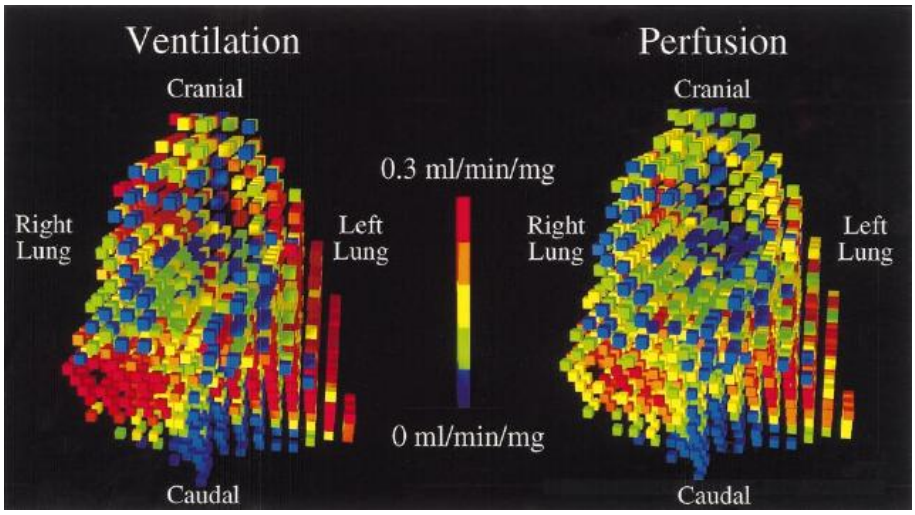


FIGURE 1.20 – *Répartition spatiale de la ventilation (à gauche) et de la perfusion (à droite). On remarque que les régions qui présentent une forte ventilation présentent également une forte perfusion et vice-versa (d'après Altemeier et al, 2000 [24])*

capillaires pulmonaires ne seraient pas ouverts et d'autres ne le seraient que partiellement autorisant le passage du plasma mais pas celui des globules rouges [34], [35], [36]. A l'effort, avec l'augmentation du débit cardiaque, les capillaires non ou mal perfusés au repos ont tendance à s'ouvrir [37], [9]. Presson et al [38] ont déterminé les longueurs de capillaires recrutés chez le chien au repos et à l'effort : la valeur au repos est de 205 μm et celle à l'exercice est de 403 μm. Cela sous-entend donc que seulement la moitié du volume capillaire utilisé à l'effort, l'est au repos.

Au cours de cette thèse, nous nous sommes tout particulièrement intéressés à ce dernier point qui, en quelque sorte, traduit l'existence d'une surface d'échange morte. Nous verrons que la résolution en dynamique du problème de diffusion-perfusion montre que ce recrutement des capillaires est toujours très présent au repos et qu'il est même nécessaire pour le bon fonctionnement de l'acinus.

Conclusion

Les voies aériennes pulmonaires ont une structure arborescente complexe. Celles-ci peuvent conceptuellement se diviser en deux sous-arbres : l'arbre trachéobronchique chargé de l'acheminement et du conditionnement de l'air frais jusqu'au système d'échange pulmonaire et l'acinus qui constitue le second sous-arbre. Au sein de ces petites structures arborescentes que constituent les acini, s'opèrent les échanges gazeux par l'intermédiaire des alvéoles pulmonaires. Ces alvéoles sont séparés des capillaires pulmonaires par une paroi très fine, la barrière alvéolo-capillaire. D'autre part, la description des mécanismes de la ventilation au repos a mis en évidence l'action des muscles respiratoires lors de l'inspiration et leur passivité à l'expiration. A l'effort et en expiration forcée, l'expiration devient active également. Ensuite, nous avons donné une définition des différents volumes pulmonaires. En particulier, nous avons introduit les concepts de capacité vitale CV, de volume courant V_T ou encore de capacité pulmonaire totale CPT. Enfin, nous avons introduit certains concepts mis en évidence par l'étude du transport des gaz dans l'acinus en mode stationnaire. Le travail que nous proposons dans cette thèse prend en compte la dynamique du système.

Bibliographie

[1] E.R. Weibel. *Pathway for oxygen : Structure and Function in The Mammalian Respiratory System.* Harvard University Press, Cambridge, Massachussets and London, England, 1984.

[2] J.B. West. *Respiratory Physiology : The essentials.* Lippincott Williams and Wilkins, eighth edition, 2008.

[3] E.R. Weibel. *Morphometry of the Human Lung.* Springer-Verlag and Academic Press, Heidelberg-New-York, 1963.

[4] W.R. Hess. *Das Prinzip des Kleinsten Kraftverbrauches im Dienste hemodynamisher Forschung Archiv für Anotomie und Physiologie.* Physiologische Abteilung, 1914.

[5] C.D. Murray. The physiological principle of minimum work. I. the vascular system and the cost of blood volume. *PNAS*, 12 :207–214, 1926.

[6] B. Mauroy, M. Filoche, J.S. Andrade, and B. Sapoval. Interplay between geometry and flow distribution in an airway tree. *Physical Review Letters*, 90 :148101, 2003.

[7] B. Haefeli-Bleuer and E.R. Weibel. Morphometry of the Human Pulmonary Acinus. *The Anatomical Record*, 220(4) :401–414, 1988.

[8] E.R. Weibel, W.J. Federspiel, et al. Morphometric model for pulmonary diffusing capacity. I : Membrane diffusing capacity. *Respiration Physiology*, 93 :125–149, 1993.

[9] Per-Olof Astrand. *Précis de physiologie de l'exercice musculaire.* Masson, 1994.

[10] L. Porra et al. Effect of tidal volume on distribution of ventilation assessed by synchrotron radiation ct in rabbit. *Journal of Applied Physiology*, 96 :1899–1908, January 2004.

[11] S. Bayat, L. Porra, H. Suhonen, P. Suortti, and A.R.A. Sovijärvi. Paradoxical conducting airway responses and heterogeneous regional ventilation after histamine inhalation in rabbit studied by synchrotron radiation CT. *Journal of Applied Physiology*, 106 :1949–1958, 2009.

[12] E.R. Weibel. Lung morphometry and models in respiratory physiology. In *Respiratory Physiology. An analytical approach.* Chang and Paiva Ed.s, New-York : Marcel dekker, 1989.

[13] B. Sapoval, M. Filoche, and E.R. Weibel. Smaller is better—but not too small : A physical scale for the design of the mammalian pulmonary acinus. *PNAS*, 99(16) :10411–10416, August 2002.

[14] M. Felici, M. Filoche, and B. Sapoval. Diffusional screening in the human pulmonary acinus. *Journal of Applied Physiology*, 94 :2010–2016, 2003.

[15] M. Felici, M. Filoche, and B. Sapoval. Renormalized random walk study of the efficiency of the mammalian pulmonary acinus. *Physical Review Letters*, 92 :068101, 2004.

[16] M. Felici, M. Filoche, C. Straus, T. Similowski, and B. Sapoval. Diffusional Screening in Real 3D Human Acini - a Theoretical Study. *Respiration Physiology and Neurobiology*, 145 :279–293, 2005.

[17] D. Grebenkov, M. Filoche, B. Sapoval, and M. Felici. Diffusion-Reaction in Branched Structures : Theory and Application to the Lung Acinus. *Physical Review Letters*, 94(5) :050602, February 2005.

[18] B. Sapoval. Transfer to and across irregular membranes modelled by fractal geometry. In *Fractals in medicine and biology*, pages 241–249. T.F. Nonnenmacher, G.A. Losa, E.R. Weibel, Bale, 1994.

[19] B. Sapoval. General formulation of laplacian transfer across irregular surfaces. *Physical Review Letters*, 73(24) :3314–3316, 1994.

[20] M. Rosso, Y. Huttel, E. Chassaing, B. Sapoval, and R. Gutfraind. Visualization of the active zone of an irregular electrode by optical absorption. *J. Electrochem.Soc.*, 144 :1713–1717, 1997.

[21] M. Filoche and B. Sapoval. Transfer across random versus deterministic fractal interfaces. *Physical Review Letters*, 84 :5776–5779, 2000.

[22] D. Grebenkov, M. Filoche, and B. Sapoval. Mathematical basis for a general theory of laplacian transport towards irregular interfaces. *Physical Review E*, 73 :021103, 2006.

[23] B. Sapoval, M. Filoche, and E.R. Weibel. Branched structures, acinus morphology and optimal design of mammalian lungs. In *Branching in nature*, pages 225–242. V. Fleury, J-F Gouyet and M. Leonetti (EDP Sciences/Springer-Verlag), 2001.

[24] W.A. Altemeier, S. McKinney, and R.W. Glenny. Fractal nature of regional ventilation distribution. *Journal of Applied Physiology*, 88 :1551–1557, 2000.

[25] I. Frerichs et al. Gravity effects on regional lung ventilation determined by functional EIT during parabolic flights. *Journal of Applied Physiology*, 91 :39–50, 2001.

[26] R.W. Glenny, L. Polissar, and H.T. Robertson. Relative contribution of gravity to pulmonary perfusion heterogeneity. *Journal of Applied Physiology*, 71 :2449–2452, 1991.

[27] H.J. Guy, G.K. Prisk, A.R. Elliot, R.A.III Deutschman, and J.B. West. Inhomogeneity of pulmonary ventilation during sustained microgravity as detremined by singl-breath washouts. *Journal of Applied Physiology*, 76 :1719–1729, 1994.

[28] G.K. Prisk, H.J. Guy, A.R. Elliot, M. Paiva, and J.B. West. Ventilatory inhomogeneity determined from multiple-breath washouts during sustained microgravity on Spacelab SLS-1. *Journal of Applied Physiology*, 78 :597–607, 1995.

[29] R.W. Glenny, S. Bernard, H.T. Robertson, and M.P. Hlastala. Gravity is an important but secondary determinant of regional pulmonary blood flow in upright primates. *Journal of Applied Physiology*, 86 :623–632, 1999.

[30] G. Musch et al. Topographical distribution of pulmonary perfusion and ventilation, assessed by PET in supine and prone humans. *Journal of Applied Physiology*, 93 :1841–1851, July 2002.

[31] K.S. Burrowes and M.H. Tawhai. Computational predictions of pulmonary blood flow gradients : Gravity versus structure. *Respiration Physiology and Neurobiology*, 154 :515–523, November 2005.

[32] I. Galvin, G.B. Drummond, and M. Nirmalan. Distribution of blood flow and ventilation in the lung : gravity is not the only factor. *British Journal of Anaesthesia*, pages 1–9, January 2007.

[33] R.W. Glenny, J.M.B. Hughes, and J.B. West. Point : couterpoint gravity is/is not the major factor determining the distribution of blood flow in the human lung. *Journal of Applied Physiology*, 104 :1531–1533, 2008.

[34] J.B. Glazier, J.M.B. Hughes, J.E. Maloney, and J.B. West. Measurements of capillary dimensions and blood volume in rapidly frozen lungs. *Journal of Applied Physiology*, 26 :65–76, 1969.

[35] D.A. Warrell, J.W. Evans, R.O. Clarke, G.P. Kingaby, and J.B. West. Pattern of filing in the pulmonary capillary bed. *Journal of Applied Physiology*, 32 :346–356, 1972.

[36] C.C.W. Hsia. Recruitment of lung diffusing capacity : Update of concept and application. *Chest*, 122 :1774–1783, 2002.

[37] Jr W.W. Wagner, L.P. Latham, W.L. Hanson, S.E. Hofmeister, and R.L. Capen. Vertical gradient of pulonary capillary transit times. *Journal of Applied Physiology*, 61 :1270–1274, 1986.

[38] R.G. Presson et al. Distribution of pulmonary capillary transit times. *Journal of Applied Physiology*, 79(2) :382–388, 1995.

Chapitre 2

Le modèle : la physique du transport des gaz

L'acinus pulmonaire est l'unité d'échange où s'effectue le transfert des gaz entre l'air et le sang. A l'intérieur des voies aériennes de l'acinus, l'oxygène et le gaz carbonique se déplacent suivant deux modes de transport qui opèrent simultanément : la convection et la diffusion. En physiologie pulmonaire, la performance de l'acinus en tant qu'échangeur s'évalue grâce à un facteur appelé *capacité diffusive pulmonaire* $D_{L_{O_2}}$ qui lie le flux d'oxygène absorbé et la différence entre les pressions partielles en oxygène de part et d'autre de la paroi alvéolaire. Or, plusieurs mécanismes interviennent successivement dans le transfert de l'oxygène depuis l'air alvéolaire vers le sang : d'abord le passage au travers de la paroi alvéolaire qui consiste essentiellement en une diffusion passive, puis la capture par l'hémoglobine.

Au cours de ce chapitre, nous allons décrire le modèle physique que nous avons retenu pour le transfert des gaz au sein de l'acinus. Dans un premier temps, nous présenterons la géométrie modèle de l'acinus. Nous détaillerons les effets de la dilatation pulmonaire sur cette géométrie pour aboutir à un modèle 4D (3D et temps) des voies aériennes. Dans un deuxième

temps, nous présenterons un à un les mécanismes mis en jeu pour l'échange gazeux : le transfert diffusive à travers la membrane alvéolaire et la capture par l'hémoglobine. Puis, à partir de ces mécanismes nous serons en mesure de comprendre de quelle manière est déterminé la capacité diffusive pulmonaire D_{LO_2}. En particulier, nous l'introduirons par le biais d'une formulation empirique très utilisée en médécine. Enfin, nous expliciterons l'équation qui régit le transport au sein de l'acinus pulmonaire. Cette équation se déduit de la loi de conservation de la masse. Elle nécessite la détermination de la vitesse de convection et du terme d'échange. En annexe, nous présenterons les méthodes numériques utilisées pour résoudre l'équation de transport.

2.1 L'acinus pulmonaire et son fonctionnement

2.1.1 Le cycle de ventilation

La ventilation pulmonaire se définit comme l'échange d'air entre l'atmosphère et les alvéoles pulmonaires. Chaque cycle de ventilation se décompose en deux phases successives : d'abord l'inspiration qui est le déplacement d'air depuis l'extérieur jusqu'aux alvéoles puis l'expiration qui est le déplacement du gaz dans le sens inverse. La période du cycle est variable en fonction des conditions de respiration. Au repos, la période totale est de 5 s et à l'effort modéré, elle est de 2 s (voir figure (2.1)). De plus, au repos, la durée de l'inspiration est plus courte que celle de l'expiration (de l'ordre de 2s à l'inspiration et 3s à l'expiration). A l'effort, la durée de l'inspiration et de l'expiration sont quasi identiques (1s à l'inspiration et à l'expiration).

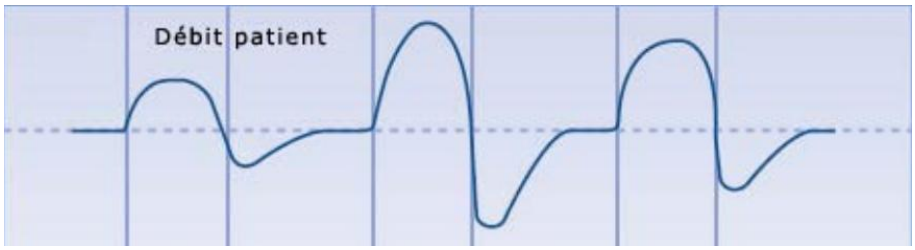
En première approximation, nous avons considéré un cycle de ventilation complétement symétrique en l'approchant à une fonction sinusoïdale (figure (2.1)). Par conséquent, la durée de l'inspiration et de l'expiration sont identiques. Des résultats préliminaires sur un cycle quasi-réel n'ont pas montré de différences significatives de comportement par rapport à celui observé dans le cas du cycle sinusoïdal. C'est pourquoi nous avons conservé cette approximation.

2.1.2 La dilatation dans l'acinus pulmonaire

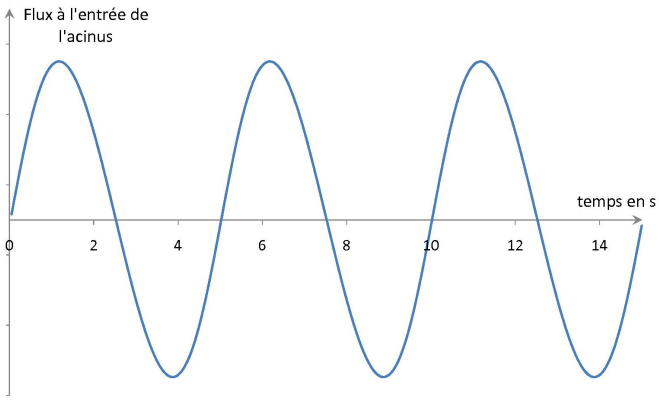
Le modèle de dilatation que nous proposons ici est une approximation du mouvement réel, considérant une variation volumique isotrope. On introduit donc un facteur d'homothétie linéique k appelé facteur de dilatation acinaire qui décrit la variation temporelle des caractéristiques géométriques des branches de la manière suivante :

$$l(t) = k(t).l(0),\ S(t) = k(t)^2.S(0),\ V(t) = k(t)^3.V(0)$$

A partir de l'allure du débit ventilatoire, il est assez simple d'en déduire celle du



(a) Exemple de débit ventilatoire mesuré au repos (d'après biflex.respironics.fr/)



(b) Approximation de notre modèle du débit ventilatoire

FIGURE 2.1 – *Représentation du cycle de ventilation au repos*

facteur de dilatation k. Il s'écrit donc :

$$k(t) = \left[1 + A\left(\frac{1-\cos(\omega t)}{2}\right)\right]^{1/3} \tag{2.1}$$

A étant l'amplitude maximale de la dilatation volumique et ω la fréquence respiratoire ($\omega = \frac{2\pi}{T}$). Cette équation décrit le fait que l'acinus atteint sa dilatation maximale à la fin de l'inspiration et revient à son volume initial à la fin de l'expiration. On peut déterminer la valeur de A au repos et à l'effort à partir de la ventilation minute $\dot{V}_E$, qui détermine la quantité d'air sortant par minute. Pour cela, nous avons considéré une capacité vitale (CV de l'ordre de 70% de la capacité pulmonaire totale ou CPT [1]) soit 4340 ml pour une capacité pulmonaire totale de 6200 ml [2].

Au repos, la ventilation minute vaut $\dot{V}_E$=7100 ml/min [3]. Ainsi, pour une période de cycle de 5 s, on aura un volume maximal $V_{max} = 592$ ml. Dans ces conditions, sachant qu'au repos le volume atteint son maximum pour V_{tot} égal à 60% de CPT, l'amplitude maximale $A_{\text{tot,repos}}$ par rapport à V_{tot} s'écrit :

$$A_{\text{tot,repos}} = \frac{V_{max}}{V_{tot}} = 0,16 \tag{2.2}$$

A partir de $A_{\text{tot,repos}}$, on détermine la valeur de l'amplitude maximale des gonflements par rapport au volume initial $A_{\text{in,repos}}$ par la relation suivante :

$$A_{\text{in,repos}} = \frac{A_{\text{tot,repos}}}{1 - A_{\text{tot,repos}}} = 0,2 \tag{2.3}$$

Par conséquent, l'amplitude du gonflement par rapport au volume initial au repos $A_{\text{in,repos}}$ est de 0,2.

A l'effort, la ventilation minute est plus élevée avec des valeurs très variables allant de $\dot{V}_E$=40 L/min jusqu'à plus de $\dot{V}_E$=200 L/min pour les athlètes très entraînés [4]. Pour l'exercice, nous nous placerons en conditions d'effort moyen pour lequel $\dot{V}_E$=68,1 L/min

et une période de cycle de 2 s [3]. Pour un exercice d'une telle intensité, le volume atteint au maximum V_{tot} égal à 80% de CPT et le volume maximal effectif est de $V_{max} = 2270$ ml. La valeur correspondante de l'amplitude par rapport à V_{tot} s'écrit alors :

$$A_{\text{tot,effort}} = \frac{V_{max}}{V_{tot}} = 0,5 \tag{2.4}$$

Comme pour le repos, on détermine à l'exercice la valeur de l'amplitude maximale par rapport au volume initial $A_{\text{in,effort}}$ à partir de la valeur de $A_{\text{tot,effort}}$:

$$A_{\text{in,effort}} = \frac{A_{\text{tot,effort}}}{1 - A_{\text{tot,effort}}} = 1 \tag{2.5}$$

L'amplitude par rapport au volume initial $A_{\text{in,effort}}$ à l'exercice est donc de 1.

En 2001, Bachofen et al ont montré que l'amplitude de variation au cours du cycle de la surface alvéolaire est nettement plus faible que celle du volume total (avec alvéoles) [5]. Les auteurs ont mesuré chez le lapin, une variation de la surface alvéolaire de l'ordre de 30% pour une variation volumique de 40% CPT à 80% CPT (soit une variation de 100%). De plus, ils ont montré que la tension de surface présente elle aussi une très faible dépendance en temps, suggérant que le diamètre des alvéoles ne varie que très peu au cours du cycle de ventilation. C'est pourquoi nous avons considéré dans notre modèle que la surface alvéolaire et le diamètre des alvéoles restent invariants au cours du temps. Dans ces conditions, le facteur de dilatation k tel que nous l'avons décrit ne s'applique qu'aux paramètres géométriques se rapportant au volume extérieur de l'acinus. Etant donnée l'approximation sur le diamètre des alvéoles, il est assez simple de déduire de la variation du diamètre extérieur celle du diamètre intérieur (voir section 2.3.1).

2.1.3 Les géométries acinaires étudiées

La géométrie réelle des bifurcations acinaires est asymétrique, cette asymétrie étant due d'une part à la variabilité des caractéristiques géométriques propres des branches et d'autre part à la variation de la profondeur des différentes arborescences. Cependant,

un grand nombre des propriétés de transport peuvent se comprendre et se calculer dans des géométries simplifiées. C'est pourquoi nous avons étudié trois grandes classes de géométrie : l'une symétrique uniforme, pour laquelle toutes les branches ont les mêmes caractéristiques géométriques et toutes les terminaisons sont à la même génération, une autre symétrique non uniforme, pour laquelle toutes les branches d'une même génération ont la même géométrie et toutes les terminaisons atteignent toujours la même génération et une dernière, asymétrique plus proche de l'anatomie pulmonaire.

Géométrie symétrique moyenne

Pour mettre en place puis tester le modèle, nous sommes donc partis d'une géométrie modèle simplifiée de l'arbre acinaire. Cette géométrie suppose que toutes les branches ont les mêmes caractéristiques géométriques soit les mêmes diamètres et les mêmes longueurs. Nous pouvons nous permettre de faire cette approximation puisqu'il a été récemment montré qu'en condition de diffusion stationnaire, l'utilisation d'un arbre symétrique uniforme permet d'obtenir des résultats relativement proches de ceux d'un arbre asymétrique réel [6]. Nous verifierons que cette approximation reste acceptable en dynamique.

Nous avons étudié six acini symétriques de référence pour lesquels les volumes sont tirés des données d'Haefeli-Bleuer et Weibel [7]. Ces acini peuvent contenir entre 7 et 9 générations soit 7 à 9 niveaux de bifurcations. A chacun des acini sont associés les caractéristiques géométriques propres des branches : le diamètre avec alvéoles d_{out}, le diamètre sans alvéoles d_{in} et la longueur l de branche définis précédemment (voir figure (1.6)).

Les volumes étudiés ont été énumérés au premier paragraphe. Le tableau (2.1) regroupe les données géométriques de chaque acinus symétrique uniforme.
Ces caractéristiques géométriques correspondent à un état de gonflement maximal du poumon. On voit donc qu'il existe une grande variabilité de la géométrie acinaire, le

Nombre de génération z	V_{out}	l	d_{out}	d_{in}
z=7	88 mm^3	0,90 mm	0,70 mm	0,26
z=8	128 mm^3	0,69 mm	0,68 mm	0,24
z=8	161 mm^3	0,82 mm	0,70 mm	0,26
z=8	**187 mm^3**	**0,85 mm**	**0,74 mm**	**0,30**
z=8	237 mm^3	1,08 mm	0,74 mm	0,30
z=9	306 mm^3	0,78 mm	0,70 mm	0,26

TABLE 2.1 – *Caractéristiques géométriques des six acini modèles étudiés*

rapport entre le plus petit et le plus grand acinus étant presque d'un facteur 4. Ceci nous permettra ultérieurement d'étudier l'influence du volume sur le transport ou l'échange gazeux.

Géométrie symétrique non uniforme

La géométrie symétrique non uniforme considère que toutes les branches d'une même génération ont les mêmes caractéristiques géométriques, chacunes d'elles étant issues des données d'Haefeli-Bleuer et Weibel [7]. Cependant d'une génération sur l'autre, les branches peuvent avoir des caractéristiques différentes. La géométrie prend en compte le fait que sur les deux premières générations (soit génération 0, 1 et 2), les alvéoles ne recouvrent que partiellement les conduits acinaires. Cette distribution hétérogène des alvéoles sur la paroi du conduit est caractérisée par un diamètre intérieur plus élevé sur les deux premières générations (de l'ordre de 0,5 mm) que sur les autres (de l'ordre de 0,3 mm). Le volume étudié est le volume moyen de 187 mm^3 pour un acinus à 8 générations. Les diamètres et les longueurs des branches pour chaque génération sont reportés dans le tableau (2.2). Précisons qu'au niveau des sacs alvéolaires (sur la dernière génération), la longueur donnée comprend les alvéoles.

Génération	Longueur (mm)	Diamètre intérieur (mm)	Diamètre extérieur (mm)
0	0,8	0,498	0,736
1	1,330	0,497	0,694
2	1,118	0,492	0,686
3	0,930	0,397	0,700
4	0,832	0,382	0,711
5	0,671	0,356	0,684
6	0,692	0,335	0,694
7	0,716	0,311	0,708
8	1,167	0,258	0,701

TABLE 2.2 – *Caractéristiques géométriques des six acini modèles étudiés (d'après Haefeli-Bleuer et Weibel, 1984 [7])*

Géométrie asymétrique réaliste

La géométrie réelle des acini est évidemment plus complexe. Leur topologie est celle d'un arbre asymétrique à profondeur non uniforme. Afin d'évaluer l'impact de cette non uniformité, nous avons élaboré un modèle permettant de décrire des structures plus proches de l'anatomie pulmonaire. Pour les géométries retenues, toutes les terminaisons ne se situent donc pas nécessairement à la dernière génération et chaque branche possède ses caractéristiques géométriques propres d_{out}, d_{in} et l. Pour construire de manière systématique ce type de géométrie irrégulière, nous introduisons deux paramètres de description : l'un, σ, caractérise la variabilité des tailles de branche (l'écart-type de la distribution des tailles) tandis que l'autre, p, caractérise la probabilité d'interrompre une arborescence à chaque bifurcation de l'arbre acinaire. La figure (2.2) montre une représentation schématique de la topologie d'un acinus complet réel et les figures (2.3) et (2.4) montrent des représentations d'acini respectivement symétrique et asymétrique construits numériquement. Ces deux derniers acini ont exactement le même volume.

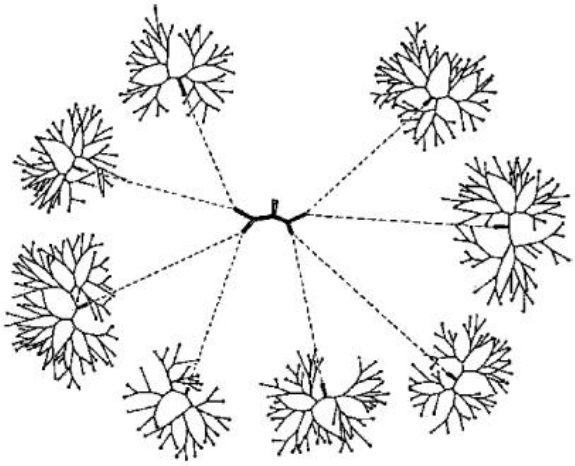


FIGURE 2.2 – *Représentation schématisée de la topologie d'un acinus pulmonaire réel (d'après Haefeli-Bleuer et Weibel, 1984 [7])*

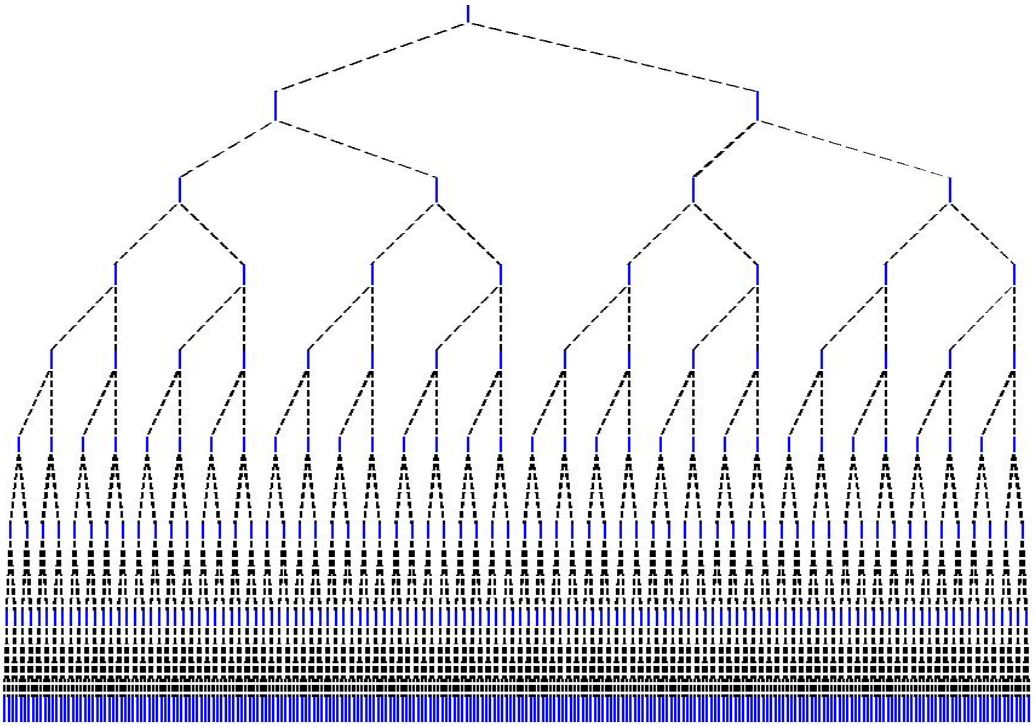


FIGURE 2.3 – *Représentation d'une portion d'acinus à géométrie régulière à 8 générations construit numériquement*

A chaque génération correspond une valeur moyenne pour les longueurs et les diamètres,

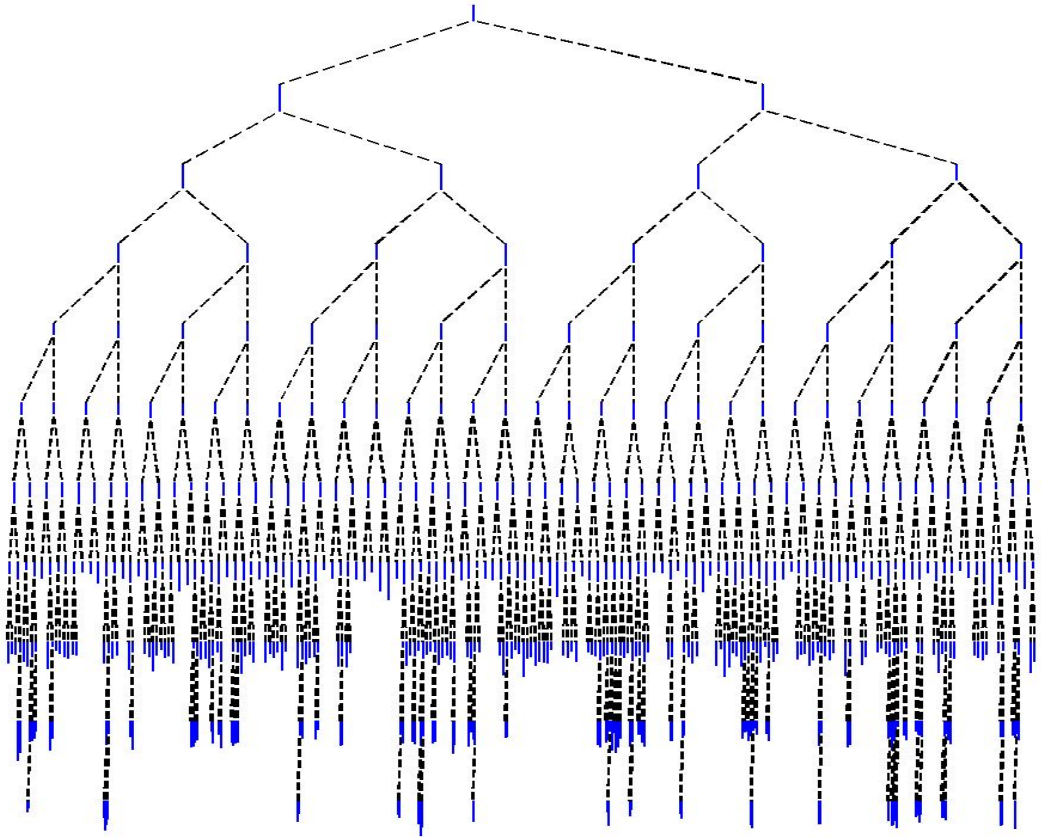


FIGURE 2.4 – *Représentation d'une portion d'acinus à géométrie irrégulière à 10 générations construit numériquement*

issues des données d'Haefeli-Bleuer et Weibel [7]. Nous donnerons une description détaillée du fonctionnement des paramètres σ et p dans le chapitre 3. L'étude du modèle sur cette géométrie plus complexe et surtout plus réaliste nous permettra alors d'évaluer l'influence de l'asymétrie géométrique de l'acinus sur le transport et sur l'échange gazeux, ainsi que la robustesse de la performance ventilatoire de l'acinus en fonction de sa géométrie.

2.2 Le transfert de l'oxygène des alvéoles jusqu'à l'hémoglobine

Le transfert de l'oxygène depuis l'air alvéolaire vers le sang peut se décomposer en deux étapes successives : tout d'abord le transfert de l'oxygène à travers la membrane alvéolaire qui consiste essentiellement en une diffusion passive, puis la capture par l'hémoglobine de l'oxygène destiné à être redistribué vers les muscles. Le paragraphe qui suit décrit et détaille chacun de ces mécanismes. Nous présenterons par ailleurs l'interprétation classique du transfert de l'oxygène au travers d'un paramètre appelé *capacité diffusive pulmonaire* $D_{L_{O_2}}$ qui synthétise la capacité du poumon à transporter et transférer l'oxygène vers le sang via les mécanismes énumérés précédemment.

2.2.1 Le transfert gazeux à travers la membrane alvéolaire

La condition d'absorption à travers la membrane alvéolaire se déduit d'une loi de conservation des flux. Il faut donc au préalable définir les flux qui interviennent dans ce phénomène. Le premier est celui dû au transport de l'oxygène de la source de diffusion à la paroi membranaire tandis que le second est le flux transportant l'oxygène depuis la paroi membranaire jusqu'au plasma sanguin. Pour cela, nous allons nous placer en condition de flux stationnaire.

La diffusion dans l'air alvéolaire jusqu'à la paroi membranaire

En mode stationnaire, nous pouvons considérer que le transport de l'oxygène dans l'air alvéolaire à proximité de la paroi membranaire est purement diffusif. La densité de courant de diffusion $\vec{J}$ dans le volume est donné par la *loi de Fick* :

$$\vec{J} = -D.\vec{\nabla}C_{alv} \tag{2.6}$$

C_{alv} étant la concentration en oxygène (exprimée par exemple en mol/m^3) et D le coefficient de diffusion de l'oxygène dans l'air. Le flux d'oxygène à travers un élément de

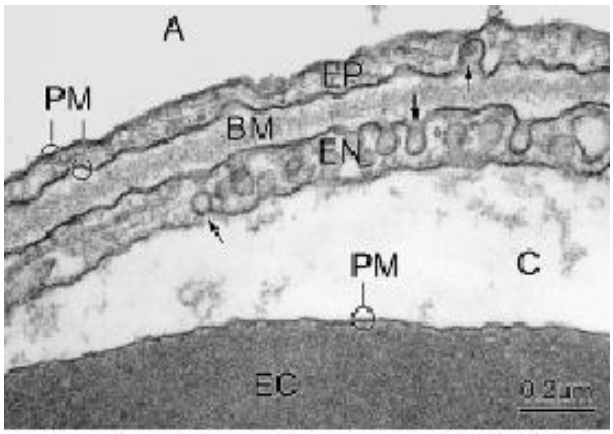


FIGURE 2.5 – *Membrane alvéolocapillaire séparant d'un côté les alvéoles pulmonaires (A) et de l'autre les capillaires sanguins (C). Elle est constituée de l'epithélium alvéolaire (EP) séparé de l'endothélium alvéolaire (EN) par une fine couche membranaire (BM). Les globules rouges ou erythrocytes sont représentés en (EC) (d'après Weibel, 1984 [3])*

surface dS s'écrit :

$$d\phi = J_{alv}.dS = -D.\frac{\partial C_{alv}}{\partial n}.dS \tag{2.7}$$

Ce flux s'exprime en mol/s.

Diffusion dans la membrane alvéolo-capillaire jusqu'au plasma sanguin

Du point de vue du transport de l'oxygène, la membrane alvéolaire peut être essentiellement vue comme une membrane constituée d'eau, opposant ainsi une résistance au passage des molécules qui la traverse par diffusion. La densité de courant J_{liq} qui décrit le transfert de l'oxygène à travers la membrane alvéolo-capillaire s'écrit donc de la façon suivante :

$$J_{liq} = -D_{O_2,H_2O}.\frac{\partial C_{liq}}{\partial n} \tag{2.8}$$

C_{liq} est ici la concentration dans la membrane alvéolo-capillaire. Compte tenu de la solubilité dans le milieu membranaire (assimilé à un milieu aqueux) et de la rapidité

de la réaction, on peut supposer que l'équilibre entre la pression dans les alvéoles et la pression sur la paroi est quasiment instantané. La concentration à ce niveau est donc égale à $\sigma^*.C_{alv}$ où σ^* est un facteur de solubilité adimensionné de l'oxygène dans l'eau définie d'après la loi des gaz parfaits de la façon suivante $\sigma^* = \sigma_{O_2,H_2O}.V_M.P_{atm}$, V_M étant le volume molaire et P_{atm} la pression atmosphérique. Dans l'hypothèse où la concentration dans le sang que nous appelerons C_{plasma} serait constante, nous pouvons écrire l'équation (2.8) sous la forme :

$$J_{liq} = \frac{D_{O_2,H_2O}.}{\tau_b}.(\sigma^*.C_{alv} - C_{plasma}) \tag{2.9}$$

τ_b étant l'épaisseur de membrane à traverser. Cette équation s'écrit également :

$$J_{liq} = \frac{D_{O_2,H_2O}.\sigma^*}{\tau_b}\left(C_{alv} - \frac{C_{plasma}}{\sigma^*}\right) \tag{2.10}$$

Le rapport $\frac{D_{O_2,H_2O}.\sigma^*}{\tau_b}$ est la conductance de passage de l'oxygène à travers la membrane alvéolaire appelée *perméabilité* W_{O_2}. L'expression de W_{O_2} est donc donnée par l'expression suivante :

$$W_{O_2} = \frac{D_{O_2,H_2O}.\sigma^*}{\tau_b} \tag{2.11}$$

Cette perméabilité W_{O_2} s'exprime en cm/s.

On peut maintenant déduire la condition de passage à travers la membrane alvéolaire à partir de la loi de conservation des flux $J_{alv} = J_{liq}$.

$$-D\frac{\partial C_{alv}}{\partial n} = W_{O_2}.\left(C_{alv} - \frac{C_{plasma}}{\sigma^*}\right) \tag{2.12}$$

On peut également écrire cette équation en termes de pressions partielles. D'après la loi des gaz parfaits, la concentration d'oxygène dans l'air dépend linéairement de la

pression partielle par l'intermédiaire d'un facteur de proportionnalité $\beta = \dfrac{C_{alv}}{P_{O_2,alv}}$. De même on peut déterminer la pression partielle en oxygène dans le plasma à partir de la concentration C_{plasma} grâce au facteur σ_{O_2,H_2O} qui est la solubilité de l'oxygène dans l'eau définie par $\sigma_{O_2,H_2O} = \dfrac{C_{plasma}}{P_{O_2,plasma}}$. Nous pouvons finalement écrire le système suivant qui donne l'équation de transfert de l'oxygène en termes de pressions partielles ou de concentrations :

$$\begin{cases} -D\dfrac{\partial P_{O_2,alv}}{\partial n} = W_{O_2}.\left(P_{O_2,alv} - P_{O_2,plasma}\right) \\ \\ -D\dfrac{\partial C_{alv}}{\partial n} = W_{O_2}.\left(C_{alv} - \dfrac{C_{plasma}}{\sigma^*}\right) \end{cases} \tag{2.13}$$

$P_{O_2,alv}$ étant la pression partielle en oxygène dans l'air alvéolaire et $P_{O_2,plasma}$ la pression partielle en oxygène dans le plasma sanguin.

Le transfert de l'oxygène selon les physiologistes

En général, les physiologistes écrivent les équations (2.13) sous la forme suivante :

$$-D\frac{\partial C_{alv}}{\partial n} = W_{M,O_2}.\left(P_{O_2,alv} - P_{O_2,plasma}\right) \tag{2.14}$$

où W_{M,O_2} est toujours une perméabilité mais exprimée dans une unité différente de celle que nous avons introduite précédemment. W_{M,O_2} peut s'exprimer en mol.cm^{-2}.mmHg^{-1}.s^{-1} ou en cm.mmHg^{-1}.s^{-1}. Elle s'énonce de la façon suivante :

$$W_{M,O_2} = \frac{D_{O_2,H_2O}.\sigma_{O_2,H_2O}}{\tau_b} \tag{2.15}$$

Nous pouvons exprimer la perméabilité W_{O_2} à partir de cette perméabilité W_{M,O_2}, ces deux grandeurs caractérisant donc le même phénomène dans deux langages différents. W_{O_2} dépend linéairement de W_{M,O_2} par la relation suivante :

$$W_{O_2} = P_{atm}.W_{M,O_2} \tag{2.16}$$

P_{atm} étant la pression atmosphérique.

Nous allons maintenant étudier l'étape qui suit directement le transfert de l'oxygène à travers la membrane alvéolaire c'est-à-dire sa capture par l'hémoglobine.

2.2.2 Le problème de la capture de l'oxygène par l'hémoglobine

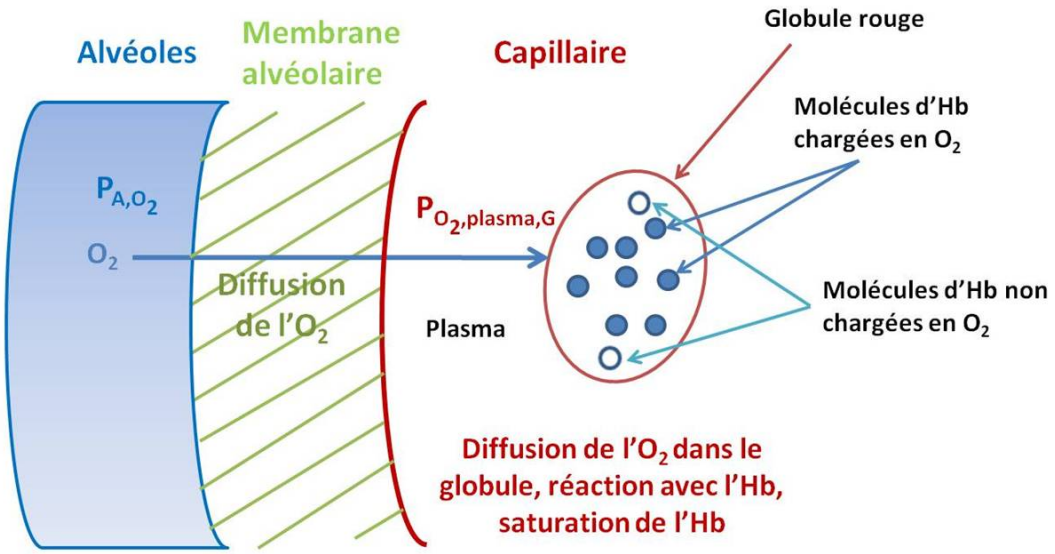


FIGURE 2.6 – *Représentation schématique du transfert de l'oxygène comprenant le transfert diffusif à travers la membrane et les mécanismes mis en jeu à l'intérieur du globule rouge : diffusion de l'oxygène dans le globule, réaction puis saturation de l'hémoglobine*

Sur la figure (2.6), nous avons représenté très schématiquement le transfert de l'oxygène vers le sang avec le transfert diffusif que nous venons de décrire et les mécanismes mis en jeu pour la capture (diffusion, réaction et saturation). Il faut savoir que les molécules d'oxygène qui traversent la paroi alvéolaire peuvent connaître deux sorts différents : soit elles sont transportées dans le plasma sanguin jusqu'à la sortie du capillaire, soit elles

se fixent aux molécules d'hémoglobine. La solubilité de l'oxygène dans le plasma sanguin étant peu élevée, la majeure partie de l'oxygène qui traverse la paroi vient se fixer à l'hémoglobine (98%). Les pressions partielles en oxygène étant équilibrées, la proportion de molécules d'oxygène transportées dans le plasma sanguin est donc de 2%. La pression partielle d'oxygène dans le sang $P_{O_2,plasma}$ dépend non linéairement de la fixation de l'oxygène à l'hémoglobine et également de la dynamique de capture dans le capillaire sanguin.

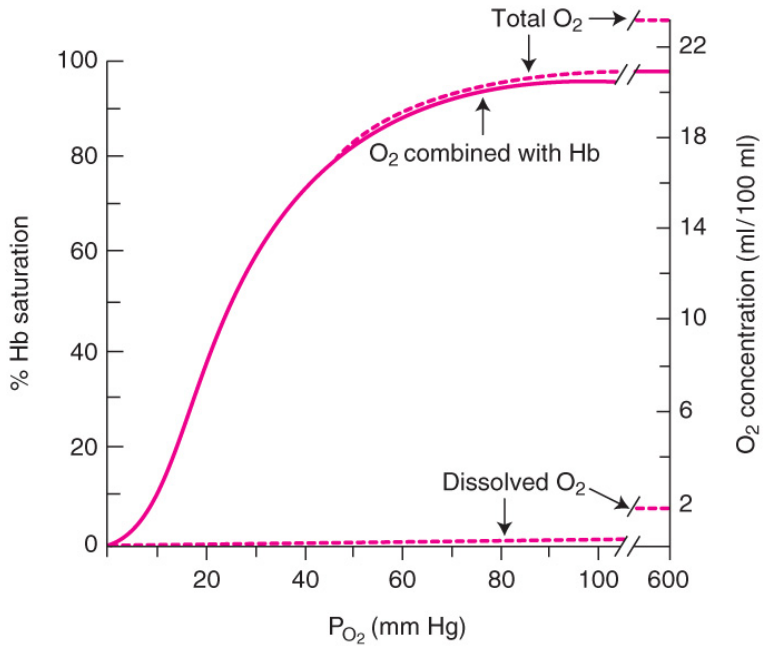


FIGURE 2.7 – *Courbe de Hill : taux de saturation en oxygène dans l'hémoglobine en fonction de la pression partielle en oxygène dans le plasma sanguin (d'après West, 2008 [8])*

Par l'intermédiaire de la courbe de Hill, il est possible de déterminer la pression partielle en oxygène dans le plasma sanguin à partir du taux de saturation de l'hémoglobine. Cette relation empirique a été déterminée expérimentalement en utilisant le protocole suivant : exposer un échantillon de sang à un gaz à une pression partielle donnée pendant un temps assez long pour que les pressions partielles dans la phase gazeuse et dans le

plasma s'égalisent. Il est alors possible de mesurer la fraction d'hémoglobine liée à des molécules d'oxygène dans l'échantillon en fonction de la pression partielle en oxygène et d'en déduire la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine ou courbe d'équilibre de l'oxygène (cf figure (2.7)).

En 1910, Hill a introduit une équation phénoménologique qui permet de rendre compte de l'allure sigmoïdale de la courbe de dissociation de l'hémoglobine (figure (2.7)) : l'équation de Hill [9]. Par la suite, ce concept a été généralisé à tous les systèmes chimiques traitant de la liaison d'un ligand à une molécule. Soit $[L]$ la concentration de ce ligand, $[L_{\frac{1}{2}}]$ la concentration du ligand n'occupant que la moitié des sites et n le coefficient de Hill, l'équation de Hill s'énonce alors :

$$S_L = \frac{[L]^n}{[L]^n + [L_{\frac{1}{2}}]^n} \tag{2.17}$$

Dans notre cas, le ligand est l'oxygène et le coefficient de Hill pour l'hémoglobine est n=2,6. Si l'on remplace la concentration du ligand par la pression partielle en oxygène dans le plasma sanguin sachant que la pression partielle en oxygène lorsque la moitié des sites est occupée est de 26 mmHg, l'équation de Hill appliquée à la fixation de l'oxygène [10] sur l'hémoglobine s'écrit :

$$S_{O_2} = \frac{P_{O_2,plasma}^{2,6}}{P_{O_2,plasma}^{2,6} + 26^{2,6}} \tag{2.18}$$

S_{O_2} est ici le taux de saturation de l'hémoglobine et il caractérise la fraction de sites occupés par les molécules d'oxygène. L'allure de la courbe est due au fait que l'affinité des molécules d'hémoglobine pour l'oxygène diminue au fur et à mesure que les molécules d'oxygène se lient aux sites disponibles. Lorsque la pression atteint une valeur proche de la pression atmosphérique, tous les sites se retrouvent occupés et le taux de saturation S_{O_2} est de 100%. Pour une pression de l'ordre de 100 mmHg, valeur de la pression artérielle, le taux de saturation S_{O_2} est de 98%. Lorsque le sang arrive dans le capillaire, sa pression est celle du sang veineux, soit 40 mmHg au repos et 30 mmHg à l'effort, ce

qui correspond à des taux de saturation respectifs d'environ 70% et 55%.

La détermination de l'évolution de $P_{O_2,plasma}$ ne s'arrête pas à ce mécanisme seul. Il faut prendre en compte également la dynamique de la capture de l'oxygène dans le capillaire.

La capture de l'oxygène dans le capillaire

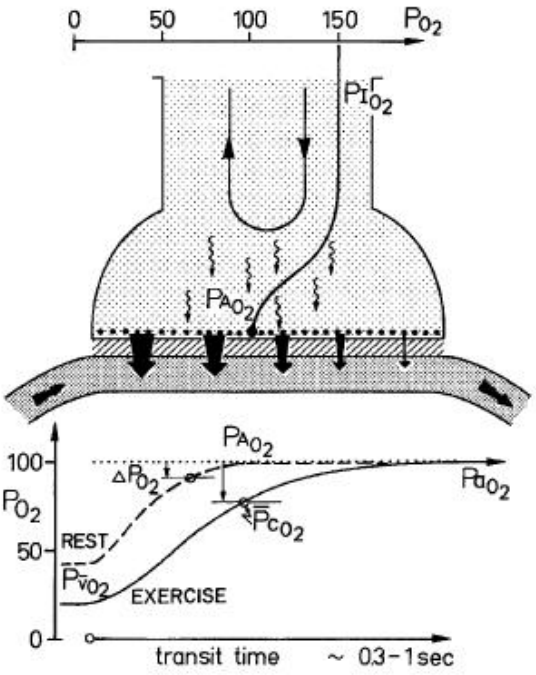


FIGURE 2.8 – *Représentation schématique de l'évolution de la pression partielle en oxygène dans le plasma sanguin en fonction du temps de passage des globules rouges dans les capillaires au repos et à l'effort (d'après Weibel, 1984 [3])*

L'image (2.8) représente un schéma du passage de l'oxygène vers le sang dans le capillaire au sein de l'alvéole. Le capillaire est représenté par un tube simple réparti le long de la barrière air-sang. La longueur d'un capillaire est de l'ordre de 0,6-0,7 mm soit environ trois alvéoles. Ce schéma fait apparaître le transfert à travers la membrane alvéolaire décrit précédemment.

Intéressons-nous plus particulièrement à ce qui se passe à l'intérieur du capillaire. La courbe au bas du schéma (2.8) représente la pression partielle dans le plasma sanguin $P_{O_2,plasma}$ en fonction du temps de parcours d'un globule rouge dans le capillaire, à la fois au repos et à l'effort. A l'entrée du capillaire, la pression partielle en oxygène dans le sang est égale à la pression veineuse. A la sortie du capillaire, elle atteint sa valeur d'équilibre soit la pression artérielle P_{a,O_2}. Nous proposons ici de donner une description possible du comportement de la pression partielle en oxygène dans le sang le long d'un capillaire au repos et à l'effort. Insistons bien sur le fait que la formulation qui suit n'est qu'une hypothèse très simplificatrice sur l'évolution de la pression partielle en oxygène dans le plasma $P_{O_2,plasma}$.

Etudions dans un premier temps la situation au repos. Dans ces conditions, le globule rouge met moins d'une seconde à parcourir le capillaire. Le plasma se charge en oxygène en moyenne jusqu'au tiers du temps de parcours [11], après quoi l'équilibre des pressions entre l'air alvéolaire et le sang est atteint. La pression partielle en oxygène dans le sang $P_{O_2,plasma}$ ne varie ensuite que très peu jusqu'à la sortie du capillaire. Pour l'échange gazeux, ceci se traduit par une très forte limitation au passage de l'oxygène sur la fin du parcours, le rendant quasiment impossible au bout du capillaire. On peut estimer une valeur moyenne assez grossière de la pression partielle en oxygène dans le sang $P_{\bar{c},O_2}$. La valeur moyenne établie est calculée en considérant que la variation sur le premier tiers du parcours est linéaire et que la pression est constante sur les deux autres tiers. Sachant que la pression veineuse P_{v,O_2} est de 40 mmHg au repos et que la pression artérielle P_{a,O_2} est de 100 mmHg, la valeur moyenne sur le premier tiers est de 70 mmHg, tandis qu'elle est de 100 mmHg sur le reste du parcours. Par conséquent :

$$P_{\bar{c},O_2} = \frac{1}{3} \times \left(\frac{40 + 100}{2} \right) + \frac{2}{3} \times 100 = 90\,\text{mmHg} \tag{2.19}$$

A l'effort, on assiste à une diminution du temps de transit dans le capillaire avec l'augmentation du débit cardiaque. Cette diminution est limitée par l'ouverture des capillaires

non perfusés au repos [12], [13] et également par la distension des capillaires déjà ouverts [14], [15]. Ainsi, le temps de transit devient environ trois fois plus court qu'au repos [16]. Cependant, la dynamique de fixation à l'hémoglobine n'est pas plus rapide. Par conséquent, le passage de l'oxygène s'effectue sur la totalité du parcours. On peut alors estimer la pression partielle moyenne dans le capillaire à l'effort de la même manière qu'au repos. A l'effort, la pression veineuse P_{v,O_2} est de 30 mmHg et la pression artérielle P_{a,O_2} toujours d'environ 100 mmHg. Par conséquent, on aurait :

$$P_{\bar{c},O_2} = \frac{1}{2}(30 + 100) = 65\,\text{mmHg} \tag{2.20}$$

Toutefois, il faut préciser que cette image de la dynamique dans le capillaire néglige le fait que les globules rouges ont une vitesse plus élevée (en moyenne d'un facteur 1,4) que celle dans le plasma [17]. Ceci s'explique simplement par le fait que les globules rouges ont tendance à s'aligner sur le centre du capillaire là où la vitesse (champ de vitesse décrit par un profil parabolique) est la plus élevée. Dans ces conditions, il est possible que le temps nécessaire pour atteindre la saturation complète de l'hémoglobine en oxygène soit surestimé.

D'autre part, il faut savoir que les temps de transit donnés ici sont des moyennes. En réalité, on observe une distribution spatiale des temps de transit dont l'étalement et la valeur moyenne dépendent de l'emplacement dans le poumon. En effet, sur la partie supérieure du poumon, les temps de transit moyens au repos sont nettement plus longs et nettement plus dispersés que sur la partie inférieure [12]. Burrowes et al ont évalué les temps de transit moyens sur trois différentes zones du poumon humain : sur la partie supérieure, de l'ordre de 7 s, sur la partie centrale d'environ 1,2 s et sur la partie inférieure d'environ 1 s [18]. Etant donné qu'a priori, la perfusion est largement majoritaire dans les zone les plus basses du poumon, la moyenne pondérée des temps de transit a été estimée à 1 s au repos. Lorsque le débit cardiaque augmente, comme c'est le cas à l'exercice, les valeurs moyennes, minimales et maximales des temps de transit ont tendance à diminuer et les distributions sont donc beaucoup moins étalées [19].

Enfin et surtout, il faut ajouter que cette dynamique dans le capillaire dépend également de la perméabilité W_{O_2} (ou W_{M,O_2}). En effet, plus la perméabilité est faible, plus la quantité d'oxygène transféré est faible. Le sang se charge alors moins vite si bien que la pression partielle en oxygène va suivre une évolution différente de celle représentée en figure (2.8). Cet argument est certainement le facteur principal à prendre en compte dans l'évaluation de $P_{\bar{c},O_2}$.

Dans l'hypothèse où cette description de $P_{O_2,plasma}$ est exacte, une écriture plus générale de $P_{\bar{c},O_2}$ est donnée ici :

$$P_{\bar{c},O_2} = \alpha \left(\frac{P_{v,O_2} + P_{A,O_2}}{2} \right) + (1-\alpha) P_{A,O_2} \tag{2.21}$$

α est un paramètre dépendant des conditions de ventilation (en moyenne, α=1/3 au repos et α=1 à l'exercice) et P_{A,O_2} la pression alvéolaire (pression avec laquelle la pression dans le plasma tend à s'équilibrer). Le paramètre α caractérise la fraction de distance parcourue sur la longueur totale du capillaire pour que l'équilibre soit atteint.

2.2.3 La capacité diffusive pulmonaire $D_{L_{O_2}}$: le modèle classique en médecine

En 1909, Bohr propose une méthode permettant d'interpréter le fonctionnement de l'acinus dans sa fonction de transporteur et d'échangeur d'oxygène [20]. Cette méthode consiste à déterminer le coefficient de proportionnalité qui relie le flux d'oxygène absorbé $\dot{V}_{O_2}$ à la différence de pression partielle moyenne dans l'air alvéolaire P_{A,O_2} avec celle dans le sang dans les capillaires $P_{\bar{c},O_2}$ tel que :

$$\dot{V}_{O_2} = D_{L_{O_2}} . (P_{A,O_2} - P_{\bar{c},O_2}) \tag{2.22}$$

Le facteur de proportionnalité définit la capacité diffusive pulmonaire $D_{L_{O_2}}$. Elle caractérise la résistance au passage de l'oxygène situé dans l'air acinaire vers le sang.

Une nouvelle description plus complète a été proposée en 1957 par F.J.W Roughton et R.E Forster (voir figure (2.9)) [21].

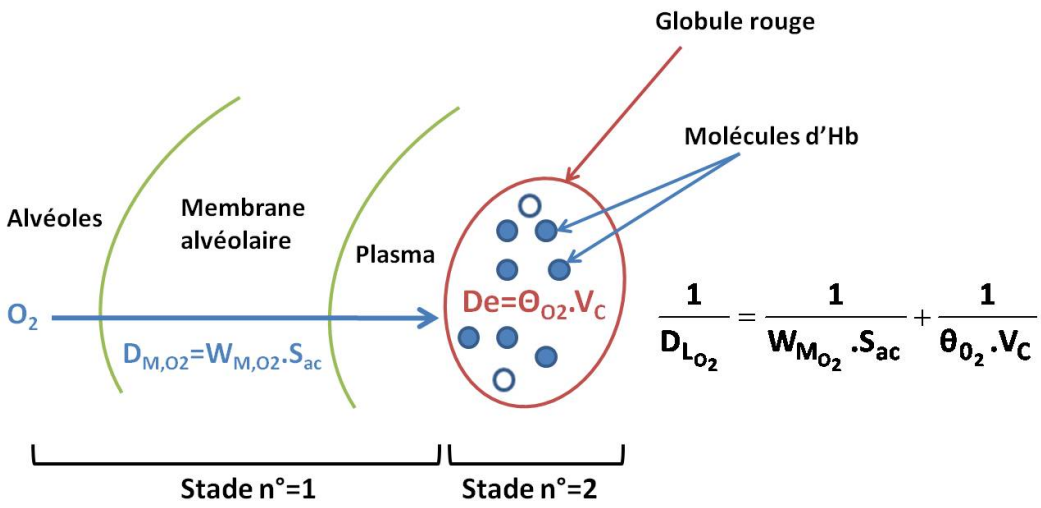


FIGURE 2.9 – *Description classique de la capacité diffusive pulmonaire $D_{L_{O_2}}$ de Roughton et Forster*

Pour cela, ils ont introduit la capacité diffusive membranaire D_{M,O_2} et la contribution de la capture par l'hémoglobine $\theta_{O_2}.V_C$:

$$\frac{1}{D_{L_{O_2}}} = \frac{1}{D_{M_{O_2}}} + \frac{1}{\theta_{O_2}.V_C} \tag{2.23}$$

$D_{M_{O_2}}$ caractérise ainsi la résistance de passage à travers la membrane alvéolaire jusqu'à la paroi des globules rouges, V_C est le volume du capillaire sanguin et θ_{O_2} représente le taux de réaction de l'oxygène à l'hémoglobine. Cette description suppose donc que le passage de l'oxygène vers le sang est possiblement limité par sa capture par l'hémoglobine. De ce principe, nous pouvons en déduire une perméabilité physiologique globale W_{M,O_2}^{mHb} prenant en compte les deux étapes limitant le passage de l'oxygène vers le sang. Il se définit par $W_{M,O_2}^{mHb} = \frac{D_{L_{O_2}}}{S_{ac}}$ où S_{ac} est la surface utilisée pour l'échange. Nous allons maintenant évaluer plus en détail chacune de ces conductances.

Conductance de passage de l'oxygène à travers la membrane alvéolaire jusqu'à la paroi des globules rouges

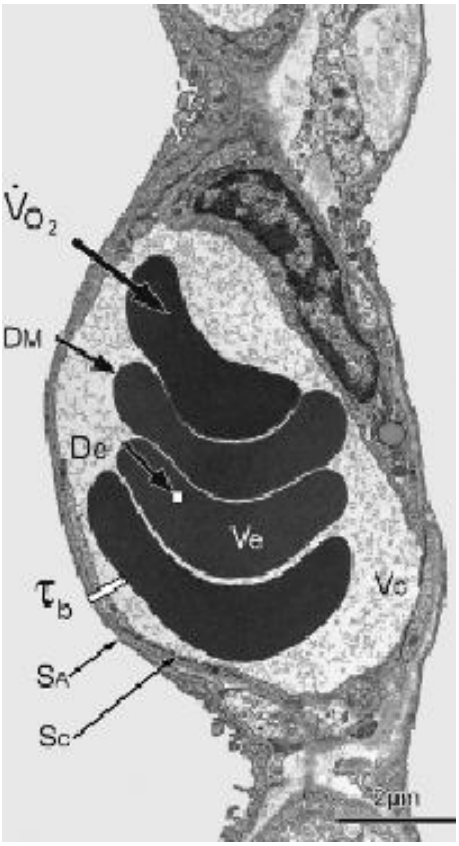


FIGURE 2.10 – *Représentation d'un érythrocyte (globule rouge) entouré de plasma sanguin lui-même contenu à l'intérieur de la membrane alvéolaire. S_A représente la surface alvéolaire, S_C la surface capillaire, τ_b l'épaisseur de la barrière de diffusion, V_C le volume capillaire et V_e le volume de l'érythrocyte (d'après Weibel, 1984 [3])*

$D_{M_{O_2}}$ dépend de la perméabilité de Krogh $K_t = D_{O_2,H_2O}.\sigma_{O_2,H_2O}$, de la surface spécifique mise en jeu pour l'échange S_{ac} et de l'épaisseur moyenne de la barrière de diffusion τ_b. Cette dernière comprend d'une part l'épaisseur de la membrane alvéolaire et d'autre part l'épaisseur de plasma à traverser pour atteindre la paroi d'un globule (cf figure (2.10)). La surface d'échange S_{ac} dépend du taux de recouvrement local entre le réseau capillaire et le réseau alvéolaire. La surface capillaire S_{cap} et la surface alvéolaire S_{alv} ne coïncidant pas totalement, la surface spécifique S_{ac} considérée est la valeur moyenne

entre ces deux surfaces S_{cap} et S_{alv} : $S_{ac} = \dfrac{S_{alv} + S_{cap}}{2}$, et donc :

$$D_{M_{O_2}} = K_t.\frac{(S_{alv} + S_{cap})}{2\tau_b} = \frac{K_t.S_{ac}}{\tau_b} \tag{2.24}$$

La difficulté principale tient à l'estimation de τ_b. En effet, le calcul de la distance de diffusion depuis les parois alvéolaires vers les globules est un problème difficile du fait de la complexité géométrique du système (voir figure (2.10)). Diverses approches ont été proposées et utilisées [22], [23]. La plus connue est certainement celle de Weibel [23] qui détermine une moyenne harmonique de l'épaisseur de la barrière de diffusion τ_b. L'image (2.11) montre de quelle manière les distances de diffusion sont mesurées pour le calcul de cette moyenne harmonique avec la méthode de Weibel.

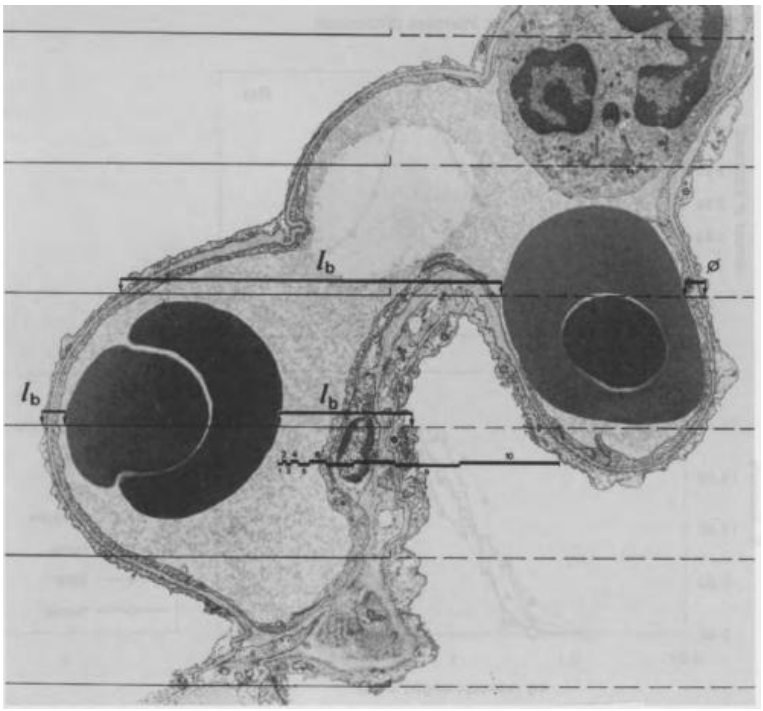


FIGURE 2.11 – *Méthode de mesure de la moyenne harmonique de l'épaisseur de diffusion (d'après Weibel, 1993 [23])*

Si l'on appelle chacunes des distances τ_l, alors la valeur moyenne de l'épaisseur de membrane s'écrit :

$$\tau_b = \left(\sum \frac{1}{\tau_l} \right)^{-1} \tag{2.25}$$

Selon cette méthode, l'épaisseur de membrane considérée dans le calcul théorique de la conductance de passage de l'air alvéolaire vers le plasma est donc la moyenne harmonique donnée par l'équation (2.25). Nous pouvons écrire la perméabilité physiologique $W_{M_{O_2}}$ de la façon suivante :

$$W_{M_{O_2}} = \frac{K_t}{\tau_b} \tag{2.26}$$

La valeur pour l'épaisseur τ_b déterminée à l'aide de la méthode de mesure de Weibel est τ_b=1,1 μm [23]. Le coefficient de Krogh K_t valant $5,5.10^{-10}$ cm^2.s^{-1}.mmHg^{-1}, $W_{M_{O_2}}$ a donc une valeur de 5.10^{-6} cm.s^{-1}.mmHg^{-1}. S_{alv} est égale à 130 m^2 et S_{cap} à 115 m^2, ce qui donne une valeur de 122 m^2 pour S_{ac} [3]. L'inconvénient de cette estimation de $W_{M_{O_2}}$ (ou de τ_b) est qu'elle suppose que tous les capillaires sont ouverts et surtout qu'ils sont tous correctement alimentés en globules rouges. Or nous avons vu précédemment que ce n'est pas toujours le cas [24]. Cet effet devrait se répercuter de façon significative sur la valeur de $W_{M_{O_2}}$. Nous étudierons cela plus en détail dans le chapitre suivant. Cependant, il est certain qu'une évaluation locale du coefficient de perméabilité $W_{M_{O_2}}$ serait plus adaptée.

Conductance de capture de l'oxygène par l'hémoglobine

La conductance propre aux globules rouges décrit deux mécanismes successifs : d'une part la diffusion à l'intérieur du globule et d'autre part les propriétés de réaction des gaz avec les molécules d'hémoglobine. Le terme de capture par l'hémoglobine est celui que l'on trouve dans la relation (2.23). Nous l'avons rappelé ici.

$$D_e = \theta_{O_2}.V_C \tag{2.27}$$

θ_{O_2} étant le taux de réaction de l'hémoglobine avec l'oxygène et V_C le volume capillaire.

Le taux θ_{O_2} dépend du niveau de saturation de l'hémoglobine.

L'équation (2.23) s'écrit donc finalement :

$$\frac{1}{D_{L_{O_2}}} = \frac{\tau_b}{K_t.S_{ac}} + \frac{1}{\theta_{O_2}.V_C} \tag{2.28}$$

2.2.4 Evaluation de la perméabilité W_{O_2}

Nous allons maintenant déterminer la perméabilité W_{O_2}. Nous venons de présenter la formulation de Roughton et Forster sur la capacité diffusive pulmonaire $D_{L_{O_2}}$. Ceci va nous permettre d'en déduire une valeur de la perméabilité W_{O_2}. Il faut préciser que le modèle classique utilisé en médecine considère des données expérimentales enregistrées en condition d'exercice intense. Nous allons donc déterminer la perméabilité issue de cette formulation pour cette condition de ventilation.

La perméabilité membranaire

A partir des données expérimentales, il est assez facile de déterminer une valeur théorique de la perméabilité membranaire $W_{O_2}^m$ à l'exercice. Celle-ci caractérise uniquement le transfert de l'oxygène à travers la membrane alvéolaire lors du passage vers le sang. Rappelons ici l'expression de la perméabilité membranaire $W_{O_2}^m$:

$$W_{O_2}^m = \frac{D_{O_2,H_2O}.\sigma^*}{\tau_b} \tag{2.29}$$

D_{O_2,H_2O} étant le coefficient de diffusion de l'oxygène dans l'eau, σ^* le coefficient de solubilité adimensionné et τ_b la distance de diffusion. D_{O_2,H_2O} vaut 33.10^2 μm^2/s, σ^* $2{,}4.10^{-2}$ et τ_b 1,1 μm, $W_{O_2}^m$ est donc de **72 μm/s**.

La perméabilité issue de la formulation de Roughton et Forster

A partir de la formulation du $D_{L_{O_2}}$ de Roughton et Forster, on peut déterminer une valeur de la perméabilité W_{O_2} qu'on appelera $W_{O_2}^{mHb}$ englobant non seulement le transfert

à travers la membrane mais également la capture de l'oxygène par l'hémoglobine. $D_{M_{O_2}}$ est égale à $W^m_{O_2}.S_{ac}/P_{atm}$ et D_e à $\theta_{O_2}.V_C$ où θ_{O_2} est le taux de réaction de l'hémoglobine et V_C le volume capillaire. En 1987, Karas et al [25] ont estimé une valeur moyenne du taux θ_{O_2} dans des conditions d'effort intense par l'intégration de Bohr : θ_{O_2}=0,025 $\mathrm{ml}_{O_2}.\mathrm{ml}^{-1}_{O_2}.\mathrm{s}^{-1}.\mathrm{mmHg}^{-1}$. Le volume V_C est de 194 ml [2]. Sachant que dans ces conditions, $D_{L_{O_2}}$ est égale à $W^{mHb}_{O_2}.S_{ac}/P_{atm}$, l'estimation théorique de $W^{mHb}_{O_2}$ en condition d'exercice intense est donc de **16 μm/s**.

Cas particulier du CO et du NO

Les équations (2.22) et (2.23) peuvent s'étendre à d'autres gaz que l'oxygène [21]. Plus généralement, elles s'écrivent :

$$\begin{cases} D_L = \dfrac{\dot{V}}{(P_A - P_{\bar{c}})} \\ \dfrac{1}{D_L} = \dfrac{1}{D_M} + \dfrac{1}{\theta.V_C} \end{cases} \tag{2.30}$$

En réalité, du fait de la complexité de la dynamique du sang dans le capillaire pulmonaire, il est très difficile de mesurer directement une valeur expérimentale de $D_{L_{O_2}}$. Pour pallier ce problème, la méthode utilisée consiste à déterminer la capacité diffusive pulmonaire pour un gaz comme le monoxyde de carbone (CO) dont la quasi totalité des molécules se lie à l'hémoglobine. Par conséquent, aucun équilibre ne s'opère entre le plasma et l'hémoglobine. Le plasma sanguin ne se charge donc que très peu en CO et la pression partielle en CO reste très faible. Ainsi, en considérant la pression partielle $P_{\bar{c},CO}$ nulle, la capacité diffusive pulmonaire de CO, $D_{L_{CO}}$, s'écrit :

$$D_{L_{CO}} = \frac{\dot{V}_{CO}}{P_{A,CO}} \tag{2.31}$$

$P_{A,CO}$ étant la pression partielle moyenne en CO dans les alvéoles et $\dot{V}_{CO}$ la quantité de monoxyde de carbone échangée. De même, la somme des résistances devient :

$$\frac{1}{D_{L_{CO}}} = \frac{1}{D_{M_{CO}}} + \frac{1}{\theta_{CO}.V_C} \tag{2.32}$$

$D_{M_{CO}}$ étant la capacité diffusive membranaire du monoxyde de carbone et θ_{CO} le taux de réaction de l'hémoglobine avec le CO. Chez des sujets sains, chacune de ces résistances agit dans des proportions relativement similaires. On peut supposer que les propriétés de diffusion du monoxyde de carbone et de l'oxygène dans l'air alvéolaire sont identiques. Cependant, les coefficients de diffusivité et de solubilité des deux molécules dans l'eau étant différents, les coefficients de Krogh pour chaque espèce sont également différents : $K_{O_2} = 3,3.10^{-8}$ cm^2.min^{-1}.mmHg^{-1} et $K_{CO} = 2,68.10^{-8}$ cm^2.min^{-1}.mmHg^{-1}. Le rapport $K_{O_2}/K_{CO} = D_{M_{O_2}}/D_{M_{CO}}$ est égal à 1,23. La valeur de $D_{L_{O_2}}$ peut donc se déduire directement de celle de $D_{L_{CO}}$, connaissant les valeurs de θ_{O_2} et de θ_{CO}.

Le défaut de cette méthode est qu'elle ne permet pas de déterminer l'origine du trouble éventuel. En effet, on ne peut pas savoir s'il est dû à une altération de la membrane alvéolaire, à une modification du volume capillaire ou encore à l'association des deux. Un autre test a donc été mis au point dans le but de résoudre ce problème. Le gaz employé est alors le monoxyde d'azote (NO) [26]. Ecrivons la somme des résistances dans le cas du monoxyde d'azote :

$$\frac{1}{D_{L_{NO}}} = \frac{1}{D_{M_{NO}}} + \frac{1}{\theta_{NO}.V_C} \tag{2.33}$$

$D_{M_{NO}}$ étant la capacité diffusive membranaire du monoxyde d'azote et θ_{NO} le taux de réaction de l'hémoglobine avec le NO. Compte tenu de sa très grande affinité pour l'hémoglobine (en moyenne 400 fois plus grande que le CO) [27], Guénard et al [28] ont proposé en 1987 une hypothèse suggérant que le terme $\frac{1}{\theta_{NO}.V_C}$ serait négligeable. L'équation (2.33) se simplifie donc :

$$D_{L_{NO}} = D_{M_{NO}} \tag{2.34}$$

Ainsi, les modifications du volume capillaire n'ont que très peu d'influence sur la valeur du $D_{L_{NO}}$ alors que le $D_{L_{CO}}$ est significativement modifié. En revanche, l'altération de la membrane modifie la valeur de $D_{L_{NO}}$ et de $D_{L_{CO}}$ mais le rapport des deux restent inchangé (comparé au résultat obtenu pour un poumon sain).

2.3 Les équations du transport dans l'acinus pulmonaire

Le transport de l'oxygène au sein de l'acinus pulmonaire étant convecto-diffusif avec un nombre de Reynolds et une vitesse de circulation faibles, on peut supposer que le gaz remplit l'espace de façon régulière de telle manière que la concentration est essentiellement uniforme sur une section de branche. Cela peut également se justifier en comparant le temps de diffusion relativement court sur une section de branche (de l'ordre de quelques millisecondes) à la période du cycle (de quelques secondes). De ce fait, nous allons utiliser une approximation quasi unidimensionnelle pour le transport, ce qui simplifie considérablement le problème en intégrant la concentration sur chaque section de branche. Pour cela, nous nous placerons dans le référentiel mobile.

2.3.1 L'écoulement de l'air

L'équation de conservation de la masse locale s'écrit : $\dfrac{\partial \rho}{\partial t} + \mathrm{div}(\rho.\vec{u}) = 0$ (ρ est la masse volumique du fluide et $\vec{u} \to \vec{u}(x, y, z, t)$ le vecteur vitesse dépendant des trois directions de l'espace et du temps). Or, l'écoulement de l'air dans l'arbre acinaire pouvant être assimilé à un écoulement incompressible, la dérivée particulaire de la masse volumique $\dfrac{D\rho}{Dt}$ est nulle. Ainsi, l'équation de conservation de la masse s'énonce $\mathrm{div}(\vec{u}) = 0$. L'approximation quasi unidimensionnelle nous autorise à considérer une vitesse uniforme sur une section de conduit égale à la vitesse au centre de ce même conduit. Mais pour déterminer cette vitesse, nous devons introduire un diamètre hydrodynamique. Cette notion tient à la présence d'alvéoles bordant les conduits acinaires. Un écoulement hydrodynamique s'opère donc en parties à l'intérieur de chaque alvéole [29] (voir figure (2.12)). Cet écoulement atteint en moyenne la moitié de chaque alvéole si bien que si l'on considère une répartition uniforme des alvéoles le long d'une branche, le diamètre hydrodynamique correspond au diamètre moyen entre le diamètre sans alvéoles d_{in} et le diamètre avec alvéoles d_{out}.

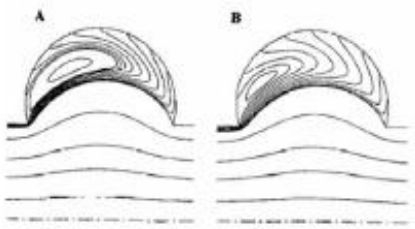


FIGURE 2.12 – *Ecoulement hydrodynamique à l'intérieur de deux alvéoles pulmonaires (d'après Tsuda et al, 1995 [30])*

Le système physique que nous étudions ici est un système mouvant. Si on se place dans le référentiel mobile, les points x auquels la vitesse est calculée sont donc mobiles par rapport au référentiel du laboratoire (voir figure (2.13)).

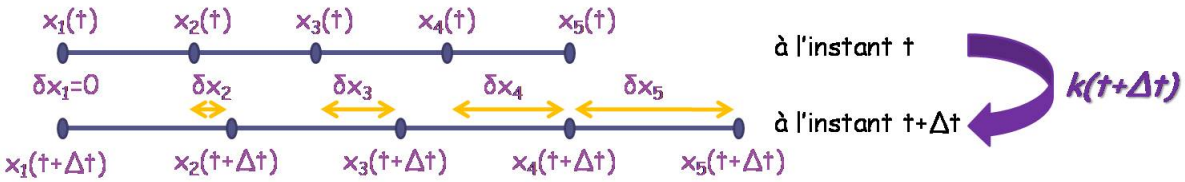


FIGURE 2.13 – *Schéma du mouvement du maillage sur une branche*

La vitesse d'écoulement de l'air u dans l'arbre acinaire se déduit directement de la loi de conservation des flux :

$$A_{hyd}(x,t).u(x,t) = \frac{\partial \Omega(x,t)}{\partial t} \tag{2.35}$$

A_{hyd} étant la section hydrodynamique d'une branche et $\Omega(x,t)$ le volume en aval du point x auquel la vitesse est calculée.

Rappelons que les effets de la dilatation sur le diamètre des alvéoles ont été négligés. En d'autres termes, cela équivaut à dire que le volume qui pilote la dilatation est le volume intérieur. C'est ce volume que nous avons appelé Ω dans l'expression de la vitesse u.

Du fait de la dilatation du volume acinaire, le volume Ω et la section A_{hyd} varient au cours du temps. Comme on l'a vu précédemment, le facteur de dilatation linéique k s'applique exclusivement aux paramètres géométriques du volume extérieur. Cependant, comme le diamètre des alvéoles reste constant, il est assez simple de suivre l'évolution temporelle du volume intérieur Ω et de la section hydrodynamique A_{hyd}. Les variations du diamètre intérieur d_{in} et du diamètre hydrodynamique d_{hyd} au cours du temps se déduisent directement de celle du diamètre extérieur d_{out}.

$$\begin{cases} d_{in}(x,t) = d_{out}(x,t) - 2.d_{alv}(x) \\ d_{hyd}(x,t) = d_{out}(x,t) - d_{alv}(x) \end{cases} \tag{2.36}$$

A_{hyd} varie donc de la même façon que $d_{hyd}(x,t)^2$ et le volume Ω que $k(t).d_{in}(x,t)^2$ (la longueur l_{duct} varie comme le facteur k).

La vitesse s'énonce finalement :

$$u(x,t) = \frac{1}{\pi.\left(\frac{d_{hyd}(x,t)}{2}\right)^2}.\frac{\partial\Omega(x,t)}{\partial t} \tag{2.37}$$

On a vu précédemment que l'amplitude du mouvement thoracique et k variait significativement en fonction des conditions de respiration. Il en est de même pour la vitesse u. Au repos, on trouve des vitesses à l'entrée de l'acinus de 1 à 3 cm/s. A l'exercice modéré, les vitesses sont de l'ordre de 10-20 cm/s tandis qu'à l'exercice intense, elles peuvent atteindre de valeurs de 50 cm/s [3].

2.3.2 La condition de pression partielle en oxygène dans le plasma sanguin

L'équation de transport dans l'acinus pulmonaire fait intervenir le terme de capture donnée par l'équation (2.13). Elle dépend donc de la différence de pressions partielles de part et d'autre de la membrane alvéolaire soit entre $P_{O_2,alv}$ et $P_{O_2,plasma}$. De ce fait, nous

devons au préalable préciser la condition que nous avons imposé au niveau du sang. Nous avons vu précédemment qu'il est difficile de suivre l'évolution temporelle de $P_{O_2,plasma}$ le long d'un capillaire pulmonaire. C'est pourquoi dans un premier temps, nous avons voulu nous affranchir de cette difficulté. En première approximation, nous avons donc considéré le sang comme un puits d'oxygène en supposant la pression $P_{O_2,plasma}$ égale à une pression constante. Deux choix de constante sont possibles : considérer soit la pression veineuse soit la pression moyenne dans le sang.

La pression veineuse

Imposer la pression veineuse P_{v,O_2} comme pression partielle en oxygène dans le plasma sanguin ne tient pas compte de l'équilibre entre les pressions partielles de part et d'autre de la paroi alvéolaire. Le système se comporte donc comme si le sang circulait à vitesse infinie. Il est évident que ceci agit sur la valeur de la perméabilité W_{O_2} puisqu'il n'y a, dans ces conditions, aucune limitation naturelle au passage de l'oxygène vers le sang due à la saturation dans le capillaire. La valeur de W_{O_2} se voit donc diminuer fortement par rapport à la valeur réelle. Dorénavant, dans un souci de clarté du manuscrit, nous appellerons W la perméabilité associée à la pression veineuse P_{v,O_2}.

La pression moyenne dans le capillaire

Cette condition tient compte de l'équilibre entre la pression alvéolaire et la pression dans le plasma sanguin. A la section 2.2.2, nous avons donné une expression possible de la pression partielle en oxygène moyenne $P_{\bar{c},O_2}$:

$$P_{\bar{c},O_2} = \alpha \left(\frac{P_{v,O_2} + P_{A,O_2}}{2} \right) + (1-\alpha) P_{A,O_2} \tag{2.38}$$

Rappelons que α est un paramètre dépendant des conditions de ventilation. Si nous appelons $W_{\bar{c}}$ la perméabilité associée à la pression moyenne dans le sang $P_{\bar{c},O_2}$, nous pouvons écrire une relation qui lie la perméabilité W associée à la pression veineuse

P_{v,O_2} à la perméabilité $W_{\bar{c}}$. La relation s'écrit :

$$W_{\bar{c}} = b.W \tag{2.39}$$

Le paramètre b est une valeur supérieure à 1 et dépend des conditions de ventilation et de la condition sur la pression moyenne en oxygène dans le sang. Il caractérise l'équilibre entre la pression partielle en oxygène dans les alvéoles et celle dans le plasma sanguin. En particulier, dans l'hypothèse où la détermination de $P_{\bar{c},O_2}$ que nous proposons (équation (2.38)) est juste, au repos la constante b vaudrait 6 et à l'exercice, b vaudrait 2.

A première vue, le choix de cette condition semble donc plus appropriée dans la mesure où elle tient compte de l'équilibration des pressions. Cependant, plusieurs problèmes interviennent.

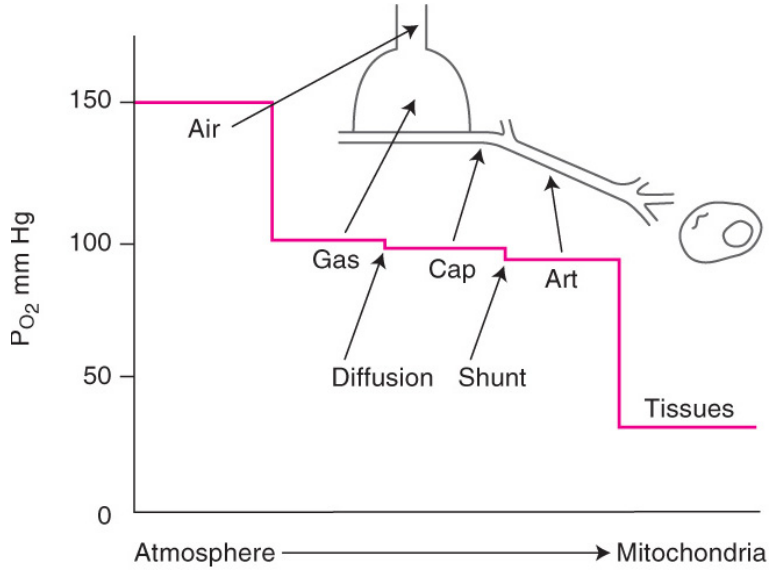


FIGURE 2.14 – *Graphe de la pression partielle en oxygène de l'air atmosphérique jusqu'aux tissus. On voit ici une légère dépression de la pression dans les capillaires par rapport à la pression alvéolaire (d'après West, 2008 [8])*

Tout d'abord, cette approximation suppose que l'équilibre des pressions de part et d'autre de la paroi alvéolaire est toujours atteint, ce qui n'est pas toujours le cas, notam-

ment en raison de la présence de sang shunté. En effet, une partie du sang circule sans jamais rencontrer de zones ventilées si bien qu'il n'est pas oxygéné et est redirigé dans la veine pulmonaire tel quel. Une autre raison est que dans certains cas, le sang passe trop rapidement dans le capillaire et donc n'a pas le temps de s'équilibrer avec la pression dans les alvéoles. La figure (2.14) repésente l'évolution de la pression partielle en oxygène dans les différentes zones depuis l'air atmosphérique jusqu'aux tissus. Nous observons une légère différence entre la pression alvéolaire et la pression dans les capillaires [31], [32].

Un second problème est que cette condition dans le sang suppose bien évidemment que nous connaissons la pression partielle en oxygène moyenne dans le sang $P_{\bar{c},O_2}$. Or, nous avons vu que la pression en oxygène dans le capillaire dépend significativement de la perméabilité W_{O_2} à travers des modèles compliqués. Par conséquent, nous ne pouvons négliger le fait que la description que nous donnons à l'équation (2.38) est calculée à partir d'une vision **extrêmement simplifiée** et peut-être érronée de la pression $P_{O_2,plasma}$.

Pour sortir de cette ambiguité, nous avons choisi de prendre comme condition dans le sang la pression veineuse P_{v,O_2}. Ceci revient non pas à traiter l'ensemble du problème qui doit comprendre la solution à la question de l'équilibration, mais plutôt à essayer de déterminer comment devrait être construit un acinus artificiel dans la paroi duquel circulerait le sang avec une vitesse suffisante pour qu'il n'y ait pas équilibration. Cet acinus artificiel doit, cependant, satisfaire aux conditions physiologiques expérimentales à savoir donner les bonnes valeurs du flux d'oxygène et de la pression moyenne d'oxygène intra-acinaire.

La suite de cette thèse consiste à calculer ces dernières quantités en fonction de ce que nous savons de façon non ambigue sur l'anatomie [3], [7] et le mouvement respiratoire. Nous pourrons ainsi déterminer quelle doit

être la valeur de la perméabilité de la membrane de cet acinus artificiel qui cependant obéirait aux conditions précitées.

Bien entendu, ceci laissera ouverte la question de la relation entre la perméabilité déduite de nos calculs dans cette hypothèse et celles des perméabilités que nous avons évoquées plus haut.

2.3.3 Quantification de l'échange gazeux dans l'acinus pulmonaire

Le transfert à travers la membrane alvéolaire est décrit par les équations (2.13) soit en termes de concentrations soit en termes de pressions partielles.

Le volume total V_{O_2} d'oxygène transféré vers le sang au cours d'un cycle de ventilation par acinus s'obtient en sommant le flux local défini par l'équation (2.40) sur la surface d'échange S_{ac} et sur le cycle ventilatoire de période T :

$$V_{O_2} = \int_0^T \int_{S_{ac}} \frac{W}{P_{atm}} . \left(P_{O_2,alv} - P_{v,O_2}\right) dS_{ac}.dt \tag{2.40}$$

P_{atm} étant la pression atmosphérique et W la perméabilité associée à la pression veineuse P_{v,O_2} que nous avons imposé comme condition dans le sang.

2.3.4 Le facteur de masquage diffusionnel apparent

Le masquage diffusionnel peut être quantifié grâce à un facteur η compris entre 0 et 1 baptisé *facteur de masquage diffusionnel apparent* (ADSF : Apparent Diffusion Screening Factor). Ce facteur se définit comme le rapport entre le volume total d'oxygène échangé V_{O_2} et le volume maximal d'oxygène échangé en condition de diffusion parfaite (voir figure (1.16, schéma a)). Cette condition suppose d'une part que la pression partielle en oxygène dans les alvéoles en tout point de l'acinus est égale à la pression à l'entrée $P_{I_{O_2}}$

(soit la pression maximale dans l'acinus), et d'autre part que les pressions de part et d'autre de la paroi ne s'équilibrent pas (la pression dans le sang restant en permanence égale à la pression veineuse P_{v,O_2}, le sang fonctionne alors comme un puits parfait). Le volume d'oxygène échangé en condition de diffusivité infinie V_{dp} va donc s'écrire :

$$V_{dp} = \int_0^T \int_{S_{ac}} \frac{W}{P_{atm}} . \left(P_{I_{O_2}} - P_{v,O_2}\right) dS_{ac} dt \tag{2.41}$$

La pression partielle en oxygène à l'entrée de l'acinus $P_{I_{O_2}}$ est de 150 mmHg. Cette valeur se calcule simplement à partir de la pression atmosphérique P_{atm} en sachant que l'air est constitué pour environ 21% d'oxygène et qu'il est saturé en eau dans l'acinus. La pression partielle en eau étant de 47 mmHg, $P_{I_{O_2}}$ peut s'évaluer de la façon suivante :

$$P_{I_{O_2}} = (P_{atm} - P_{H_2O}) * 21\% \sim 150\,\text{mmHg} \tag{2.42}$$

Le facteur de masquage diffusionnel η se définit alors par :

$$\eta = \frac{V_{O_2}}{V_{dp}} \tag{2.43}$$

Précisons que le volume V_{dp} n'a pas de signification physiologique dans la mesure où les conditions requises sont impossibles à réaliser sur l'ensemble de l'acinus et l'intégralité du cycle respiratoire. Ces conditions sont en fait atteintes sur une durée limitée de l'inspiration et uniquement dans les branches proximales de l'arbre acinaire. Le facteur η ne peut donc jamais atteindre la valeur maximale 1.

Ce facteur η correspond en fait à la fraction de surface d'échange qui serait utilisée pour transférer le volume V_{O_2} si les pressions $P_{O_2,alv}$ et $P_{O_2,plasma}$ étaient en tout point et à tout instant égales respectivement à $P_{I_{O_2}}$ et P_{v,O_2}.

2.3.5 L'équation du transport dans l'acinus pulmonaire

Le transport convecto-diffusif dans l'acinus pulmonaire est régi par l'équation de convection-diffusion issue de la loi de conservation de la masse. Nous allons ici détailler les étapes qui permettent d'aboutir à l'équation du transport au sein de l'acinus. Rappelons qu'on se place dans le référentiel mobile.

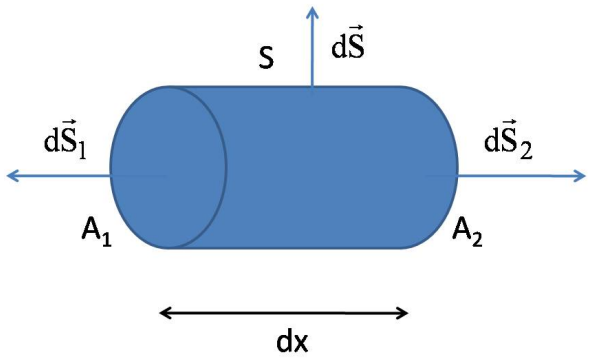


FIGURE 2.15 – *Schéma d'un conduit*

Considérons un conduit de longueur dx, de section en entrée A_1, en sortie A_2 et de surface latérale S (voir figure (2.15)). La loi de conservation de la masse s'énonce de la façon suivante :

$$\frac{\partial m}{\partial t} = -\int_{A_1} -\phi_1.dS_1 - \int_{A_2} \phi_2.dS_2 - \int_S \phi.dS \tag{2.44}$$

ϕ_1 et ϕ_2 sont tous les deux égaux à la somme du flux diffusif ϕ_d et du flux convectif ϕ_c. Tenant compte de la condition dans le sang donnée en concentration $C_{plasma} = C_v = \sigma_{O_2,H_2O}.P_{v,O_2}$, ϕ est le flux sortant caractérisant les échanges gazeux entre l'air alvéolaire et le sang défini par $\phi = W\left(C_{alv} - \frac{C_v}{\sigma^*}\right)$, W étant la perméabilité associée à la concentration veineuse. On peut considérer que A_1=A_2=A et que ϕ_1 et ϕ_2 sont uniformes respectivement sur A_1 et A_2. On intègre la concentration C_{alv} sur une section de conduit :

$$C(x,t) = \frac{1}{A}\int\int C_{alv}(\vec{x},t).dy.dz \tag{2.45}$$

De plus, on suppose que les variations sont faibles. L'équation (2.44) s'intégre alors facilement :

$$\frac{\partial m}{\partial t} = A_1\left(\phi_d(x) + \phi_c(x)\right) - A_2\left(\phi_d(x+dx) + \phi_c(x+dx)\right) - S.W\left(C(x,t) - \frac{C_v}{\sigma^*}\right) \quad (2.46)$$

Or, par définition, la masse m vaut :

$$m = A.\int_x^{x+dx} C(x,t).dx \quad (2.47)$$

Supposons que les variations de la concentration sur une portion de conduit sont également faibles et posons $S = 2\pi r.dx = p_e.dx$ où p_e est le périmètre. L'équation de conservation de la masse devient alors :

$$A.\frac{\partial}{\partial t}C(x,t).dx = -A.\frac{\partial}{\partial x}(\phi_d + \phi_c).dx - p_e.W.dx\left(C(x,t) - \frac{C_v}{\sigma^*}\right) \quad (2.48)$$

Les flux ϕ_d et ϕ_c sont définis de la manière suivante :

$$\begin{cases} \phi_d = -D\dfrac{\partial C(x,t)}{\partial t} \\ \phi_c = u(x,t).C(x,t) \end{cases} \quad (2.49)$$

L'équation (2.48) s'écrit donc :

$$\frac{\partial C(x,t)}{\partial t} - D\frac{\partial^2 C(x,t)}{\partial x^2} + \frac{\partial}{\partial x}\left(u(x,t).C(x,t)\right) = -\frac{p_e.W}{A}\left(C(x,t) - \frac{C_v}{\sigma^*}\right) \quad (2.50)$$

Le rapport $\frac{p_e}{A}$ peut également être interprété comme le rapport $\frac{p_e.dx}{A.dx}$ soit la « surface d'échange sur volume » $\frac{S_{ac}}{V}$ où $S_{ac} = p_e.dx$ est la surface d'échange du conduit et $V = A.dx$ le volume extérieur du conduit. Ce dernier rapport est un paramètre local que nous appelerons κ. L'équation qui régit le transport dans un conduit acinaire s'énonce donc :

$$\frac{\partial C(x,t)}{\partial t} - D\frac{\partial^2 C(x,t)}{\partial x^2} + \frac{\partial}{\partial x}\left(u(x,t).C(x,t)\right) = -\kappa(x,t).W\left(C(x,t) - \frac{C_v}{\sigma^*}\right) \quad (2.51)$$

Equation de convection-diffusion écrite en fonction de la pression partielle en oxygène $P_{O_2,alv}$

Cette équation peut également s'écrire en fonction des pressions partielle par l'intermédiaire du facteur β vu au paragraphe 2.2.1.

$$\frac{\partial P_{O_2,alv}(x,t)}{\partial t} - D\frac{\partial^2 P_{O_2,alv}(x,t)}{\partial x^2} + \frac{\partial}{\partial x}\left(u(x,t).P_{O_2,alv}(x,t)\right) = \\ -\kappa(x,t).W.\left(P_{O_2,alv}(x,t) - P_{v,O_2}\right) \tag{2.52}$$

Ces équations vont être résolues numériquement, leur résolution analytique étant impossible dans la grande majorité des cas. Pour cela, nous avons utilisé des méthodes de type « différences finies » décrites en annexe.

2.4 Ce que l'on calcule

Le modèle élaboré va être validé en comparant les données médicales mesurées et les résultats numériques. Ces données seront en particulier la pression alvéolaire P_{A,O_2}, la quantité d'oxygène échangée $\dot{V}_{O_2}$ et la capacité diffusive pulmonaire $D_{L_{O_2}}$.

2.4.1 La pression alvéolaire P_{A,O_2}

En 1905, Haldane et Priestley ont introduit une nouvelle méthode de mesure de la pression alvéolaire P_{A,O_2} (méthode d'Haldane et Priestley). Le patient avait tout d'abord comme instruction de respirer normalement puis, à la suite d'une inspiration normale, il lui était demandé d'expirer très profondement (expiration forcée). L'échantillon d'air collecté à la fin de l'expiration forcée était alors analysé (méthode d'analyse par spectrographie de masse). L'inconvénient de cette méthode est que, par réflexe naturel, les patients avaient tendance à faire précéder l'expiration forcée d'une inspiration forcée, modifiant la quantité d'oxygène entrant. Les résultats étaient donc faussés. Pour pallier cela, Krogh et Linhard ont mis au point en 1914 une nouvelle méthode ne nécessitant pas la coopération du patient. Elle consistait à récolter les échantillons à la fin des expirations d'une série de cycles de ventilation normaux. Cependant, cette méthode fut vivement critiquée. L'argument principal tenait au fait qu'une expiration normale n'est pas suffisante pour faire sortir le volume d'espace mort et que donc l'échantillon recueilli n'était pas significatif de la composition en gaz dans l'air alvéolaire. Par la suite, Lambie et Morrissey ont proposé en 1947 une version automatisée de la méthode d'Haldane et Priestley permettant de faire les mesures sans se reposer sur la coopération du patient. De même, Henderson et Haggard ont présenté en 1925 une technique automatisée de la méthode de Krogh et Linhard [33]. En 1976, Guénard et al [34] montrent que ces méthodes sont erronées et proposent une autre méthode qui consiste à mesurer la pression partielle en oxygène lorsque le volume de gaz expiré est égal à $\frac{V_T}{2} + V_D$. Dans ce cas, la pression alvéolaire n'est plus la pression en fin d'expiration, comme le suggéraient les méthodes précédentes, mais la pression au milieu du cycle de ventilation.

Aujourd'hui, la mesure de la pression alvéolaire se fait par l'une ou l'autre de ces méthodes. La valeur moyenne de la pression alvéolaire P_{A,O_2} est de l'ordre de 100 mmHg que ce soit au repos ou à l'effort. Il est bien évident que des fluctuations de cette valeur sont possibles [1], [35].

Nous pouvons évaluer P_{A,O_2} à l'aide de notre modèle de la manière suivante :

$$P_{A,O_2} = \frac{1}{T} \int_O^T \int_{\text{acinus}} P_{O_2,alv}(\vec{x}, t).d\vec{x}.dt \tag{2.53}$$

où T est la période du cycle de ventilation.

2.4.2 La quantité d'oxygène échangée $\dot{V}_{O_2}$

La mesure de la consommation d'oxygène maximale $\dot{V}_{O_2}$ est pratiquée par les médecins dans le but de tester les capacités respiratoires d'un individu. Trois tests nécessitant la coopération des sujets existent : le tapis roulant, le cycloergomètre et le step test [1]. Deux critères méthodologiques doivent être pris en compte dans ces tests. D'une part, l'exercice produit doit nécessiter une contribution extrêmement importante des capacités musculaires. D'autre part, il est important de commencer la mesure quelques minutes après le début du travail, dans le but de laisser le sujet se stabiliser et donc de lui permettre d'atteindre sa consommation maximale d'oxygène.

Le test du tapis roulant se fait sur un tapis incliné (inclinaison de départ de 3 degré) lancé à une vitesse donnée. Deux protocoles existent. Le premier consiste à augmenter progressivement l'inclinaison du tapis (pas de 1,5 degré) toutes les 3 minutes tout en maintenant une vitesse constante. Dans de telles conditions, même un athlète de haut-niveau ne peut tenir l'effort plus de 7 minutes. Le second protocole consiste à faire courir le patient sur des périodes de 3 minutes entrecoupées de périodes de repos de 4 à 5 minutes. Cette fois, l'inclinaison ne varie pas. En revanche, la vitesse du tapis augmente de 15 m/min à chaque nouvelle période de course. Le second test est celui

du cycloergomètre (ou bicyclette ergométrique). Il se fait soit avec une bicyclette sur laquelle il est possible d'augmenter graduellement la résistance au pédalage soit avec une bicyclette avec une résistance au pédalage constante. Le test se poursuit jusqu'à épuisement du sujet. Enfin, le step test consiste, comme son nom l'indique, à monter et à descendre une marche dont la hauteur peut être ajustée librement.

L'inconvénient de ces méthodes de détermination de la $\dot{V}_{O_2}$ est qu'elles mettent en jeu des techniques de mesure relativement compliquées et nécessitent une importante coopération du patient. Cependant, elles restent les seules utilisées aujourd'hui.

La consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ à l'exercice dépend bien évidemment de l'intensité de l'effort mais aussi du sujet qui le fournit. Astrand a montré que la consommation d'oxygène était proportionnelle au volume de la capacité vitale [1]. En effet, une personne ayant une grande CV (plus de 5 L) peut atteindre des valeurs de ventilation minute très élévées (supérieures à 150 L/min). Or, la consommation d'oxygène est d'autant plus élevée que la ventilation minute l'est aussi [4]. D'autre part, l'entraînement physique développe énormément les capacités respiratoires (comme la CV ou la CPT), si bien qu'à effort égal, un sujet entrainé aura une consommation d'oxygène plus élevée qu'un sujet sédentaire. Enfin, le sexe et l'âge influent de façon assez importante sur la $\dot{V}_{O_2}$. En moyenne, les capacités respiratoires des hommes sont plus développées que celle des femmes [36], [37] et avec l'âge, elles ont tendance à se détériorer [38].

Il est possible à l'aide de notre modèle de déterminer la valeur de la consommation d'oxygène maximale $\dot{V}_{O_2}$. Appelons $V_{O_2,\mathrm{ac}}$ le volume d'oxygène échangé dans un acinus au cours d'un cycle de ventilation.

$$V_{O_2,\mathrm{ac}} = \int_0^T \int_{S_{ac}} \frac{W}{P_{atm}} . \left(P_{O_2,alv} - P_{v,O_2}\right) dS_{ac} dt \tag{2.54}$$

Rappelons que T est la période du cycle et S_{ac} la surface d'échange. $\dot{V}_{O_2}$ dépend de la

valeur de $V_{O_2,\text{ac}}$ pour un acinus, du nombre d'acinus total N_{ac} et de la période du cycle de ventilation T. $\dot{V}_{O_2}$ peut être exprimée en ml/min ou en mmol/min. En ml/min, il s'écrit :

$$\dot{V}_{O_2} = N_{ac}.\frac{60}{T}.V_{O_2,\text{ac}} \tag{2.55}$$

La valeur de $\dot{V}_{O_2}$ en mmol/min s'obtient en divisant l'expression précédente par le volume molaire $V_M = 22,4$ L/mol :

$$\dot{V}_{O_2} = \frac{N_{ac}}{V_M}.\frac{60}{T}.V_{O_2,\text{ac}} \tag{2.56}$$

On peut donner quelques valeurs significatives de la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$. Chez la femme sédentaire ayant une CV de 3 à 4L et une ventilation minute entre 70 et 100 L/min, les $\dot{V}_{O_2}$ varient entre 75 et 150 mmol/min (ou 1,7 et 3,4 L/min) et chez l'homme sédentaire dans les mêmes conditions, entre 75 et 180 mmol/min (ou 1,7 et 4,0 L/min) [1]. A titre indicatif, la valeur de la CV la plus élevée mesurée à ce jour est de 9 L (soit une CPT de 13 L). Elle a été enregistrée chez un rameur dont la ventilation minute était d'environ 200 L/min et la $\dot{V}_{O_2}$ plus de 250 mmol/min (ou 5,6 L/min) [1]. Dans notre modèle, nous avons considéré une ventilation minute de 68,1 L/min, donc un exercice plutôt modéré, chez un homme ou une femme sédentaire pour une capacité vitale de 4340 ml. Dans ces conditions, les valeurs de la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ attendues sont de 75 à 135 mmol/min (ou 1,7 à 3,0 L/min).

2.4.3 La capacité diffusive pulmonaire $D_{L_{O_2}}$

$D_{L_{O_2}}$ peut être déterminée à partir des données physiologiques présentées précédemment à l'aide de l'expression suivante :

$$D_{L_{O_2}} = \frac{\dot{V}_{O_2}}{P_{A,O_2} - P_{\bar{c},O_2}} \tag{2.57}$$

$\dot{V}_{O_2}$ est donc la consommation d'oxygène, P_{A,O_2} la pression alvéolaire moyenne en

oxygène et $P_{\bar{c},O_2}$ la pression sanguine moyenne en oxygène.

Au repos, la valeur de $D_{L_{O_2}}$ est de l'ordre de 20 à 30 ml/min/mmHg. A l'effort modéré, $D_{L_{O_2}}$ est environ trois à quatre fois plus élevée soit une valeur pouvant aller de 60 à 120 ml/min/mmHg.

2.4.4 Données physiologiques

Nous avons regroupé les données classiquement mesurées dans le tableau (2.3) chez un sujet en bonne santé ayant une capacité vitale de 4340 ml.

	P_{A,O_2}	$\dot{V}_{O_2}$	$D_{L_{O_2}}$
Repos	95-110 mmHg	7-15 mmol/min	20-30 ml/min/mmHg
Effort	90-105 mmHg	75-135 mmol/min	60-120 ml/min/mmHg

TABLE 2.3 – *Valeurs de P_{A,O_2}, de $\dot{V}_{O_2}$ et de $D_{L_{O_2}}$ au repos et à l'effort [1], [35]*

2.5 Les équations du système

Nous récapitulons ici les équations qui interviennent dans la compréhension du fonctionnement de l'acinus.

L'équation de transfert de l'oxygène

$$-D\frac{\partial P_{O_2,alv}}{\partial n} = W.\left(P_{O_2,alv} - P_{v,O_2}\right) \tag{2.58}$$

La vitesse de l'air

$$u(x,t) = \frac{1}{\pi.\left(\frac{d_{hyd}(x,t)}{2}\right)^2}.\frac{\partial \Omega(x,t)}{\partial t} \tag{2.59}$$

Le facteur de masquage diffusionnel apparent

$$\eta = \frac{\int_0^T \int_{S_{ac}} \frac{W}{P_{atm}} . \left(P_{A,O_2} - P_{v,O_2}\right) dS_{ac} dt}{\int_0^T \int_{S_{ac}} \frac{W}{P_{atm}} . \left(P_{I_{O_2}} - P_{v,O_2}\right) dS_{ac} dt} \tag{2.60}$$

L'équation de convection-diffusion dans l'acinus pulmonaire

$$\begin{aligned} \frac{\partial P_{O_2,alv}(x,t)}{\partial t} - D\frac{\partial^2 P_{O_2,alv}(x,t)}{\partial x^2} + \frac{\partial}{\partial x}\left(u(x,t).P_{O_2,alv}(x,t)\right) = \\ -\kappa(x,t).W.\left(P_{O_2,alv}(x,t) - P_{v,O_2}\right) \end{aligned} \tag{2.61}$$

La pression alvéolaire

$$P_{A,O_2} = \frac{1}{T}\int_O^T \int_{\text{acinus}} P_{O_2,alv}(\vec{x},t).d\vec{x}.dt \tag{2.62}$$

La consommation d'oxygène

$$\dot{V}_{O_2} = \frac{N_{ac}}{V_M}.\frac{60}{T}.\int_0^T \int_{S_{ac}} \frac{W}{P_{atm}}.\left(P_{A,O_2} - P_{v,O_2}\right) dS_{ac} dt \tag{2.63}$$

La description possible de la pression moyenne dans le sang

$$P_{\bar{c},O_2} = \alpha\left(\frac{P_{v,O_2} + P_{A,O_2}}{2}\right) + (1-\alpha)P_{A,O_2} \tag{2.64}$$

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons dans un premier temps présenté brièvement la géométrie acinaire. Puis, nous avons donné une description temporelle du cycle de ventilation et de la dilatation. Ensuite, nous avons présenté les mécanismes acteurs du passage de l'oxygène vers le sang soit le transfert à travers la membrane alvéolo-capillaire et la capture par l'hémoglobine. Nous avons introduit le concept de capacité diffusive pulmonaire $D_{L_{O_2}}$. Classiquement en médecine, le modèle reconnu et très largement utilisé pour évaluer l'efficacité de l'acinus dans son rôle de transport et d'échange de l'oxygène est la formulation empirique de Roughton et Forster. Par ailleurs, nous avons présenté les outils physiques utilisés dans la résolution du problème de transport convecto-diffusif dans l'acinus pulmonaire ce qui nous a permis d'établir l'équation régissant les différents phénomènes mis en jeu (transport par convection et par diffusion, transfert de l'oxygène vers le sang).

Le modèle physique du transport et de l'échange au sein de l'acinus décrit par l'équation de convection-diffusion dépend d'un terme de convection, un autre de diffusion et un dernier de capture caractérisant l'action des mécanismes de transfert de l'oxygène vers le sang. Plus exactement, ce dernier terme fait apparaître un facteur de proportionnalité, la perméabilité qui intervient dans la formulation classique de Roughton et Forster. Dans ce chapitre, nous avons montré qu'il était plus rigoureux de résoudre notre système en imposant comme condition dans le sang la pression veineuse. Il est évident que ceci ne correspond pas à la réalité physiologique. C'est pourquoi nous avons introduit le terme *d'acinus artificiel*. Les chapitres suivants montreront que malgré la simplification du système réel, il est possible de retrouver avec cet acinus artificiel le fonctionnement de la machine réelle. Pour cela, nous verrons qu'il est suffisant de déterminer un unique paramètre qui sera justement la perméabilité.

Bibliographie

[1] Per-Olof Astrand. *Précis de physiologie de l'exercice musculaire.* Masson, 1994.

[2] E.R. Weibel. Lung morphometry and models in respiratory physiology. In *Respiratory Physiology. An analytical approach.* Chang and Paiva Ed.s, New-York : Marcel dekker, 1989.

[3] E.R. Weibel. *Pathway for oxygen : Structure and Function in The Mammalian Respiratory System.* Harvard University Press, Cambridge, Massachussets and London, England, 1984.

[4] B. Saltin and P.O. Astrand. Maximal oxygen uptake in athletes. *Journal of Applied Physiology*, 23 :353–358, September 1967.

[5] H. Bachofen and S. Schürch. Alveolar surface forces and lung architecture. *Comparative Biochemistry and Physiology - Part A : Molecular & Integrative Physiology*, 129 :183–193, May 2001.

[6] D. Grebenkov, M. Filoche, B. Sapoval, and M. Felici. Diffusion-Reaction in Branched Structures : Theory and Application to the Lung Acinus. *Physical Review Letters*, 94(5) :050602, February 2005.

[7] B. Haefeli-Bleuer and E.R. Weibel. Morphometry of the Human Pulmonary Acinus. *The Anatomical Record*, 220(4) :401–414, 1988.

[8] J.B. West. *Respiratory Physiology : The essentials.* Lippincott Williams and Wilkins, eighth edition, 2008.

[9] A.V. Hill. The possible effects of the aggregation of the molecules of hemoglobin on its. *The Journal of Physiology*, 40 :4–7, January 1910.

[10] A.V. Hill. The combinations of hemoglobin with th oxygen and with carbon monoxide. *Biochemical Journal*, 7(5) :471–480, October 1913.

[11] P.D. Wagner. Diffusion and chemical reaction in pulmonary gas exchange. *Physiological Reviews*, 57 :257–312, 1977.

[12] Jr W.W. Wagner, L.P. Latham, W.L. Hanson, S.E. Hofmeister, and R.L. Capen. Vertical gradient of pulonary capillary transit times. *Journal of Applied Physiology*, 61 :1270–1274, 1986.

[13] R.L. Capen, W.L. Hanson, L.P. Latham, C.A. Dawson, and Jr W.W. Wagner. Distribution of pulmonary capillary transit times in recruited networks. *Journal of Applied Physiology*, 69 :473–478, 1990.

[14] J.B. Glazier, J.M.B. Hughes, J.E. Maloney, and J.B. West. Measurements of capillary dimensions and blood volume in rapidly frozen lungs. *Journal of Applied Physiology*, 26 :65–76, 1969.

[15] D.A. Warrell, J.W. Evans, R.O. Clarke, G.P. Kingaby, and J.B. West. Pattern of filing in the pulmonary capillary bed. *Journal of Applied Physiology*, 32 :346–356, 1972.

[16] P.D. Wagner, G.E. Gale, R.E. Moon, J.R. Torre-Bueno, B.W. Stolp, and H.A. Saltzman. Pulmonary gas exchange in humans exercising at sea level and simulated altitude. *Journal of Applied Physiology*, 66 :260–270, 1986.

[17] K.H. Albrecht, P. Gaehtgens, A. Pries, and M. Heuser. The Fahraeus effect in narrow capillaries (i.d 3.3 to 11.0 microns). *Microvascular Research*, 18 :33–47, 1979.

[18] K.S. Burrowes, M.H. Tawhai, and P.J. Hunter. Modeling RBC and neutrophil distribution through an anatomically based pulmonary capillary network. *Annals of Biomedical Engineering*, 32 :585–595, April 2004.

[19] R.G. Presson et al. Effect of increasing flow on distribution of pulmonary capillary transit times. *Journal of Applied Physiology*, 76 :1701–1711, 1994.

[20] C. Bohr. Uber die spezifische Tätigkeit der Lungen bei der respiratorischen Gasaufnahme. *Scandinavian Archives of Physiology*, 22 :221–280, 1909.

[21] F.J.W. Roughton and R.E. Forster. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining the rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of the pulmonary membrane and volume of blood in lung capillaries. *Journal of Applied Physiology*, 11 :290–302, 1957.

[22] C.C.W. Hsia, C.J.C. Chuong, and Jr Johnson R.L. Critique of the conceptual basis of diffusing capacity estimates : a finite element analysis. *Journal of Applied Physiology*, 79 :1039–1047, 1995.

[23] E.R. Weibel, W.J. Federspiel, et al. Morphometric model for pulmonary diffusing capacity. I : Membrane diffusing capacity. *Respiration Physiology*, 93 :125–149, 1993.

[24] C.C.W. Hsia. Recruitment of lung diffusing capacity : Update of concept and application. *Chest*, 122 :1774–1783, 2002.

[25] R.H. Karas, C.R. Taylor, J.H. Jones, S.L. Linstedt, R.B. Reeves, and E.R. Weibel. Adaptative variation in the mammalian respiratory system in relation to energetic demand : VII. flow of oxygen across the pulmonary gas exchanger. *Respiration Physiology*, 69(1) :101–115, March 1987.

[26] M. Meyer and J. Piiper. Nitric oxide (NO), a new gas for study of alveolar-capillary diffusion. *Eur Respir J*, 2 :494–496, 1989.

[27] P. Zanen, I. Van der Lee, T. Van der Mark, and J.M.M. Van der Bosch. Reference values for alveolar membrane diffusion capacity and pulmonary capillary blood volume. *Eur Respir J*, 18 :764–769, 2001.

[28] H. Guénard, N. Varène, and P. Vaida. Determination of the lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in man by the measurements of NO and CO transfer. *Respiratory Physiology*, 70 :113–120, 1987.

[29] A. Karl, F.S. Henry, and A. Tsuda. Low reynolds number viscous flow in an alveolated duct. *Journal of Biomechanical Engineering*, 126(4) :420–429, August 2004.

[30] A. Tsuda, F.S. Henry, and J.P. Butler. Chaotic mixing of alveolated duct flow in rhythmically expanding pulmonary acinus. *Journal of Applied Physiology*, 79 :1055–1063, September 1995.

[31] M.D. Hammond, G.E. Gale, K.S. Kapitan, A. Ries, and P.D. Wagner. Pulmonary gas exchange in humans during exercise at sea level. *Journal of Applied Physiology*, 60(5) :1590–1598, 1986.

[32] S.R. Hopkins et al. Pulmonary gas exchange in humans during exercise in women : effects of exercise type and work increment. *Journal of Applied Physiology*, 89 :721–730, 2000.

[33] C.G. Lambie and M.J. Morrissey. An automatic method for the collection of the alveolar air. *Journal of Applied Physiology*, 107 :14–23, February 1947.

[34] H. Guénard and M. Chaussain. A sampling methode for mean alveolar gas in normal subjects and patients with respiratory disease. *Bull. Europ. Physiopath. Resp.*, 12 :625–636, 1976.

[35] J.B. West. Regional differences in gas exchange in the lung of erect man. *Journal of Applied Physiology*, 17 :893, 1962.

[36] J. Moinard and H. Guénard. Determination of the lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in patients with COPD using NO-CO method. *Eur Respir J*, 3 :318–322, 1990.

[37] A.H. Kendrick and G. Laszlo. CO transfer factor on exercise/age and sex differences. *Eur Respir J*, 3 :323–328, 1990.

[38] P.O. Astrand, I. Hallback, and A. Kilbom. Reduction in maximal oxygen uptake with age. *Journal of Applied Physiology*, 35 :649–654, 1973.

Annexe du chapitre 2

2.6 Méthodes numériques et conditions aux limites

Dans ce paragraphe, nous allons décrire les méthodes employées pour résoudre numériquement l'équation d'advection-diffusion (2.51) ou (5.2). Elles consistent principalement en une implémentation de différences finies sur un maillage spatial régulier.

2.6.1 Discrétisation de l'espace et du temps

Discrétisation spatiale par la méthode des différences finies

Pour la discrétisation de l'espace, nous avons choisi la méthode des différences finies. Sur un courant J, la dérivée spatiale discrétisée s'écrit :

$$\frac{\partial J(x)}{\partial x} \rightarrow \frac{J_{i,i+1} - J_{i-1,i}}{h_{i,i+1}} \tag{2.65}$$

$h_{i,i+1}$ étant la distance entre le point i et le point i+1. Cette discrétisation ne pose pas de problème lorsqu'on considère un point au milieu d'une branche (cf schéma (2.16)).

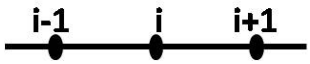


FIGURE 2.16 – *Schéma des points de discrétisation à l'intérieur d'une branche*

En revanche, le point de discrétisation situé à une bifurcation n'a plus deux mais trois voisins (cf schéma (2.17)). La discrétisation s'opère alors de la manière suivante :

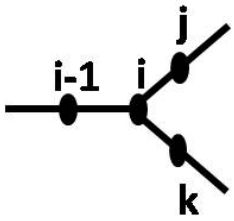


FIGURE 2.17 – *Schéma des points de discrétisation à une bifurcation*

$$\frac{\partial J(x)}{\partial x} \rightarrow \frac{J_{i,j} + J_{i,k} - J_{i-1,i}}{\frac{h_{i,j}+h_{i,k}}{2}} \tag{2.66}$$

$h_{i,j}$ et $h_{i,k}$ étant les distances entre le point i et respectivement le point j et le point k.

Discrétisation temporelle par la méthode de Crank-Nicolson

Pour la discrétisation en temps, nous avons choisi la méthode de Crank-Nicolson qui est une méthode semi-implicite garantissant la stabilité numérique. Cette méthode consiste à intégerer dans le temps par la méthode des trapèzes. Ainsi, si l'on a une équation du type :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = F(t) \tag{2.67}$$

On l'intègre dans le temps dans l'intervalle $[t,t + \Delta t]$.

$$\int_t^{t+\Delta t} \frac{\partial C}{\partial t}.dt = \int_t^{t+\Delta t} F(t).dt \tag{2.68}$$

La méthode de Crank-Nicolson consiste à discrétiser cette égalité sous la forme :

$$C(t + \Delta t) - C(t) = \Delta t \left(\frac{F(t + \Delta t) + F(t)}{2} \right) \tag{2.69}$$

On calcule donc en fait la valeur moyenne de F entre deux pas de temps successifs.

2.6.2 Discrétisation de l'équation du transport dans l'acinus

Nous allons discrétiser l'équation (2.51) donc l'équation d'advection-diffusion en choisissant comme inconnues les concentrations. La discrétisation s'effectuerait de

manière analogue si l'on avait choisi les pressions partielles.

Soit $J(x,t)$ la somme du courant de diffusion et du courant de convection :

$$J(x,t) = -D\frac{\partial C_{alv}(x,t)}{\partial x} + u(x,t).C_{alv}(x,t) \tag{2.70}$$

u correspond à la vitesse de convection que nous avons introduite précédemment. L'équation d'advection-diffusion unidimensionnelle quasi 1D se formule alors de la façon suivante en fonction du courant total $J(x,t)$ et de la concentration $C(x,t)$:

$$\frac{\partial C(x,t)}{\partial t} + \frac{\partial J(x,t)}{\partial x} = -\kappa.W.\left(C(x,t) - \frac{C_{plasma}}{\sigma *}\right) \tag{2.71}$$

Nous allons discrétiser chaque terme de l'équation (2.71). Dans chaque cas, il faut distinguer les situations pour lesquelles le point considéré se situe à l'intérieur d'une branche de celles pour lesquelles le point se situe à une bifurcation. La discrétisation de la dérivée spatiale de $J(x,t)$ pour un point à l'intérieur de la branche s'écrit :

$$\frac{\partial J}{\partial x} = \frac{J_{i,i+1} - J_{i-1,i}}{\frac{h_{i,i+1}+h_{i,i-1}}{2}} \tag{2.72}$$

Le courant J se discrétise :

$$\begin{cases} J_{i-1,i} = -D\dfrac{C_i - C_{i-1}}{h_{i-1,i}} + \dfrac{C_i + C_{i-1}}{2}.u_{i-1,i} \\ J_{i,i+1} = -D\dfrac{C_{i+1} - C_i}{h_{i,i+1}} + \dfrac{C_i + C_{i+1}}{2}.u_{i,i+1} \end{cases} \tag{2.73}$$

La discrétisation de la dérivée du courant J pour un point à une bifurcation donne :

$$\frac{\partial J}{\partial x} = \frac{J_{i,j} + J_{i,k} - J_{i-1,i}}{\frac{h_{i,j}+h_{i,k}+h_{i,i-1}}{2}} \tag{2.74}$$

De même, on peut discrétiser le courant J sur une bifurcation :

$$\begin{cases} J_{i-1,i} = -D\dfrac{C_i - C_{i-1}}{h_{i-1,i}} + \dfrac{C_i + C_{i-1}}{2}.u_{i-1,i} \\ J_{i,j} = -D\dfrac{C_j - C_i}{h_{i,j}} + \dfrac{C_i + C_j}{2}.u_{i,j} \\ J_{i,k} = -D\dfrac{C_k - C_i}{h_{i,k}} + \dfrac{C_i + C_k}{2}.u_{i,k} \end{cases} \tag{2.75}$$

La discrétisation de $\dfrac{\partial C}{\partial t}$ est immédiate :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{C_i^{t+\Delta t} - C_i^t}{\Delta t} \tag{2.76}$$

Finalement, en regroupant les différentes méthodes (différences finies et Crank-Nicolson), on peut écrire la discrétisation complète de l'équation (2.51) pour un point intérieur à une branche :

$$\begin{aligned} \frac{C_i^{t+\Delta t} - C_i^t}{\Delta t} + \frac{1}{2}\left[\frac{J_{i,i+1}^{t+\Delta t} - J_{i-1,i}^{t+\Delta t}}{\frac{h_{i,i+1}^{t+\Delta t} + h_{i,i-1}^{t+\Delta t}}{2}}\right] + \frac{1}{2}\left[\frac{J_{i,i+1}^{t} - J_{i-1,i}^{t}}{\frac{h_{i,i+1}^{t} + h_{i,i-1}^{t}}{2}}\right] = \\ -\kappa.W.\left(\frac{C_i^{t+\Delta t} + C_i^t}{2} - \frac{C_{plasma}}{\sigma *}\right) \end{aligned} \tag{2.77}$$

Pour un point à une bifurcation, on aura :

$$\begin{aligned} \frac{C_i^{t+\Delta t} - C_i^t}{\Delta t} + \frac{1}{2}\left[\frac{J_{i,j}^{t+\Delta t} + J_{i,k}^{t+\Delta t} - J_{i-1,i}^{t+\Delta t}}{\frac{h_{i,j}^{t+\Delta t} + h_{i,k}^{t+\Delta t} + h_{i,i-1}^{t+\Delta t}}{2}}\right] + \frac{1}{2}\left[\frac{J_{i,j}^{t} + J_{i,k}^{t} - J_{i-1,i}^{t}}{\frac{h_{i,j}^{t} + h_{i,k}^{t} + h_{i,i-1}^{t}}{2}}\right] = \\ -\kappa.W.\left(\frac{C_i^{t+\Delta t} + C_i^t}{2} - \frac{C_{plasma}}{\sigma *}\right) \end{aligned} \tag{2.78}$$

La méthode numérique va en fait consister à déduire le vecteur concentration à l'instant $t + \Delta t$ à partir de la matrice concentration à l'instant t. En effet, le système d'équations se réduit à un problème linéaire $M.C^{t+\Delta t} = B(C^t)$ où M est une matrice contenant des coefficients constants à un instant donné $t + \Delta t$ et B est une matrice dépendant de la

concentration au temps précédent t. La matrice M est une matrice carrée de dimension $N_p \times N_p$, N_p étant le nombre de points de discrétisation. B et C^t sont des vecteurs de dimension N_p. Il suffit donc de résoudre le système suivant pour obtenir les concentrations au temps $t + \Delta t$.

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & 0 & 0 & 0 & \dots \\ 0 & a_{32} & a_{33} & a_{34} & 0 & 0 & \dots \\ 0 & 0 & a_{43} & a_{44} & a_{45} & 0 & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & 0 & 0 & a_{N_pN_{p-1}} & a_{N_pN_p} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \\ C_3 \\ C_4 \\ \dots \\ \dots \\ C_{N_p} \end{pmatrix}^{t+\Delta t} = \begin{pmatrix} B_1 \\ B_2 \\ B_3 \\ B_4 \\ \dots \\ \dots \\ B_{N_p} \end{pmatrix}^{t} \tag{2.79}$$

2.6.3 Conditions aux limites de l'acinus

A l'entrée, l'inspiration et l'expiration se traduisent par des conditions aux limites différentes. A l'inspiration, il faut prendre en compte le temps nécessaire à l'air frais et donc à l'oxygène pour atteindre les acini. On appelle ce temps d'arrivée t_{arr}. Au cours de ce temps, on considère que la concentration présente dans l'acinus est la concentration résiduelle du cycle précédent. On a donc la concentration au temps $t' = T - n\Delta t$, où T est la période du cycle et n le nombre de pas de temps écoulés. On impose ensuite une condition de Dirichlet pour le reste de l'inspiration, autrement dit, une concentration égale à une constante $C_0 = \alpha.P_{I_{O_2}}$. A l'expiration, on aura une condition un peu plus complexe. Cette condition décrit le fait que la concentration à l'entrée à un instant $t + \Delta t$ est a priori la même que celle à l'instant précédent t en un point x défini comme la distance parcourue depuis l'entrée à la vitesse $-u$ sur un temps Δt.

$$C(x = 0, t + \Delta t) = C(x = -u\Delta t, t) \tag{2.80}$$

u étant la vitesse de convection. Cette relation s'écrit également de la façon suivante :

$$C(x=0,t) + \Delta t.\frac{\partial C}{\partial t} = C(x=0,t) - u\Delta t\frac{\partial C}{\partial x} \tag{2.81}$$

Finalement, on aura les conditions suivantes :

$$\begin{cases} C(x=0,t) = C(x=0,t') & \text{si } 0 \leqslant t \leqslant t_{arr} \\ C(x=0,t) = C_0 & \text{si } t_{arr} < t \leqslant T/2 \\ \dfrac{\partial C}{\partial t} + u\dfrac{\partial C}{\partial x} = 0 & \text{si } T/2 < t \leqslant T \end{cases} \tag{2.82}$$

Conditions au bout de l'arbre

A chaque terminaison de l'arbre, le courant s'annule. La condition s'écrit donc :

$$\frac{\partial C(x=N_d,t)}{\partial x} = 0 \tag{2.83}$$

Avec N_d étant un point de terminaison de l'arbre.

Chapitre 3

Le comportement de l'oxygène au sein de l'acinus pulmonaire

Dans le chapitre précédent, nous avons présenté une description détaillée des mécanismes mis en jeu dans le transfert de l'oxygène depuis l'air alvéolaire jusqu'au sang. A chacun de ces mécanismes correspond une résistance au passage de l'oxygène vers le sang dont l'ampleur va varier en fonction des conditions de ventilation. Nous pouvons maintenant résoudre l'équation de convection-diffusion au sein de l'acinus. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons plus particulièrement au comportement dans l'espace et dans le temps de l'oxygène au sein de l'acinus pulmonaire en étudiant notamment la variation temporelle et spatiale de la pression partielle en oxygène dans les alvéoles et du flux d'oxygène absorbé. Pour cela, nous nous placerons à une valeur de perméabilité donnée différente de celle déterminée à la section 2.2.4 à partir de la formulation de Roughton et Forster. Nous justifierons notre choix dans le chapitre suivant.

En nous plaçant à perméabilité constante, nous allons dans un premier temps faire une étude spatio-temporelle de la pression partielle et du flux d'oxygène au sein de la structure acinaire simplifiée symétrique uniforme.

Cela nous permettra notamment de montrer une non uniformité spatiale importante de la pression partielle. Puis, dans le but de comprendre quel serait le comportement au sein de la géométrie acinaire réelle, nous ferons le même travail dans une réprésentation asymétrique plus réaliste. Au préalable, nous présenterons en détail de quelle manière nous construisons nos acini asymétriques. Nous verrons les différences qui interviennent sur la distribution spatiale du flux d'oxygène ce qui nous amènera à mettre en évidence une hétérogénéité importante de la répartition de ce flux. Par une étude plus approfondie, nous tenterons alors d'en déterminer les paramètres géométriques influents.

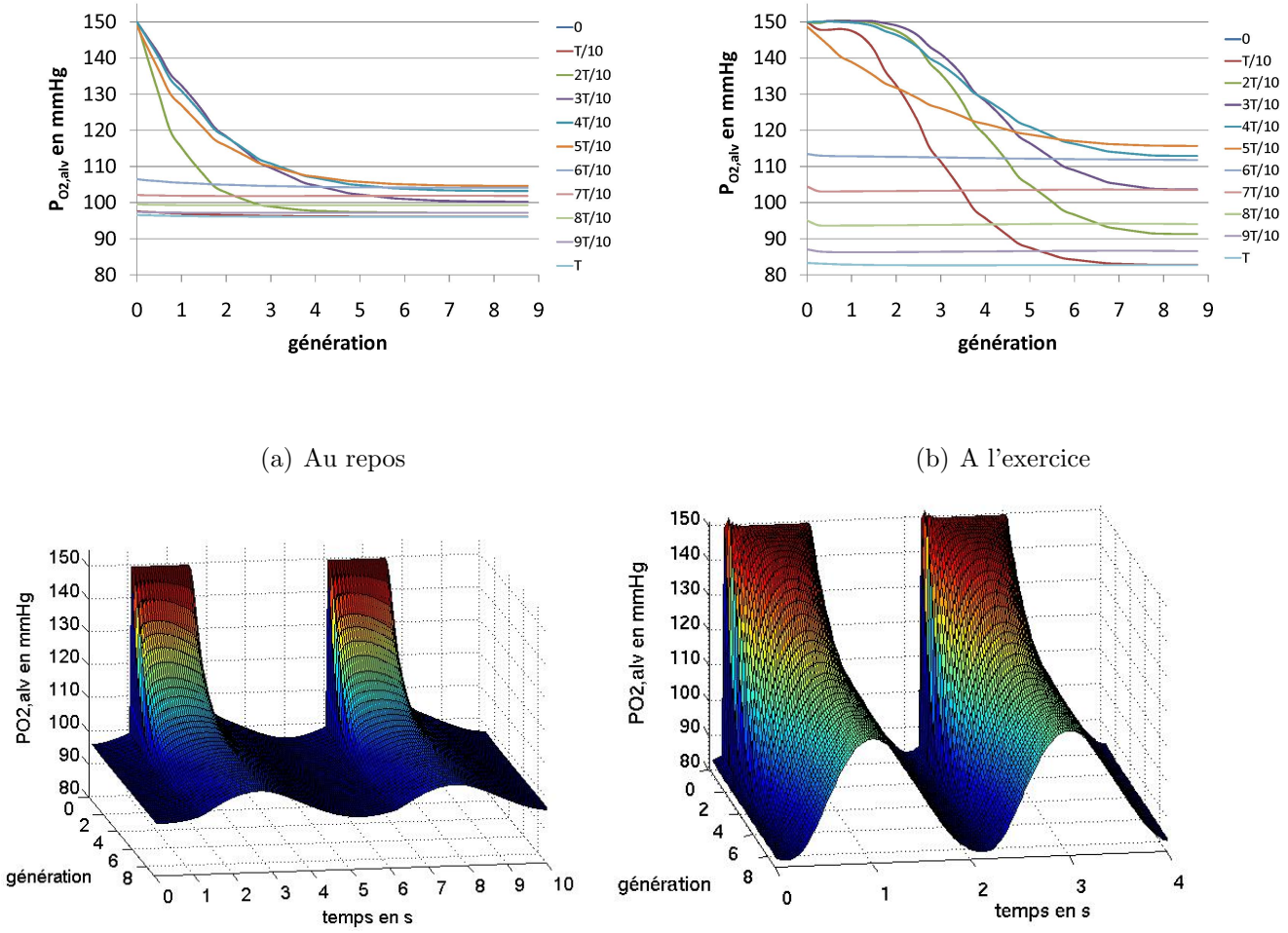
3.1 Etude spatiale et temporelle du comportement de l'oxygène au sein d'une géométrie acinaire symétrique uniforme

Les résultats de nos calculs fournissent pour chaque valeur supposée de la perméabilité de cet acinus artificiel une carte dans le temps et dans l'espace acinaire des pressions partielles et des flux d'oxygène. Nous avons commencé notre étude en utilisant la géométrie symétrique uniforme. Rappelons que celle-ci suppose que toutes les caractéristiques géométriques de l'arbre acinaire sont identiques. Nous considérons donc un acinus moyen d'un volume de 187 mm^3 (acinus moyen issu des données d'Haefeli-Bleuer et Weibel [1]) avec un diamètre extérieur de 0,74 mm, un diamètre intérieur de 0,30 mm et une longueur de branche de 0,85 mm. Dans cet acinus à géométrie symétrique uniforme, la surface d'échange ne dépend pas de la position dans l'arbre acinaire, il en est donc de même pour le paramètre κ. En revanche, celui-ci dépendant du volume, il est variable dans le temps. Sa valeur pour un volume de 70% CPT (soit la capacité vitale [2]) dans une branche est de 29 mm^{-1} (ce qui correspond pour un poumon complet à une surface d'échange de 122 m^2 et une capacité vitale CV de 4340 ml). Nous résolvons dans cette géométrie l'équation de convection-diffusion pour une valeur de perméabilité W donnée. Nous étudierons les conditions de ventilation suivantes : le repos pour une ventilation minute de 7,1 L/min et l'exercice modéré pour une ventilation minute de 68,1 L/min.

3.1.1 La pression partielle en oxygène dans le temps et dans l'espace

Les figures (3.1(a)) et (3.1(b)) représentent l'évolution de la pression partielle en oxygène respectivement au repos et à l'effort en fonction de la génération le long d'un chemin dans l'arbre acinaire pour des valeurs de perméabilité donnée différentes de celle déterminée à la section 2.2.4 à partir de la formulation de Roughton et Forster. Nous expliquerons dans le chapitre suivant pour quelle raison nous avons choisi de traiter

ces perméabilités en particulier. Chaque courbe correspond à un instant du cycle de ventilation. Pour une géométrie symétrique comme celle que l'on considère, tous les chemins parcourus sont évidemment identiques.



(a) Au repos

(b) A l'exercice

(c) Au repos

(d) A l'exercice

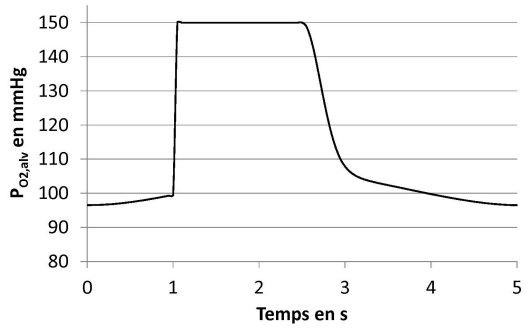
FIGURE 3.1 – *Graphe de la pression partielle en oxygène en fonction de la génération au repos (W_{rest}=0,54 $\mu m/s$) et à l'effort (W_{ex}=4,2 $\mu m/s$)*

Sur les graphes (3.1(c)) et (3.1(d)), nous avons représenté la répartition spatiale de la pression partielle en oxygène au cours de deux cycles de ventilation successifs. Comme l'avait suggéré Weibel en 1981 [3] et contrairement aux idées d'uniformité de la pression alvéolaire, on observe un gradient de pressions partielles le long de l'arbre acinaire. La

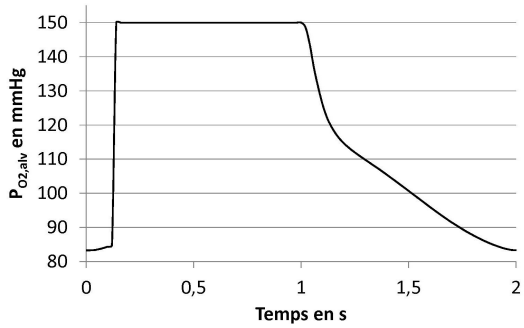
variation temporelle quasi sinusoïdale est due au profil de la vitesse de l'air au cours d'un cycle de ventilation. Au début de l'inspiration, l'air frais est transporté depuis la trachée jusqu'à l'entrée des acini à travers l'arbre trachéobronchique. Pendant cette période très courte du cycle de ventilation, la pression partielle en oxygène à l'entrée de l'acinus est donc égale à la pression partielle en oxygène dans l'espace mort anatomique. Ce temps d'arrivée moyen dans les acini au repos et à l'exercice peut être déterminé à partir des caractéristiques géométriques de l'arbre trachéobronchique [4]. A l'effort, la vitesse de l'air au niveau de la trachée est assez rapide (environ 10 m/s) favorisant un temps d'arrivée très court de l'ordre de 0,1 s. Au repos, la vitesse à la trachée étant plus lente (en moyenne 10 fois plus lente qu'à l'exercice), le temps d'arrivée est beaucoup plus important de l'ordre de 1 s. Une fois l'air frais parvenu jusqu'à l'entrée de l'acinus, la pression partielle en oxygène dans les dernières générations augmente jusqu'à la fin de l'inspiration tandis qu'à l'entrée, cette pression est supposée constante et égale à 150 mmHg. Au repos, la vitesse de l'air à l'entrée de l'acinus est assez faible (de l'ordre de 1 cm/s), le transport de l'oxygène est donc très vite dominé par la diffusion, et l'on observe alors une diminution spatiale très brusque de la pression partielle. A l'effort, la vitesse d'entrée dans l'acinus est plus élevée (de l'ordre de 10-20 cm/s), l'oxygène est donc principalement soumis au flux convectif sur les premières générations de l'arbre acinaire et la pression partielle reste quasi constante à ce niveau. A l'expiration, l'air vicié étant redirigé vers l'extérieur, la pression partielle diminue au cours du temps jusqu'à revenir à sa valeur initiale à la fin du cycle.

L'entrée et sur les branches terminales de l'arbre acinaire

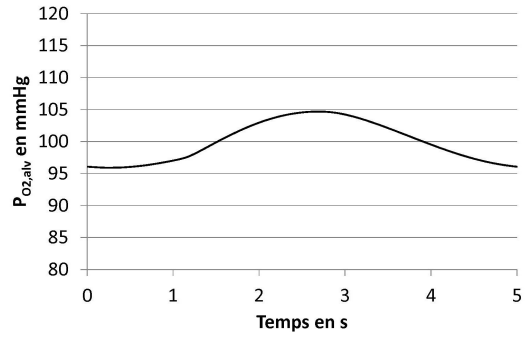
Nous avons représenté sur les figures (3.2) la pression partielle en oxygène à l'entrée et sur une branche terminale de l'acinus au cours d'un cycle de ventilation au repos et à l'effort.



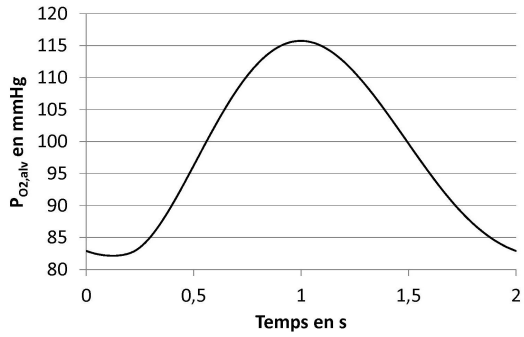
(a) $P_{O_2,alv}$ à l'entrée au repos



(b) $P_{O_2,alv}$ à l'entrée à l'exercice



(c) $P_{O_2,alv}$ sur une branche terminale au repos



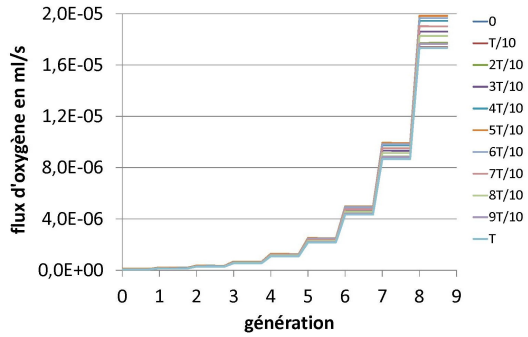
(d) $P_{O_2,alv}$ sur une branche terminale à l'exercice

FIGURE 3.2 – *Graphe de la pression partielle en oxygène $P_{O_2,alv}$ à l'entrée et sur une branche terminale au cours d'un cycle de ventilation au repos (W_{rest}=0,54 $\mu m/s$) et à l'effort (W_{ex}=4,2 $\mu m/s$)*

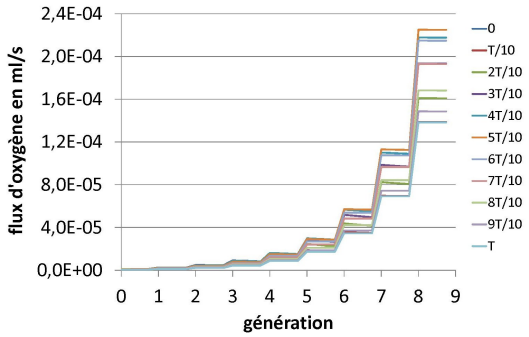
On retrouve sur les graphes (3.2(a)) et (3.2(b)) d'une part le temps d'arrivée variable en fonction des conditions de ventilation et d'autre part, les conditions à l'entrée que nous avons imposé (voir section 2.5). Les figures (3.2(c)) et (3.2(d)) montrent que l'amplitude des variations de la pression partielle en oxygène $P_{O_2,alv}$ au cours d'un cycle de ventilation augmente avec la ventilation minute. Au repos, l'amplitude est d'environ 10 mmHg alors qu'à l'effort, elle est de 35 mmHg.

3.1.2 Le flux d'oxygène transféré vers le sang dans le temps et dans l'espace

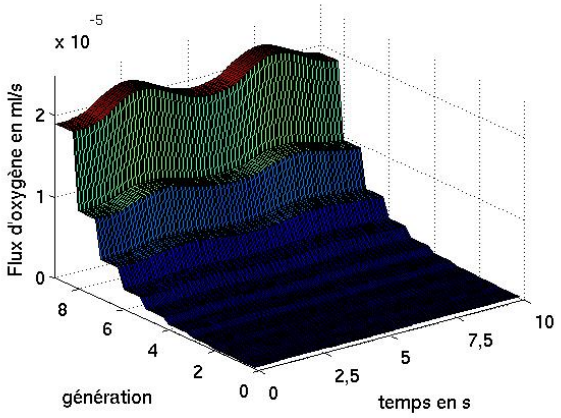
Les figures (3.3(a)) et (3.3(b)) représentent l'évolution spatiale du flux d'oxygène. Le cycle respiratoire est divisé en 10 intervalles et chaque courbe correspond à un instant au cours de ce cycle. Sur les graphes (3.3(c)) et (3.3(d)) figure la variation du flux en fonction de la génération au cours de deux cycles de ventilation successifs.



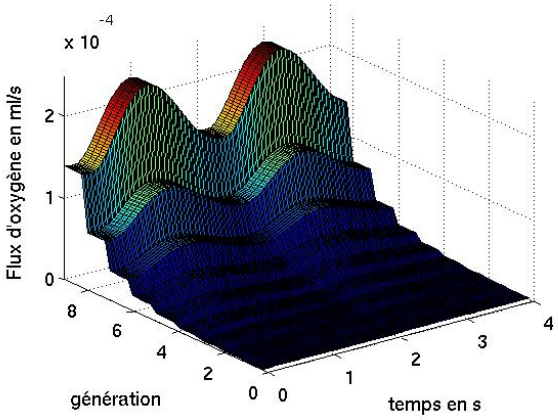
(a) Au repos



(b) A l'exercice



(c) Au repos



(d) A l'exercice

FIGURE 3.3 – *Graphe du flux d'oxygène en fonction de la génération au cours de deux cycles de ventilation successifs au repos (W_{rest}=0,54 $\mu m/s$) et à l'effort (W_{ex}=4,2 $\mu m/s$)*

La forme en escalier que présente ces deux graphes est due à la structure dichotomique

de l'acinus. En effet, le nombre de branches doublant à chaque nouvelle génération, le flux d'oxygène absorbé double de la même façon. On retrouve sur les deux figures (3.3(c)) et (3.3(d)) la variation temporelle sinusoïdale que l'on observait pour la pression partielle avec une amplitude dépendante des conditions de ventilation. A l'exercice, on observe une amplitude de variations nettement plus importante qu'au repos. Cela est dû encore une fois au profil de vitesse ou plus précisément à la dilatation du volume de l'acinus qui est d'autant plus intense que la ventilation minute est élevée.

La géométrie acinaire que nous venons d'étudier est une représentation très simplifiée de la géométrie réelle. Nous sommes donc en droit de nous demander si un acinus artificiel avec une géométrie plus réaliste fonctionnerait de la même façon. Dans la section qui suit, nous proposons donc de résoudre le même problème dans une géométrie plus complexe asymétrique réaliste. Au préalable, nous ferons une description détaillée de la construction de ces arbres acinaires.

3.2 Le fonctionnement de l'acinus dans une géométrie acinaire asymétrique réaliste

Dans un premier temps, nous allons voir quelles modifications sont apportées au modèle lorsque l'on étudie ces structures acinaires plus réalistes.

3.2.1 Les particularités de la géométrie asymétrique

Les sacs alvéolaires

Dans le chapitre (1), nous avons vu que les branchements terminaux étaient appelés des *sacs alvéolaires*. Généralement, les sacs alvéolaires ont des diamètres intérieurs plus faibles que les conduits de l'ordre du diamètre d'un alvéole et surtout leurs extrémités sont recouvertes d'un agrégat d'alvéoles (voir figure (3.4)).

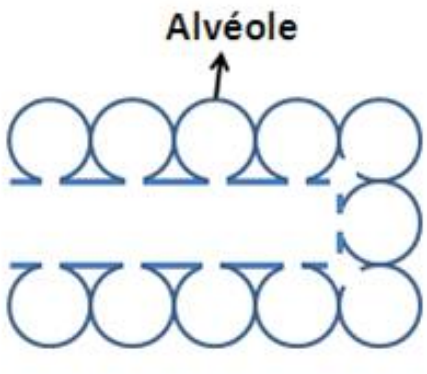


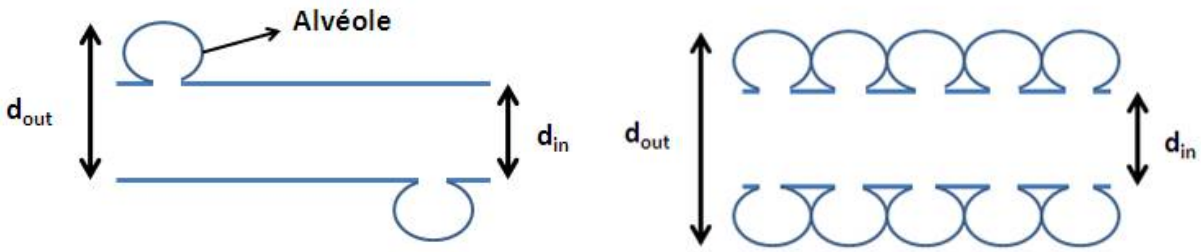
FIGURE 3.4 – *Schéma d'un sac alvéolaire*

Les géométries asymétriques prennent donc en compte la présence de ces sacs alvéolaires sur les terminaisons.

Le diamètre hydrodynamique

Contrairement au cas symétrique uniforme, ces configurations irrégulières prennent en compte le fait que sur les générations 0, 1 et 2, les alvéoles ne recouvrent que partiellement la paroi membranaire [5], [1]. Ceci a un effet sur le diamètre hydrodynamique qui sera a priori plus petit sur ces générations. C'est pourquoi, nous avons défini le diamètre hydrodynamique à ce niveau de la façon suivante : $d_{hyd} = d_{out} - \frac{3}{4}(d_{outmax} - d_{inmax})$ où d_{outmax} et d_{inmax} sont les diamètres extérieurs et intérieurs maximaux (soit pour un volume CPT) et d_{out} le diamètre extérieur au temps t. Ce diamètre hydrodynamique suggère qu'il est possible de trouver des zones sur une branche totalement dépourvues d'alvéoles et des zones localement tapissées d'alvéoles (voir schéma (3.5(a))). Pour compenser cela, nous avons considéré qu'en moyenne l'écoulement se fait uniquement dans un quart de l'alvéole.

Pour les zones de l'arbre totalement recouvertes d'alvéoles (voir schéma (3.5(b))), on considère $d_{hyd} = d_{out} - \frac{1}{2}(d_{outmax} - d_{inmax})$. Ceci revient à dire que l'écoulement se fait dans la moitié de l'alvéole, comme c'est le cas partout pour l'acinus symétrique uniforme.



(a) Conduit partiellement couvert d'alvéoles (b) Conduit complétement couvert d'alvéoles

FIGURE 3.5 – *Schéma d'un conduit alvéolaire*

Il s'agit bien évidemment ici d'une approximation du diamètre hydrodynamique.

La surface d'échange

Dans ces géométries, on ne peut plus considérer une surface alvéolaire globale constante dans toutes les branches de l'acinus. Nous introduisons alors une surface alvéolaire locale soit une surface propre à chaque branche. Haefeli-Bleuer et Weibel nous renseignent sur la surface alvéolaire totale $S_{alv,\text{tot}}$, la longueur moyenne $l_{duct,\text{mean}}$ et le diamètre intérieur moyen $d_{int,\text{mean}}$ des branches par génération pour un acinus symétrique non uniforme moyen à 9 générations (pour lequel toutes les branches d'une même génération ont les mêmes surfaces) [1]. Nous avons regroupé ces valeurs dans le tableau (3.1).

z	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$S_{alv,\text{tot}}$ (mm^2)	2,5	16,7	41,4	74,8	158,5	253,0	479	873	1563	3260
$l_{duct,\text{mean}}$ (mm)	0,8	1,33	1,12	0,93	0,83	0,70	0,70	0,70	0,67	0,75
$d_{out,\text{mean}}$ (mm)	0,50	0,50	0,49	0,40	0,38	0,36	0,34	0,31	0,29	0,25

TABLE 3.1 – *Valeurs de la surface alvéolaire, de la longueur et du diamètre moyen par génération. (d'après Haefeli-Bleuer et Weibel, 1987 [1])*

Les valeurs de la surface alvéolaire par génération sont données en proportion de la surface

des conduits [1]. A partir du diamètre intérieur moyen $d_{in,\text{mean}}$, de la longueur moyenne $l_{duct,\text{mean}}$ et de la surface $S_{alv,\text{tot}}$ par génération de cet acinus, nous avons donc pu établir une relation systématique dépendante de la génération z permettant de déterminer la surface alvéolaire $S_{alv,\text{branch}}$ pour n'importe quelle branche de diamètre intérieur $d_{in,\text{branch}}$ et de longueur $l_{duct,\text{branch}}$. La relation s'énonce de la façon suivante :

$$S_{alv,\text{branch}}(z,i) = \frac{S_{alv,\text{tot}}(z)}{2^z}.\left(\frac{d_{in,\text{branch}}(z,i)}{d_{in,\text{mean}}(z)}\right).\left(\frac{l_{duct,\text{branch}}(z,i)}{l_{duct,\text{mean}}(z)}\right) \tag{3.1}$$

$S_{alv,\text{branch}}(z,i)$ est donc la surface alvéolaire de la i^{e} branche de la génération z. Sur les terminaisons soient les sacs alvéolaires se trouvent des agrégats d'alvéoles. Notre modèle le prend en compte et la relation de la surface alvéolaire sur les terminaisons devient alors :

$$S_{alv,\text{branch}}(z,i) = \frac{S_{alv,\text{tot}}(z)}{2^z}.\left(\frac{d_{in,\text{branch}}(z,i).l_{duct,\text{branch}}(z,i) + \left(\frac{d_{in,\text{branch}(z,i)}}{2}\right)^2}{d_{in,\text{mean}}(z).l_{duct,\text{mean}}(z) + \left(\frac{d_{in,\text{mean}(z)}}{2}\right)^2}\right) \tag{3.2}$$

Ce modèle est vérifié quelque soit la géométrie considérée. En effet, si on l'applique à l'arbre symétrique uniforme, on retrouve une surface alvéolaire de 130 m^2 égale à celle que nous avions auparavant.

Pour résoudre l'équation de convection-diffusion, nous avons besoin de connaître la surface d'échange. Or, nous ne sommes pas en mesure de remonter à une valeur exacte de la surface capillaire locale pour ces acini particuliers, c'est pourquoi nous avons considéré ici que la surface d'échange était égale à la surface alvéolaire.

Afin d'ajuster au mieux nos géométries acinaires à la réalité anatomique, nous nous sommes appuyés sur les travaux d'Haefeli-Bleuer et Weibel [1]. Pour générer ces représentations asymétriques, nous avons introduit deux paramètres de contrôle : d'une part l'écart-type σ qui caractérise les fluctuations des tailles de branche sur une même génération et d'autre part la probabilité p d'interrompre une arborescence.

La fluctuation σ

L'anatomie acinaire présente une variabilité structurelle importante. Haefeli-Bleuer et Weibel ont étudié en détail cette variabilité en mesurant à chaque génération la valeur moyenne et l'écart-type des distributions des longueurs et des diamètres (voir figure (3.6)).

TABLE 2. Dimensions of intraacinar airway segments in microns

Generation	Segment length				Inner diameter				Outer diameter			
	Duct		Sac		Duct		Sac		Duct		Sac	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0					498	54			736	—		
1	1,330	354			497	38			694	102		
2	1,118	448			492	48			686	85		
3	930	263			397	50			700	95		
4	832	207			382	46			711	116		
5	671	201			356	38			684	141		
6	692	219	1,518	—	335	36			694	113	575	—
7	716	233	1,395	378	311	44	244	76	708	138	857	242
8	693	213	1,167	342	299	40	258	37	717	112	701	122
9	670	226	993	305	289	39	251	40	681	123	646	122
10	637	188	957	289	271	37	250	40	630	120	644	109
11	782	—	778	179	334	16	238	39	759	65	578	100
12			(1,357)	(337)			(245)	(13)			(707)	(29)
Mean	730	258	1,012	323	323	60	251	40	699	122	656	127

Measurements on all acini pooled for each generation.

FIGURE 3.6 – *Tableau de valeurs rassemblant les diamètres moyens intérieurs et extérieurs ainsi que les longueurs moyennes des branches par génération et leurs écart-types (d'après Haefeli-Bleuer et Weibel [1])*

Nous basant sur cette description statistique, nous avons élaboré un modèle stochastique des paramètres géométriques pour chaque génération. Les longueurs et les diamètres sont des variables aléatoires indépendantes qui suivent une loi gaussienne d'écart-type σ. σ est identique pour une même génération mais varie d'une génération à l'autre.

La probabilité d'interruption p

L'anatomie acinaire présente également une asymétrie de topologie caractérisée par une non uniformité de la longueur des chemins au sein de l'arbre. La statistique par génération réalisée dans l'étude d'Haefeli-Bleuer et Weibel montre que des terminaisons apparaissent dès la 7e génération. Nous avons modélisé cela par une probabilité d'inter-

ruption de l'arborescence p à partir de la génération 7. Cette probabilité d'interruption modifie principalement le volume de l'acinus. En effet, plus p est élevée, plus le volume est petit et inversement.

Nous allons étudier une représentation asymétrique qui suppose une probabilité p variable en fonction de la génération. Cette configuration est directement inspirée de l'anatomie pulmonaire [1]. A partir des travaux d'Haefeli-Bleuer et Weibel, nous pouvons connaître le nombre de segments en moyenne par génération (voir figure (3.7)).

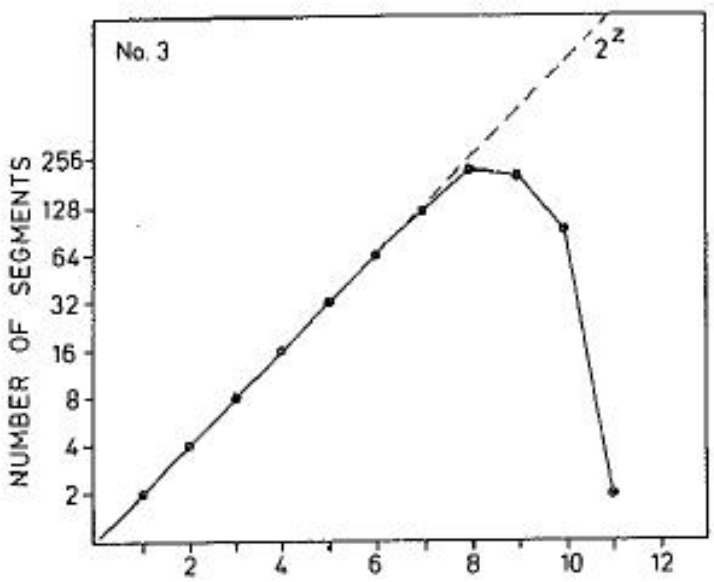


FIGURE 3.7 – *Nombre de segments par génération pour un acinus réel (d'après Haefeli-Bleuer et Weibel, 1987 [1]).*

La figure (3.7) montre qu'avant la génération 7, il n'y a aucune interruption de branchements. Entre la génération 7 et 8, seule une faible proportion des segments a disparu. Le paramètre d'interruption p à la génération 7 est donc a priori faible. De la génération 8 à 9, cette proportion est un peu plus élevée mais la probabilité p reste relativement faible. Entre la génération 9 et 10, le nombre de segments diminue significativement ce qui correspond à une augmentation de la probabilité p.

La modélisation d'une configuration géométrique proche de l'anatomie acinaire moyenne nécessite donc de prendre en compte une probabilité d'interruption variable en fonction de la génération. En moyenne, la génération pour laquelle la fréquence des segments est maximale est la 8e. En partant de ces considérations, nous avons généré un acinus asymétrique à 10 générations d'un volume d'environ 190 mm^3 avec une probabilité p variable et des paramètres de fluctuation par génération σ égaux à ceux mesurés par Haefeli-Bleuer et Weibel. Nous avons déterminé la surface d'échange pour un poumon constitué d'environ 32000 de ces acini, elle s'élève dans ce cas à 125 m^2.

Nous avons donc décrit en détail de quelle manière nous construisions les géométries acinaires asymétriques. Nous allons maintenant pouvoir étudier le comportement de l'oxygène au sein d'une de ces configurations plus réalistes afin de visualiser quelles différences interviennent par rapport au comportement observé dans le cas de l'acinus symétrique uniforme.

3.2.2 Etude du flux d'oxygène transféré vers le sang le long de l'acinus au cours du temps pour un acinus asymétrique

Les profils de pression partielle $P_{0_2,alv}$ en fonction de la génération et du cycle de ventilation sont sensiblement les mêmes que dans le cas symétrique uniforme. Nous avons donc choisi de ne pas les présenter ici. En revanche, une première différence de comportement intervient lorsque l'on étudie l'évolution spatiale du flux d'oxygène transféré vers le sang. En effet, celle-ci est particulièrement intéressante dans la mesure où certaines arborescences sont interrompues prématurément dans l'arbre.

Les figures (3.8(a)) et (3.8(b)) représente l'évolution du flux d'oxygène transféré vers le sang le long de l'arborescence de l'acinus. Chaque courbe correspond à un instant du cycle de ventilation. Sur les graphes (3.8(c)) et (3.8(d)), nous avons ajouté l'axe

des temps pour visualiser la variation du flux au cours de deux cycles de ventilation successifs.

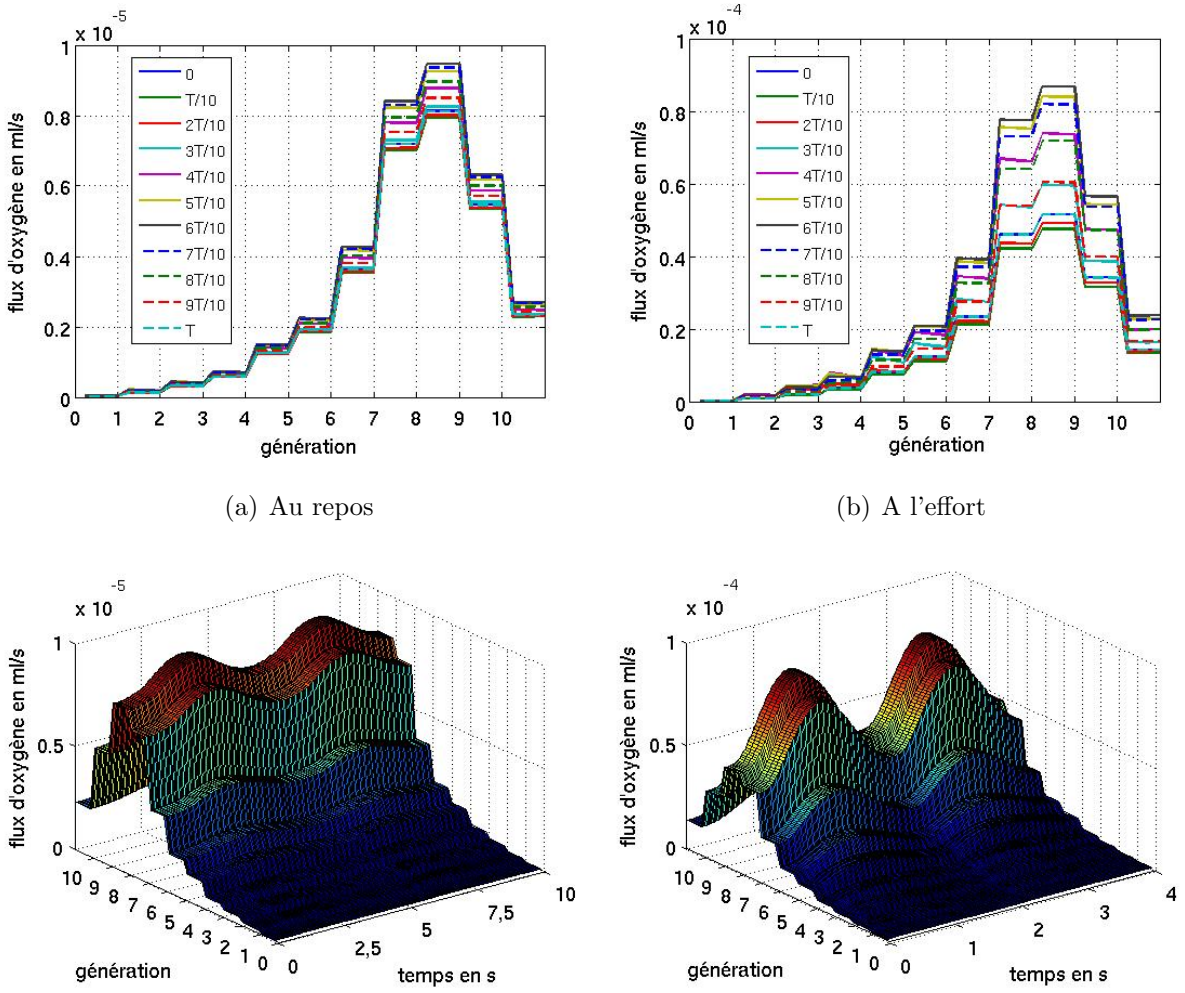
Jusqu'à la génération 7, nous distinguons toujours cette structure en marche d'escalier due à la structure dichotomique parfaite de l'arbre à ce niveau. Bien évidemment, ici le flux d'oxygène transféré ne double pas exactement étant donné que le volume de chaque branche est différent. Au-delà de la 7e génération, certaines arborescences peuvent s'interrompre, c'est pourquoi l'évolution du flux devient beaucoup plus désordonnée. A ce niveau, le flux par génération va fortement dépendre du nombre de branches mais surtout du volume pour chaque génération. Nous les avons évalués par génération à partir de la génération 7. Nous avons rapporté cela dans le tableau (3.2).

Génération z	7	8	9	10
Nombre de branches	128	174	102	46
Volume $V_{out}(z)$ (mm^3)	47	54	36	16

TABLE 3.2 – *Nombre de branches et volume par génération sur l'acinus asymétrique*

La comparaison des graphes (3.8) et du tableau (3.2) montre une corrélation importante entre le volume de la génération, le nombre de segments branchés et le flux sur cette même génération. Dès que le volume varie entre deux générations succesives, le flux suit exactement la même tendance.

Le flux d'oxygène présente donc un comportement très différent dans cette géométrie réaliste. De même, nous pouvons nous demander de quelle manière serait distribué le flux d'oxygène entre les différents sous-arbres de l'arbre acinaire. Certaines zones seraient-elles préférées à d'autres ? Sur des géométries symétriques, tous les chemins parcourus depuis l'entrée de l'acinus jusqu'à la dernière génération sont identiques, la distribution spatiale du flux d'oxygène est donc très homogène. En revanche, que se passerait-il dans une structure asymétrique ?



(a) Au repos

(b) A l'effort

(c) Au repos

(d) A l'effort

FIGURE 3.8 – *Graphe du flux d'oxygène en fonction de la génération au cours de deux cycles de ventilation successifs pour un acinus asymétrique au repos (W_{rest}=0,44 $\mu m/s$) et à l'effort (W_{ex}=3,0 $\mu m/s$)*

3.2.3 L'influence de la géométrie asymétrique sur la répartition du flux d'oxygène

L'hétérogénéité de la répartion du flux d'oxygène dans un acinus asymétrique

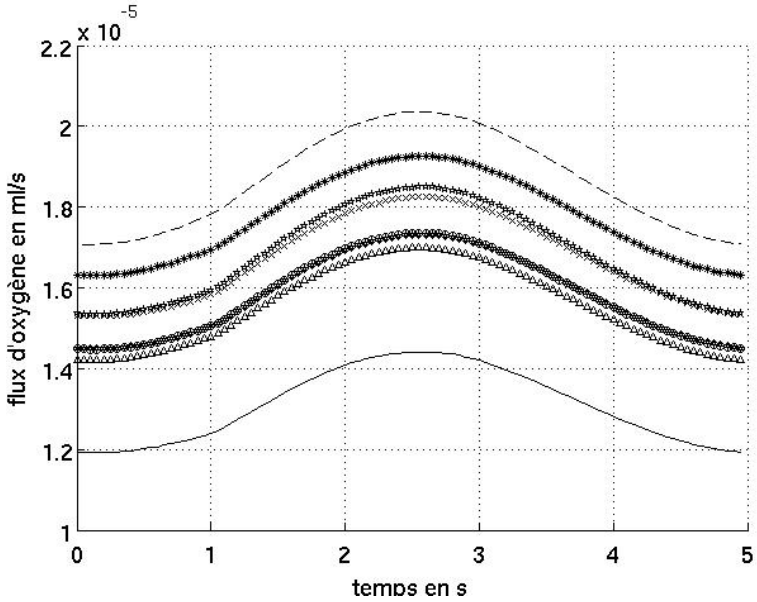
Nous avons calculé et représenté le flux dans huit sous-structures acinaires de l'arbre asymétrique que l'on appelle les subacini. Ces huit sous-arbres ont chacun comme branche d'origine une branche de la 3e génération de l'acinus. Les graphes (3.9(a)) et (3.9(b)) représentent le flux d'oxygène en fonction d'un cycle de ventilation dans chacun de ces subacini de l'acinus asymétrique respectivement au repos et à l'effort.

Chacune des 8 courbes présentées sur les figures (3.9(a)) et (3.9(b)) représentent le flux d'oxygène dans un subacinus au cours du temps. Il est évident que si nous tracions ces mêmes courbes dans le cas d'un acinus symétrique, les 8 courbes correspondantes aux flux pour les 8 subacini coincideraient exactement. Dans la géométrie asymétrique réaliste, on voit très clairement que chaque subacinus présente un flux d'une amplitude différente suggérant que la répartition du flux au sein de l'acinus est relativement hétérogène que ce soit au repos ou à l'effort. Pour corroborer cela, nous avons regroupé dans le tableau (3.3) la valeur des consommations d'oxygène correspondantes à chaque subacinus. Nous avons également rapporté le volume de chaque subacinus.

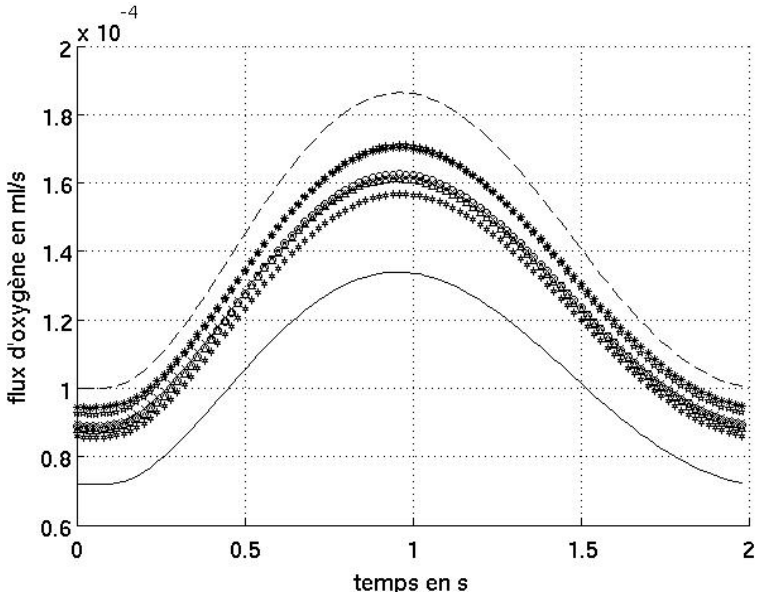
Subacinus	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5	n° 6	n° 7	n° 8
Volume (mm^3)	21,4	23,6	18,8	25,6	27,9	21,7	23,0	24,7
Repos (10^{-5} mmol/min)	4,2	4,2	3,5	4,8	5,0	4,2	4,5	4,5
Effort (10^{-4} mmol/min)	3,3	3,4	2,8	3,5	3,8	3,3	3,4	3,5

TABLE 3.3 – *Valeurs du volume et de la consommation d'oxygène en mmol/min dans chacun des subacini au repos et à l'effort pour respectivement W_{rest}=0,44 $\mu m/s$ et W_{ex}=3,0 $\mu m/s$.*

D'après le tableau (3.3), il semble que la distribution du flux d'oxygène est piloté par



(a) Au repos



(b) A l'effort

FIGURE 3.9 – *Graphe du flux d'oxygène en fonction d'un cycle de ventilation dans chacun des subacini de l' acinus asymétrique n° 1 au repos et à l'effort*

le volume des subacini. En effet, nous pouvons remarquer que le flux d'oxygène dans un subacinus est d'autant plus élevé que son volume est élevé. Des résultats du tableau (3.3), nous pouvons également en déduire une valeur moyenne et un écart-type de la consommation d'oxygène dans les subacini qui nous permettra de calculer un taux d'hétérogénéité χ_{as} égal au rapport de l'écart-type sur la valeur moyenne.

	Repos	Effort
Moyenne	$4{,}3.10^{-5}$ mmol/min	$3{,}4.10^{-4}$ mmol/min
Ecart- type	$4{,}4.10^{-6}$ mmol/min	$3{,}1.10^{-5}$ mmol/min
Taux d'hétérogénéité χ_{as}	9%	10%

TABLE 3.4 – *Moyenne et écart-type de la consommation d'oxygène dans les subacini de l'acinus asymétrique n° 1 et taux d'hétérogénéité χ_{as} au repos et à l'effort pour respectivement W_{rest}=0,44 $\mu m/s$ et W_{ex}=3,0 $\mu m/s$.*

Pour vérifier la reproductibilité de notre résultat quant à l'hétérogénéité de la répartition du flux d'oxygène, nous avons déterminé le taux d'hétérogénéité χ_{as} dans trois autres acini asymétriques de volume et surface d'échange très proches de l'acinus étudié jusqu'à maintenant au repos et à l'effort. Les caractéristiques géométriques de ces arbres acinaires sont regroupées dans le tableau (3.5). Nous avons rappelé celles de l'arbre asymétrique étudié jusqu'à maintenant. Il correspond à l'arbre de référence n° 1. Les résultats rapportant le taux d'hétérogénéité pour les quatre acini sont rassemblés dans le tableau (3.6).

Le tableau (3.6) confirme donc le fait que dans des acini à géométries plus réalistes, le flux d'oxygène transféré vers le sang est réparti dans l'arbre de façon très hétérogène. Par ailleurs, nous observons une variabilité du taux d'hétérogénéité en fonction de l'acinus considéré, χ_{as} variant de 6% à 12% au repos et de 8% à 10% à l'effort. En revanche, aucune tendance particulière permettant de décrire le taux χ_{as} au repos par rapport à celui à l'effort ne se dégage ici. De plus, nous avons déterminé un pourcentage de variation du volume des subacini dans chacun des acini. Dans les acini n° 1 et n° 2, ce

Référence de l'arbre	V_{out} (mm^3)	S_{ac} (mm^2)
n° 1	190	125
n° 2	179	119
n° 3	187	122
n° 4	187	126

TABLE 3.5 – *Caractéristiques géométriques de chacun des acini asymétriques à 10 générations en considérant une probabilité d'interruption p variable.*

Référence de l'arbre	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4
χ_{as} au repos	10%	12%	6%	7%
χ_{as} à l'effort	9%	10%	8%	9%

TABLE 3.6 – *Valeurs du taux d'hétérogénéité χ_{as} pour les quatre acini asymétriques à probabilité variable au repos et à l'effort pour respectivement W_{rest}=0,44 $\mu m/s$ et W_{ex}=3,0 $\mu m/s$.*

taux s'élève à 12%, dans le n° 3, il vaut 7% et dans le n° 4, 8%. χ_{as} semble plus élevé quand le pourcentage de variation du volume des subacini est lui-même plus élevé. Nous retrouvons donc ici une corrélation importante entre l'amplitude de variation du volume des subacini et le taux d'hétérogénéité au sein de l'acinus.

Les paramètres influents sur l'hétérogénéité de la répartition du flux d'oxygène

Nous avons voulu comprendre comment la géométrie gouverne la répartition du flux d'oxygène au sein de l'acinus pulmonaire. Pour cela, nous avons considéré des configurations acinaires asymétriques un peu simplifiées pour lesquelles le paramètre p reste constant dans tout l'arbre. Nous avons pris comme acinus de référence un acinus pour lequel p est égal à 0,7. Dans un premier temps, nous avons fixé le paramètre p et diminué les paramètres de fluctuations σ : d'abord en réduisant d'un facteur 3 ceux mesurés expérimentalement puis en éteignant complétement les fluctuations (σ=0). Dans un second temps, nous avons fixé les paramètres de fluctuations à ceux mesurés

expérimentalement et fait varier le paramètre p, d'une part en imposant p égale à 0,9 et d'autre part en imposant p égale à 0,5.

Nous avons résolu l'équation de convection-diffusion dans ces acini à géométrie modifiée. Les résultats sont regroupés dans le tableau (3.7) au repos et à l'effort.

Géométrie	p=**0,7,** σ=σ_{exp}	p=0,7, σ=$\frac{\sigma_{exp}}{3}$	p=0,7, σ=0	p=0,9, σ=σ_{exp}	p=0,5, σ=σ_{exp}
χ_{as} (Repos)	**12%**	12%	12%	9%	23%
χ_{as} (Effort)	**11%**	11%	11%	9%	25%

TABLE 3.7 – *Résultats obtenus en faisant varier les paramètres de contrôle de la géométrie au repos pour W_{rest}=0,46 $\mu m/s$ et à l'effort pour W_{ex}=3,0 $\mu m/s$*

Nous pouvons d'abord constater que la variation du paramètre de fluctuation σ n'a auncune influence sur l'hétérogénéité de la répartition du flux d'oxygène. En effet, le taux χ_{as} ne présente aucune variation lorsque σ varie que ce soit au repos ou à l'effort. Il n'y a donc pas ici d'effet de la variabilité de la structure interne sur l'hétérogénéité de la répartition du flux d'oxygène.

En revanche, la variation du paramètre p semble avoir nettement plus d'effet. La variation de la probabilité d'interruption p influe sur le taux d'hétérogénéité χ_{as}. En effet, plus p est grand, plus χ_{as} est faible. Intuitivement, nous nous attendions à trouver le résultat inverse, c'est-à-dire une diminution de l'hétérogénéité lorsque les interruptions des branchements sont moins fréquentes. Ce dernier résultat est donc surprenant. Nous avons donc fait la même étude pour cinq nouveaux acini en faisant varier de la même façon σ et p. Nous avons alors constaté une tendance complétement opposée à celle que nous avions observée, c'est-à-dire une diminution du taux d'hétérogénéité χ_{as} avec la diminution de la probabilité d'interruption p. Nous n'avons donc pas non plus pu conclure à une influence de la variabilité de la topologie sur l'hétérogénéité de la répartition du flux d'oxygène.

Finalement, nous ne pouvons ici conclure à un quelquonque rôle de la variabilité géométrique dans l'hétérogénéité de la répartition du flux d'oxygène. En effet, le taux d'hétérogénéité χ_{as} ne présente aucune tendance particulière que ce soit en fonction de la variabilité de la structure interne ou de la variabilité de la topologie.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons étudié le comportement de l'oxygène au sein de l'acinus pulmonaire. Un résultat important qui ressort ici est le fait que la pression n'est uniforme ni dans le temps, ni dans l'espace. De plus, nous avons vu que le flux d'oxygène était énormément piloté par le volume. De ce fait, des différences importantes interviennent lorsque l'on compare les résultats obtenus dans le cas de l'acinus symétrique uniforme et dans celui asymétrique réaliste. De même, une étude plus locale du flux d'oxygène transféré vers les sang dans les subacini a permis de mettre en évidence une hétérogénéité dans la répartition de ce flux au sein de l'acinus. Cette hétérogénéité au sein d'un acinus semble piloté par l'amplitude de la variation du volume dans les différents subacini. En revanche, aucune tendance particulière concernant une corrélation possible entre la variabilité anatomique de la structure interne ou de la topologie et l'hétérogénéité de la répartition du flux n'a pu être établie.

Bibliographie

[1] B. Haefeli-Bleuer and E.R. Weibel. Morphometry of the Human Pulmonary Acinus. *The Anatomical Record*, 220(4) :401–414, 1988.

[2] Per-Olof Astrand. *Précis de physiologie de l'exercice musculaire.* Masson, 1994.

[3] E.R. Weibel, C.R. Taylor, P. Gehr, H. Hoppeler, O. Mathieu, and G. M. O. Maloiy. Design of the mammalian respiratory system. IX. Functional and structural limits for oxygen flow. *Respiration Physiology*, 44 :151–164, 1981.

[4] M. Florens, B. Sapoval, and M. Filoche. An anatomical and functional model of the human tracheobronchial tree. *Journal of Applied Physiology*, en cours de publication, 2010.

[5] E.R. Weibel. *Pathway for oxygen : Structure and Function in The Mammalian Respiratory System.* Harvard University Press, Cambridge, Massachussets and London, England, 1984.

Chapitre 4

Le fonctionnement non linéaire de l'acinus dynamique

Dans le chapitre précédent, nous avons présenté le comportement global de l'oxygène au sein de l'acinus pulmonaire en imposant pour différentes géométries et conditions de ventilation une valeur de perméabilité donnée. Dans ce chapitre, nous allons justement nous focaliser sur cette perméabilité W. Pour cela, nous allons faire une étude approfondie de son influence sur le transport et le transfert de l'oxygène dans l'acinus. De ce travail, nous pourrons déterminer une perméabilité pour laquelle l'acinus artificiel est capable de retrouver les résultats physiologiques. Nous verrons que seule la détermination de W est nécessaire pour que notre acinus artificiel soit reconnu comme une machine équivalente à la machine réelle et cela malgré le choix d'imposer la pression partielle en oxygène dans le plasma égale à la pression veineuse constante.

Nous avons vu dans le chapitre 2 que la formulation classique de Roughton et Forster permet de déterminer une valeur de cette perméabilité globale. Nous verrons ici que cette valeur de perméabilité classique ne permet pas de rendre compte de la réalité physiologique et nous tenterons

d'expliquer les origines de ce désaccord. Le but est donc ici de mettre au point un modèle à un unique paramètre ajustable W et de déterminer la gamme de valeurs de perméabilité equivalente W permettant de restituer les données physiologiques de pression alvéolaire et de consommation d'oxygène.

Dans ce chapitre, nous résoudrons l'équation de convection-diffusion, dans un premier temps, dans une structure acinaire symétrique uniforme pour différentes valeurs de perméablité W au repos et à l'effort. L'objectif sera d'abord de mettre en évidence le caractère non linéaire du transport et du transfert de l'oxygène au sein de l'acinus. Puis, nous montrerons qu'il est possible de retrouver une gamme de valeur de W présentant des résultats compatibles avec les données physiologiques. Nous comparerons la perméabilité $W_{O_2}^{mHb}$ issue de la formulation de Roughton et Forster à nos résultats ce qui nous amènera à montrer les difficultés expérimentales rencontrées pour déterminer $W_{O_2}^{mHb}$ et les incohérences que ces dernières peuvent engendrer. Par la suite, nous ferons la même étude dans un acinus asymétrique plus réaliste. Nous comparerons ces résultats à ceux obtenus dans le cas symétrique uniforme et nous verrons qu'il existe une meilleure approximation de l'arbre acinaire réaliste. Ensuite, nous montrerons l'influence du volume de l'acinus sur son rôle de transporteur et d'échangeur d'oxygène. Puis, nous étudierons le comportement de l'acinus en présence d'une variation du temps d'arrivée de l'air frais. Enfin, nous ferons une étude détaillée de l'exercice maximal.

4.1 La réponse physiologique de l'acinus artificiel à géométrie symétrique uniforme

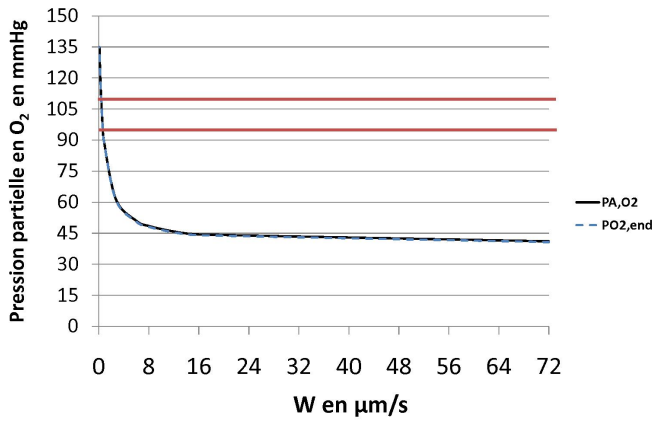
Nous avons donc commencé notre étude en utilisant la géométrie symétrique uniforme. Cette géométrie est décrite en détail dans le chapitre précédent à la section 3.1.

4.1.1 La pression alvéolaire au repos et à l'effort

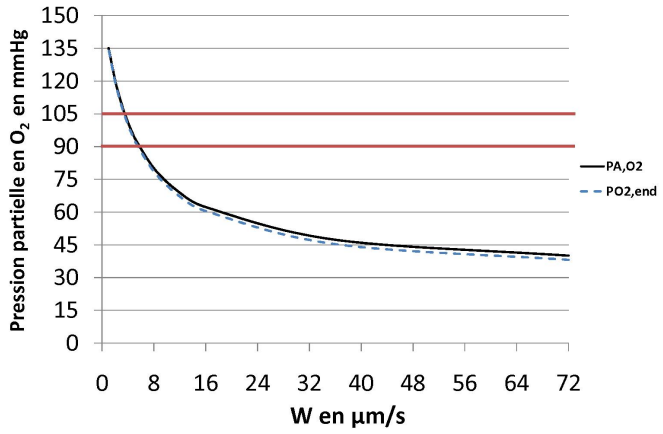
Nous avons représenté en figure (4.1(a)) et (4.1(b)) la pression alvéolaire moyenne P_{A,O_2} et la pression de fin d'expiration $P_{O_2,\text{end}}$ en fonction de la perméabilité W respectivement au repos et à l'effort. Les lignes rouges représentent les valeurs expérimentales de la pression alvéolaire.

Nous pouvons observer ici que les pressions P_{A,O_2} et $P_{O_2,\text{end}}$ sont quasiment identiques quelle que soit la valeur de W, que ce soit au repos ou à l'effort. Ceci se comprend bien car la pression alvéolaire moyenne est pondérée par le volume dont la majorité se trouve sur la dernière génération.

Intuitivement, il est assez cohérent de supposer qu'augmenter la résistance de membrane, donc limiter le passage de l'oxygène vers le sang, agisse sur la pression alvéolaire P_{A,O_2} en la faisant croître également. En effet, si la perméabilité est élevée partout, la majorité de l'oxygène est absorbée dans les premières générations et seule une très faible quantité peut atteindre les zones distales. Ceci se manifeste par une pression alvéolaire moyenne P_{A,O_2} trop petite. En revanche, si l'on considère une perméabilité très faible pour laquelle l'oxygène n'est que très peu absorbé dans les zones proximales, la quasi-totalité de l'oxygène atteint les parties distales de l'acinus, ce qui va se traduire par une augmentation de la pression alvéolaire P_{A,O_2}. Il n'est donc pas vraiment surprenant de trouver une augmentation de la pression P_{A,O_2} avec la diminution de W. Cependant, ce qui est plus étonnant et nettement moins intuitif, c'est le caractère non linéaire de la courbe. Au repos, pour une perméabilité W supérieure à 8 μm/s, la pression alvéolaire



(a) Au repos



(b) A l'effort

FIGURE 4.1 – *Graphe de la pression alvéolaire moyenne P_{A,O_2} et de la pression en fin d'expiration $P_{O_2,end}$ en fonction de la perméabilité W au repos et à l'effort*

semble être relativement stable mais très en dessous de $8\,\mu$m/s, la pression subit une augmentation rapide. A l'effort, cet effet est beaucoup moins brutale, mais on a toujours une valeur seuil autour de $8\,\mu$m/s marquant le changement de comportement de la pression. Cette non linéarité apparaît comme étant due au masquage diffusionnel dans la structure arborescente.

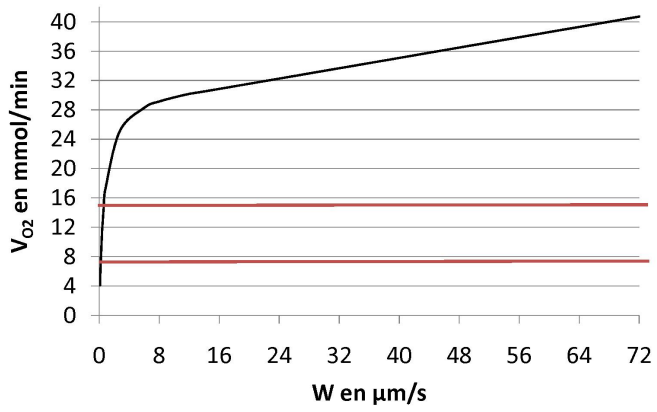
4.1.2 La consommation d'oxygène au repos et à l'effort

Les figures (4.2(a)) et (4.2(b)) représentent la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ en fonction de la perméabilité W respectivement au repos et à l'effort. Les lignes rouges représentent les valeurs expérimentales de la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$.

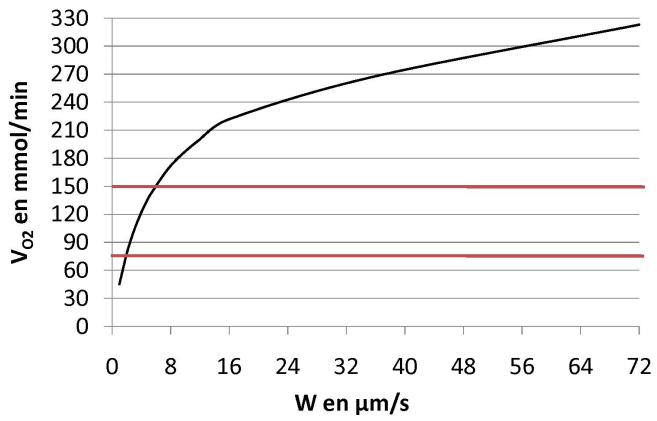
Il est à nouveau possible de prévoir le comportement de la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ en fonction de la perméabilité W. Une augmentation de la résistance de passage de l'oxygène vers le sang agit sur le système comme une limitation à l'échange. Nous pouvions donc nous attendre a priori à trouver une diminution de $\dot{V}_{O_2}$ avec celle de W. Compte tenu du caractère non linéaire des courbes (4.1(a)) et (4.1(b)), nous pouvions également prévoir le comportement non linéaire de $\dot{V}_{O_2}$ en fonction de W.

D'après les courbes (4.1(b)) et (4.2(b)), nous remarquons donc que malgré la simplification du système acinaire réel que nous utilisons ici avec cet acinus artificiel, nous retrouvons un fonctionnement extrêmement complexe du transport à travers la pression alvéolaire P_{A,O_2}, et du transfert à travers la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$, décrit par une non linéarité très importante.

Sur ces graphes, nous avons également fait apparaître les gammes de valeurs de pression partielle et de consommation d'oxygène en accord avec les données physiologiques. A partir de cela, nous pouvons déterminer les valeurs de perméabilités permettant de retrouver des résultats compatibles avec ces données.



(a) Au repos



(b) A l'effort

FIGURE 4.2 – *Graphe de la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ en fonction de la perméabilité W au repos et à l'effort*

4.2 Détermination de la perméabilité de l'acinus artificiel

4.2.1 Détermination de la perméabilité W

En comparant nos résultats aux données physiologiques, nous sommes donc en mesure de déterminer la valeur de la perméabilité W au repos et à l'effort. Pour clarifier les notations, nous appellerons W_{ex} la perméabilité à l'exercice et W_{rest} la perméabilité au repos. Comme nous connaissons a priori les perméabilités $W_{O_2}^m$ et $W_{O_2}^{mHb}$ déterminées en condition d'effort intense, nous commencerons par étudier l'effort modéré puis nous étudierons le repos.

Valeur de W_{ex} à l'exercice

A l'exercice, nous avons résolu l'équation de convection-diffusion pour 16 valeurs de W allant de 1 μm/s à 72 μm/s. Les résultats sont répertoriés dans le tableau (4.1). Rappelons que les valeurs couramment mesurées chez l'adulte de P_{A,O_2} et de $\dot{V}_{O_2}$ se situent respectivement dans les intervalles 90-105 mmHg et 75-135 mmol/min. Les valeurs en vert sont les résultats obtenus pour une perméabilité W égale à la perméabilité membranaire $W_{O_2}^m$, celles en bleu sont les résultats pour W=$W_{O_2}^{mHb}$ et celles en rouge sont les résultats en accord avec les données cliniques soit pour W=W_{ex}. Le graphe (4.3) représente la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ en fonction de la pression alvéolaire P_{A,O_2} à l'effort. Les lignes vertes et violettes délimitent respectivement les valeurs de pression alvéolaire P_{A,O_2} et de consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ correspondantes aux données physiologiques.

W (μm/s)	P_{A,O_2} (mmHg)	$\dot{V}_{O_2}$ (mmol/min)	η (%)
72	**40**	**323**	**9**
36	47	268	14
16	**62**	**222**	**27**
12	69	200	32
8,2	80	173	41
5,2	**93**	**141**	**53**
4,8	**96**	**135**	**55**
4,4	**98**	**129**	**57**
4,2	**100**	**125**	**58**
4,0	**101**	**122**	**59**
3,6	**104**	**115**	**62**
3,2	108	107	65
2,8	112	98	68
2,4	116	88	71
2,0	121	78	75
1,0	135	45	88

TABLE 4.1 – *Valeurs de P_{A,O_2}, de $\dot{V}_{O_2}$ et de η pour des valeurs W données à l'effort. En vert, on retrouve les résultats pour $W = W_m$, en bleu les résultats pour $W = W_{mHb}$ et en rouge, les résultats en accord avec les données physiologiques. Rappelons que les valeurs expérimentales de P_{A,O_2} et de $\dot{V}_{O_2}$ sont respectivement 90-105 mmHg et 75-135 mmol/min.*

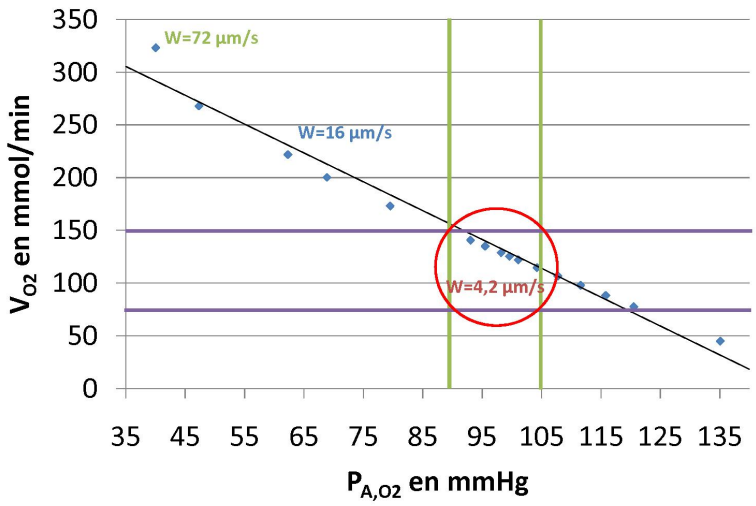


FIGURE 4.3 – *Détermination des perméabilités W_{ex} compatibles avec les données physiologiques de pression alvéolaire P_{A,O_2} et de consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ à l'exercice dans un acinus symétrique uniforme*

Le graphe (4.3) montre qu'il existe à l'exercice une gamme de valeurs de perméabilité W qui permettent de rendre compte simultanément de la valeur de la pression alvéolaire P_{A,O_2} et de la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$. Ce constat n'était a priori pas évident étant donnée la simplification du système acinaire réel que nous considérons avec notre acinus artificiel.

D'après le tableau (4.1), les valeurs de W_{ex} pour lesquelles l'acinus artificiel est capable de restituer les données physiologiques réelles, varient de 3,2 à 5,2 μm/s, soient des valeurs en moyenne quatre fois plus petites que la perméabilité $W_{O_2}^{mHb}$ issue de la formulation de Roughton et Forster. Cette différence s'explique en partie par le choix de la condition dans le plasma sanguin. Celle-ci sous-entend que le sang ne sature jamais et que donc aucune limitation de l'échange directement liée à cela ne peut intervenir. Dans ces conditions, la quantité d'oxygène absorbée devrait donc augmenter par rapport aux

valeurs recueillies dans la réalité. Cependant, la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ que nous retrouvons pour les valeurs de W_{ex} n'est pas plus élevée. La contribution de la limitation au passage de l'oxygène crée par l'équilibration des pressions est donc tout de même présente dans notre calcul et c'est justement dans la diminution du paramètre W_{ex} par rapport à $W_{O_2}^{mHb}$ que nous la retrouvons.

A la section 2.3.2, nous avons mentionné toute la complexité du problème dans la détermination d'une pression moyenne sanguine $P_{\bar{c},O_2}$ qui prendrait en compte l'équilibration des pressions. Nous avons donné une formulation simplifiée probablement peu solide et peu rigoureuse de la pression sanguine moyenne $P_{\bar{c},O_2}$. Dans l'hypothèse simplificatrice où cette image serait juste, nous pourrions déterminer une perméabilité $W_{\bar{c},ex}$ associée à la condition dans le sang $P_{\bar{c},O_2}$. A l'effort, rappelons que le facteur b vaudrait 2. La perméabilité $W_{\bar{c},ex}$ varierait donc de 6,4 à 10,4 μm/s. On constate ici que malgré la correction sur la perméabilité W_{ex} apportée par l'équilibration des pressions, ces valeurs conservent un écart relativement important avec la valeur issue de la formulation de Roughton et Forster $W_{O_2}^{mHb}$. Nous avons essayé de comprendre d'où pouvait provenir cette différence.

En particulier, on peut penser que cet écart est dû à des incertitudes sur la mesure de la perméabilité issue de la formulation classique de Roughton et Forster. Remarquons que le modèle classique de $D_{L_{O_2}}$ donne, à partir des valeurs des conductances $D_{M_{O_2}}$ et de D_e, une valeur de 157 ml/min/mmHg. Cette valeur est à peu près en accord avec la valeur mesurée à l'effort intense mais en revanche diffèrent de façon importante de celle à l'effort modéré qui n'est que d'environ 90 ml/min/mmHg. Ceci soulève de nombreuses questions quant à la détermination classique de la capacité diffusive pulmonaire à partir des mesures expérimentales de l'épaisseur de diffusion, de la surface d'échange, du volume capillaire recruté ou encore du taux de réaction de l'hémoglobine. La complexité des mesures de ces paramètres implique de nombreuses approximations qui, additionnées, peuvent aboutir à des erreurs significatives. Nous

proposons maintenant de discuter ces différents points.

La perméabilité $W_{O_2}^{mHb}$ dépend de la capacité diffusive membranaire D_M, elle-même dépendante de l'épaisseur de diffusion. L'inconvénient dans l'estimation de D_M est qu'elle considère comme épaisseur de diffusion la moyenne harmonique τ_b de cette distance (présentée dans le chapitre précédent). Cependant, cette valeur peut être sujette à caution [1], [2]. D'une part, le calcul de cette moyenne suppose un taux d'hématocrite (proportion de globules rouges dans le plasma sanguin) maximal comme c'est le cas en condition d'exercice intense [3]. Or, il semblerait que ce taux soit relativement variable en fonction des conditions de ventilation de telle manière qu'on observerait une diminution de sa valeur dans des conditions d'effort plus modéré [3], [4]. D'autre part, les capillaires pulmonaires sont soumis à l'effet Fahraeus-Lindqvist. Ce phénomène consiste en une diminution de la viscosité apparente lorsqu'on passe d'un tube de diamètre donné à un tube de diamètre plus petit. Cet effet est particulièrement présent lorsque le diamètre du tube est très proche de la taille des particules qui le traversent (comme c'est le cas dans les capillaires pulmonaires). Au niveau des capillaires pulmonaires, cela se traduit par une diminution significative du taux d'hématocrite (10-20%) [4] par rapport à celui des artères (45%). Cependant, la mesure expérimentale de l'épaisseur de diffusion suppose un taux d'hématocrite identique à celui des artères. Or, si le taux d'hématocrite est plus faible, la moyenne harmonique de l'épaisseur de membrane devrait être plus élevée [3]. De plus, certaines images in vitro présentent des hématies collées à la paroi (voir image (4.4)). Or, il a été montré que les globules étaient entourés d'une couche stagnante de plasma [5], [6] d'en moyenne 0,7 μm [7]. Ces différents arguments suggèrent donc qu'il est possible que la valeur de τ_b soit mal évaluée.

Par ailleurs, lorsque la ventilation minute est modérée, on a vu précédemment qu'il est possible de trouver des zones pour lesquelles les capillaires perfusés sont mal alimentés en globules rouges [9], [10], [11]. Dans de telles conditions d'exercice, le volume recruté n'est pas aussi faible qu'au repos mais néanmoins il est possible

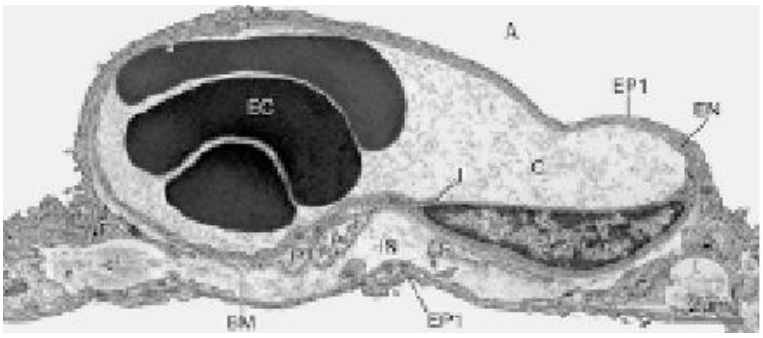


FIGURE 4.4 – *Représentation de la répartition de globules rouges au sein d'un capillaire pulmonaire. EC :globules rouges (d'après Weibel, 1984) [8]*

qu'il ne soit pas non plus maximal [12], [13], [14]. Cet état de recrutement maximal n'est probablement atteint qu'en condition d'exercice très intense. A l'effort modéré, le volume recruté serait donc plus faible ce qui affecterait la valeur de la conductance D_e.

A une moindre mesure, des incertitudes sur la valeur de la perméabilité $W_{O_2}^{mHb}$ dues à celles sur le taux de réaction θ interviennent également. La valeur que nous considérons pour le calcul est une moyenne estimée à partir d'expériences réalisées in vitro. Ces études ont montré que le paramètre θ dépend non linéairement du taux de saturation de l'hémoglobine S_{Hb} et donc de la pression partielle dans le plasma sanguin. La plus ancienne de ces études entreprise par Staub et al date de 1962 [15]. Elle fait état d'une très faible variation de θ pour un taux de saturation inférieur à 75%, puis une diminution quasi linéaire jusqu'à atteindre $\theta = 0$ quand S_{Hb} est égal à 100%. Une étude plus récente faite par Heidelberger et Reeves [16] décrit une situation relativement différente avec une augmentation quasi linéaire de θ jusqu'à S_{Hb}=40% puis une diminution également quasi linéaire jusqu'à S_{Hb}=100%. D'autre part, il faut savoir que le taux de réaction θ dépend également du taux d'hématocrite contenue dans le capillaire et de la forme des globules rouges [7]. Ces paramètres vont donc également agir sur la valeur de $W_{O_2}^{mHb}$.

Les techniques de mesures utilisées pour déterminer la perméabilité $W_{O_2}^{mHb}$ à par-

tir des données physiologiques sont relativement complexes. Par conséquent, il est possible que, compte tenu de cette complexité, des erreurs puissent être commises dans son évaluation. Ceci pourrait donc expliquer en partie l'écart entre les valeurs de perméabilités $W_{\bar{c},ex}$ que nous avons déterminé avec la valeur $W_{O_2}^{mHb}$ issue de la formulation de Roughton et Forster.

Un dernier point qui pourrait également expliquer ce désaccord entre $W_{\bar{c},ex}$ et $W_{O_2}^{mHb}$ mérite d'être mentionné. Pour le comprendre, il faut d'abord préciser que la valeur de perméabilité $W_{\bar{c},ex}$ suppose une surface d'échange égale à la surface S_{ac} introduite précédemment. Or, une incertitude sur sa valeur intervient également. Dans notre modèle, nous avons défini la surface d'échange comme la moyenne entre la surface alvéolaire et la surface capillaire. En 1993, Weibel et al ont introduit une surface d'échange $S_{ac} = \gamma.S_{alv}$, S_{alv} étant la surface alvéolaire et γ un facteur dépendant du taux d'hématocrite, du degré d'inflation du poumon et de la distribution des globules rouges [3]. Cette nouvelle image suggère que la surface S_{ac} dépend de la surface des globules utilisée pour l'échange. Or, on a vu précédemment que celle-ci variait fortement en fonction du taux d'hématocrite [1]. Le facteur γ est donc d'autant plus élevé que la ventilation est élevée. Sa valeur en condition d'effort intense a été évaluée entre 0,8 et 0,9 soit une surface d'échange entre 105 m^2 et 120 m^2 [3]. A priori, pour une ventilation plus faible, on aurait donc une surface S_{ac} plus faible (or, celle que l'on prend est de $122\,m^2$). Ceci prend toute son importance lorsqu'on connaît l'expression analytique de la consommation d'oxygène. Celle-ci est définie de la façon suivante :

$$\dot{V}_{O_2} = D_{L_{O_2}}.\,(P_{A,O_2} - P_{\bar{c},O_2}) \tag{4.1}$$

Or, la capacité diffusive pulmonaire $D_{L_{O_2}}$ dépend linéairement de $W_{\bar{c}}.S_{ac}$ telle que $D_{L_{O_2}} = W_{\bar{c}}.S_{ac}$. On voit donc que la quantité qui joue réellement un rôle est le produit $W_{\bar{c}}.S_{ac}$. Ainsi, toute erreur ou incertitude sur l'estimation de S_{ac} se traduira par une compensation sur la valeur de $W_{\bar{c}}$. En particulier, si la valeur de la surface d'échange S_{ac} se voit surestimée comme c'est probablement le cas ici, la valeur de la perméabilité

$W_{\bar{c},ex}$ se verra à l'inverse sous-estimée.

Nous allons maintenant réaliser cette étude en condition de repos.

Valeur de W_{rest} au repos

Nous plaçant en condition de repos, nous avons étudié 19 valeurs de la perméabilité W de 0,1 μm/s jusqu'à 72 μm/s. Les résultats sont répertoriés dans le tableau (4.2). Les intervalles couramment mesurés de P_{A,O_2} et de $\dot{V}_{O_2}$ au repos sont rappelés ici : respectivement 95-110 mmHg et 7-15 mmol/min. Les valeurs en vert sont les résultats obtenus pour une perméabilité W=$W^m_{O_2}$, celles en bleu sont les résultats pour W=$W^{mHb}_{O_2}$ et celles en rouge sont les résultats en accord avec les données cliniques soit pour W=W_{rest}. Le graphe (4.5) représente la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ en fonction de la pression alvéolaire P_{A,O_2} au repos. Les lignes vertes et violettes délimitent respectivement les valeurs de pression alvéolaire P_{A,O_2} et de consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ correspondantes aux données physiologiques.

Comme à l'exercice, pour une certaine gamme de perméabilité W, nous retrouvons un très bon accord entre les résultats numériques et les données physiologiques à la fois pour P_{A,O_2} et pour $\dot{V}_{O_2}$. En revanche, les valeurs de W_{rest} sont significativement plus faibles que celles de W_{ex}. En effet, les valeurs de W_{rest} s'étalent de 0,38 à 0,62 μm/s soit environ 8 fois plus petites que W_{ex}. A nouveau, nous pouvons notamment attribuer cet écart significatif à l'approximation dans le sang. Dans la réalité, le sang au repos circule en moyenne trois fois moins vite qu'à l'exercice. Cependant, la dynamique de capture de l'oxygène par l'hémoglobine ne change pas. Le sang est donc saturé plus rapidement rendant l'échange impossible sur une plus grande portion de capillaire. La limitation du transfert est donc plus importante au repos qu'à l'effort.

Nous pouvons adopter le même raisonnement qu'à l'exercice en supposant l'image de $P_{\bar{c},O_2}$ donnée en section 2.3.2 comme acceptable. Au repos, le paramètre b serait

W (μm/s)	P_{A,O_2} (mmHg)	$\dot{V}_{O_2}$ (mmol/min)	η (%)
72	**41**	**40,7**	**1**
16	**44**	**30,9**	**4**
8,2	48	29,1	8
6,0	51	28,3	10
2,7	61	25,1	20
0,8	90	17,2	45
0,62	**97**	**15,2**	**52**
0,58	**98**	**14,5**	**53**
0,56	**99**	**14,2**	**54**
0,54	**100**	**14,0**	**55**
0,50	**102**	**13,4**	**57**
0,46	**104**	**12,7**	**59**
0,42	**108**	**12,3**	**62**
0,38	**110**	**11,5**	**64**
0,34	112	10,6	66
0,3	115	9,7	68
0,2	124	7,2	76
0,1	135	4,1	86

TABLE 4.2 – *Valeurs de P_{A,O_2}, de $\dot{V}_{O_2}$ et de η pour des valeurs W données au repos. En vert, on retrouve les résultats pour $W = W_m$, en bleu les résultats pour $W = W_{mHb}$ et en rouge, $W = W_{rest}$ (résultats en accord avec les données cliniques). Rappelons que les valeurs expérimentales de P_{A,O_2} et de $\dot{V}_{O_2}$ sont respectivement 95-110 mmHg et 7-15 mmol/min.*

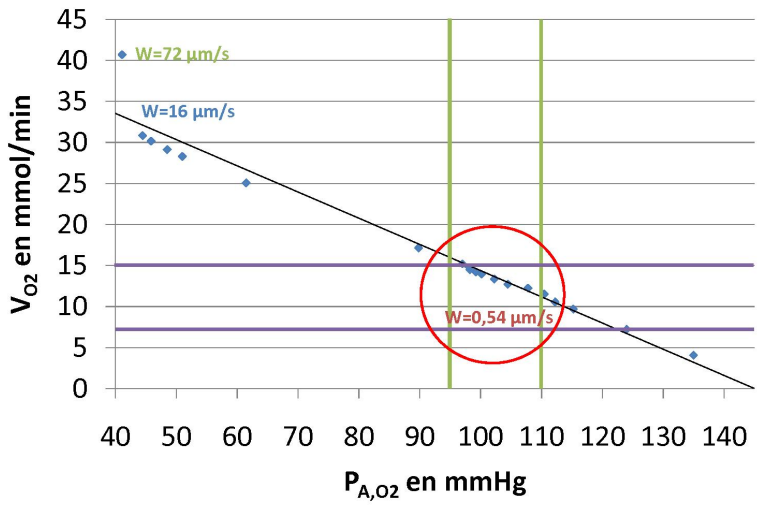


FIGURE 4.5 – *Détermination des perméabilités W_{rest} compatibles avec les données physiologiques de pression alvéolaire P_{A,O_2} et de consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ au repos dans un acinus symétrique uniforme*

égal à 6. La perméabilité $W_{\bar{c},rest}$ varierait donc de 2,3 à 3,7 μm/s. Ces valeurs restent très différentes de la valeur de perméabilité $W_{O_2}^{mHb}$ mais surtout de la valeur à l'effort $W_{\bar{c},ex}$ qui, comme on l'a vu, s'élève à environ 8,4 μm/s. Il semble donc encore ici que la correction apportée sur la perméabilité W_{rest} par l'équilibration des pressions n'est pas suffisante pour justifier les écarts importants entre la valeur de perméabilité au repos et celle à l'effort. Nous allons maintenant tenter d'en déterminer la cause.

Le passage du repos à l'effort se caractérise par de multiples modifications physiologiques. Un premier paramètre entre ici en jeu : la distribution des erythrocytes. Il faut savoir que celle-ci varie significativement en fonction des conditions de ventilation [11]. Typiquement, au repos, les hématies sont organisées de façon très désordonnée et non uniforme à cause de certains capillaires fermés ou mal ouverts qui empêchent leur passage au niveau de la zone de contact alvéolo-capillaire. De plus, dans ce cas,

les globules rouges sont peu déformables. Or, il a été montré que la réduction de la déformabilité tend à réduire la valeur de la capacité diffusive pulmonaire $D_{L_{O_2}}$ [17]. A l'effort, au contraire, compte tenu de l'augmentation du débit sanguin et d'une plus grande capacité des globules à se distordre, la distribution des erythrocytes tend à s'uniformiser [11], [4]. En 1999, Hsia et al ont estimé qu'une distribution uniforme des globules pouvait augmenter de 30 à 50% la valeur de la $D_{M_{O_2}}$ [18]. D'autre part, des études relativement récentes toujours consacrées à la capacité diffusive membranaire $D_{M_{O_2}}$ ont montré une dépendance importante avec le débit sanguin [19], [13]. Cet effet serait dû à une altération de la membrane alvéolaire à l'exercice qui engendre lors du retour au repos une diminution de la capacité diffusive membranaire $D_{M_{O_2}}$.

Enfin, un dernier facteur, qui représente d'ailleurs certainement le facteur principal de cette différence de perméabilité entre le repos et l'effort, est la variation du volume capillaire avec les conditions de ventilation. En effet, des travaux ont mis en évidence une augmentation du volume capillaire à l'effort par rapport au repos due aux phénomènes de recrutement ou de distension des capillaires pulmonaires [13], [14]. Cette diminution de la perméabilité $W_{\bar{c},rest}$ par rapport à $W_{\bar{c},ex}$ peut donc également être attribuée aux inégalités dans la répartition de la perfusion plus importantes au repos qu'à l'effort.

La diminution de la conductance membranaire et du volume recruté au repos par rapport à l'exercice modéré affecte la capacité diffusive pulmonaire $D_{L_{O_2}}$ et induit donc une diminution du produit $W_{\bar{c},rest}.S_{ac}$ par rapport au produit $W_{\bar{c},ex}.S_{ac}$. Ainsi, la perméabilité $W_{\bar{c},rest}$ sera plus faible que $W_{\bar{c},ex}$.

Toutefois, cette dernière remarque suppose que les surfaces d'échange S_{ac} au repos et à l'effort sont identiques. Or, sachant que 95% des cellules du sang (globules rouges et globules blancs) sont des érythrocytes, le taux d'hématocrite est un critère important dans la détermination de la surface active. Celui-ci est sensiblement plus

élevé à l'exercice maximal [3], [1], [2]. A faible taux d'hématocrite, seule une fraction de la surface alvéolaire proche de la surface du globule est utilisée pour l'échange. Dès que le taux d'hématocrite remonte, cette fraction augmente [1]. La proportion de surface d'échange active au repos serait donc plus faible qu'à l'effort. Ceci rejoint l'argument émis par Weibel [3] selon lequel la surface d'échange active serait déterminée à partir du paramètre γ dépendant du taux d'hématocrite. De ce fait, si l'on tenait justement compte de la diminution de la surface d'échange active au repos par rapport à l'exercice, les valeurs des perméabilités $W_{\bar{c},rest}$ et $W_{\bar{c},ex}$ respectives seraient alors nettement plus proches.

Relation repos-effort

On constate que les valeurs de la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ au repos sont environ 10 fois plus petites qu'à l'effort. Plus exactement, si l'on compare les flux pour une pression alvéolaire P_{A,O_2} égale à 100 mmHg, on trouve un rapport effort sur repos de 8,9. Or, Weibel a estimé à 8,6 ce même rapport pour des ventilations minutes identiques à celles que nous avons considérées [8]. Notre résultat est donc en bon accord avec la valeur expérimentale.

Il faut également remarquer que le facteur η qui évalue l'influence du masquage diffusionnel ne varie quasiment pas entre le repos et l'effort. Ceci n'est en fait pas surprenant étant donné que notre modèle impose au système de retrouver une pression alvéolaire environ égale à 100 mmHg. Le facteur η étant défini par le rapport $\dfrac{P_{A,O_2} - P_{v,O_2}}{P_{I,O_2} - P_{v,O_2}}$, il est donc lui-même imposé. La très faible variation de η entre le repos et l'effort est simplement due à la différence dans les valeurs de pression veineuse. En revanche, si l'on étudie la variation de η pour la valeur de la perméabilité membranaire W_m, on retrouve une valeur au repos environ 10 fois inférieure à celle à l'effort. Qualitativement, ceci est en accord avec les travaux de Sapoval publiés en 2002 [20]. Cependant, d'un point de vue quantitatif, nous trouvons ici une valeur de η de l'ordre de 1% au repos et de 10% à l'effort soit des valeurs nettement plus faibles que celles

obtenues en condition de diffusion stationnaire. Que ce soit au repos ou à l'effort, la dynamique du système pulmonaire intensifie donc énormément l'influence du masquage diffusionnel.

Avant de clore cette section, nous pouvons faire une remarque sur le fait que les valeurs de perméabilités considérées dans le chapitre précédent dans le cas de l'acinus symétrique uniforme sont celles que nous retrouvons ici W_{rest} au repos et W_{ex} à l'effort compatibles avec les données physiologiques. Ceci justifie donc le choix de ces perméabilités pour l'étude faite dans le chapitre 3.

A partir de la seule détermination de la perméabilité W, l'acinus artificiel à géométrie symétrique uniforme permet donc de retrouver la réalité et cela malgré la condition de pression veineuse imposée dans le sang. Nous pouvons d'ailleurs remarquer ici que nous n'avons pas besoin de connaître la pression moyenne en oxygène dans le sang pour retrouver ce comportement proche de la réalité physiologique. Il semble maintenant légitime de se demander si nous retrouverions cet accord si la géometrie acinaire devenait plus compliquée. Dans la section qui suit, nous traiterons ce sujet.

4.3 Le rôle de l'asymétrie de la géométrie sur le fonctionnement de l'acinus

Dans cette section, nous étudierons les acini asymétriques décrits en détail dans le chapitre précédent.

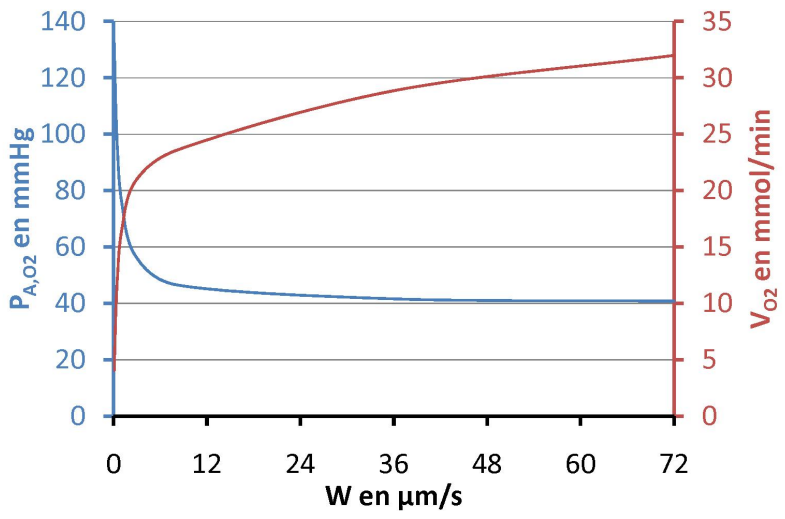
4.3.1 La pression alvéolaire et la consommation d'oxygène

Nous avons considéré l'acinus asymétrique de référence n° 1 au sein duquel nous avons résolu l'équation de convection-diffusion pour différentes valeurs de perméabilités W. Nous avons représenté en figures (4.6(a)) et (4.6(b)) la pression alvéolaire et la consommation d'oxygène en fonction de la perméabilité W respectivement au repos et à l'effort.

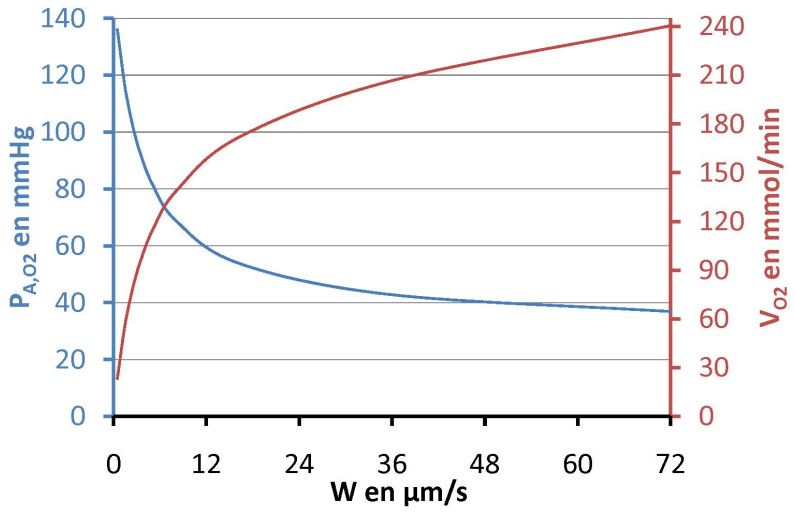
Nous pouvons ici constater que le comportement non linéaire de la pression alvéolaire P_{A,O_2} et de la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ en fonction de la perméabilité W dans cet acinus asymétrique est toujours présent et très similaire à celui que nous avions enregistré dans le cas symétrique uniforme. De ce point de vue, l'acinus symétrique uniforme est donc une très bonne approximation de l'acinus réaliste. En revanche, d'un point de vue plus quantitatif, l'accord entre les résultats est moins bon. Dans le but d'apporter plus de détail à ce niveau, nous allons maintenant faire une étude quantitative plus approfondie de laquelle nous pourrons déduire la perméabilité nécessaire pour retrouver les données physiologiques.

4.3.2 L'influence de la géométrie sur la perméabilité

Comme pour l'acinus symétrique uniforme, nous avons déterminé la pression alvéolaire et la consommation d'oxygène pour différentes valeurs de perméabilité. Les tableaux (4.3) et (4.4) rapportent les résultats respectivement au repos et à l'effort modéré.



(a) Au repos



(b) A l'effort

FIGURE 4.6 – *Graphe de la pression alvéolaire moyenne P_{A,O_2} et de la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ en fonction de la perméabilité W au repos et à l'effort dans l'acinus asymétrique*

W (μm/s)	P_{A,O_2} (mmHg)	$\dot{V}_{O_2}$ (mmol/min)	η (%)
72	**41**	**32,0**	**1**
36	42	28,9	2
16	43	24,9	3
8,2	47	23,6	6
1	77	16,2	18
0,50	**95**	**12,2**	**50**
0,46	**98**	**11,7**	**52**
0,44	**99**	**11,4**	**54**
0,42	**100**	**11,1**	**55**
0,40	**102**	**10,8**	**56**
0,38	**103**	**10,6**	**57**
0,34	**106**	**9,8**	**60**
0,30	**109**	**9,1**	**63**
0,1	132	4,0	84

TABLE 4.3 – *Valeurs de P_{A,O_2}, de $\dot{V}_{O_2}$ et de η pour des valeurs W données au repos pour l'acinus asymétrique. En rouge, on trouve $W = W_{rest}$ (résultats en accord avec les données cliniques).*

Nous constatons à nouveau qu'il y a un bon accord entre nos résultats et les données physiologiques. Cependant, nous ne retrouvons pas des résultats identiques à ceux que nous avions dans le cas de la géométrie simplifiée symétrique uniforme.

L'effet de l'asymétrie de la géométrie acinaire sur la perméabilité et sur la consommation d'oxygène

Les graphes (4.7) et (4.8) représentent la consommation d'oxygène en fonction de la pression alvéolaire respectivement au repos et à l'exercice pour une géométrie asymétrique. La valeur nécessaire de W_{rest} pour retrouver les bonnes valeurs de P_{A,O_2} et de $\dot{V}_{O_2}$ est, dans ce cas, égale à 0,44 μm/s soit 20% plus faible que celle déterminée

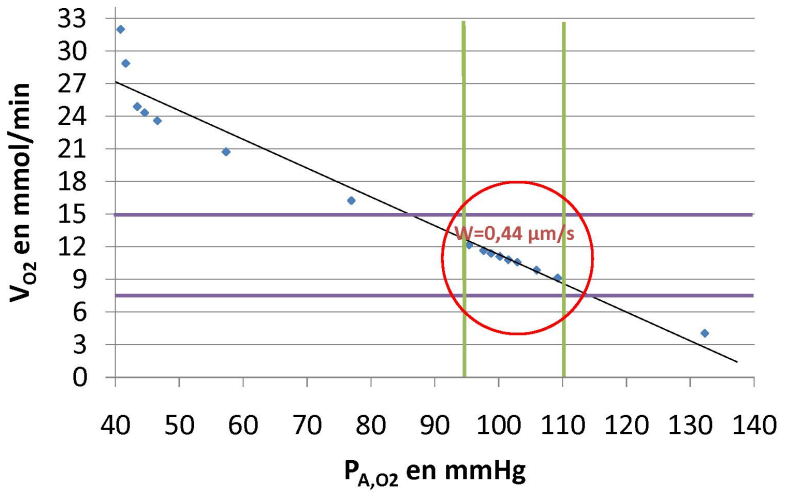


FIGURE 4.7 – *Détermination des perméabilités W_{rest} compatibles avec les données physiologiques de pression alvéolaire P_{A,O_2} et de consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ au repos dans un acinus asymétrique*

dans le cas de l'acinus symétrique uniforme. Celle de W_{ex} vaut 3,0 μm/s soit environ 40% plus faible que la structure modèle. Ceci tient en partie au fait que la surface d'échange est très légèrement plus grande. Mais c'est essentiellement lié à la diminution du diamètre intérieur le long de l'arborescence acinaire, qui intervient ici comme un pilote du mouvement. En effet, si le diamètre des branches les plus distales de l'arbre acinaire est plus faible que celui des branches proximales, la dilatation dans les zones distales est plus modérée. La vitesse de convection qui dépend de la dilatation est donc moins élevée favorisant un mode de transport purement diffusif. Cela se traduit donc par une limitation de l'échange soit une diminution des perméabilités W_{rest} et W_{ex}.

Les valeurs de la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ calculées pour cette géométrie asymétrique sont également plus faibles que celles de la géométrie symétrique, et ceci pour les mêmes raisons qui expliquent la diminution des perméabilités W_{rest} et W_{ex}.

W (μm/s)	P_{A,O_2} (mmHg)	$\dot{V}_{O_2}$ (mmol/min)	η (%)
72	**37**	**240**	**6**
36	43	207	11
16	54	172	20
8,2	69	139	32
5,0	82	114	43
3,4	**93**	**94**	**53**
3,0	**97**	**88**	**56**
2,8	**99**	**85**	**57**
2,6	**101**	**81**	**59**
2,4	**102**	**77**	**61**
2,2	**103**	**73**	**63**
1,8	111	64	68
1,4	117	54	73
0,5	136	23	89

TABLE 4.4 – *Valeurs de P_{A,O_2}, de $\dot{V}_{O_2}$ et de η pour des valeurs W données à l'effort pour l'acinus asymétrique. En rouge, on trouve $W = W_{ex}$ (résultats en accord avec les données cliniques).*

Reproductibilité des résultats

Pour valider cet accord entre nos résultats et les données physiologiques, nous avons appliqué notre modèle aux trois autres arbres asymétriques décrits dans le chapitre précédent. En nous plaçant à des perméabilités W_{rest} de 0,44 μm/s et W_{ex} de 3,0 μm/s, nous avons pu déterminer la pression alvéolaire P_{A,O_2} et la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ pour les trois autres acini asymétriques au repos et à l'effort (voir tableau (4.5) au repos et tableau (4.6) à l'effort).

Ici encore, nous retrouvons des résultats en accord avec les données physiologiques tant au repos qu'à l'effort. Ceci valide donc les résultats obtenus pour l'acinus asymétrique

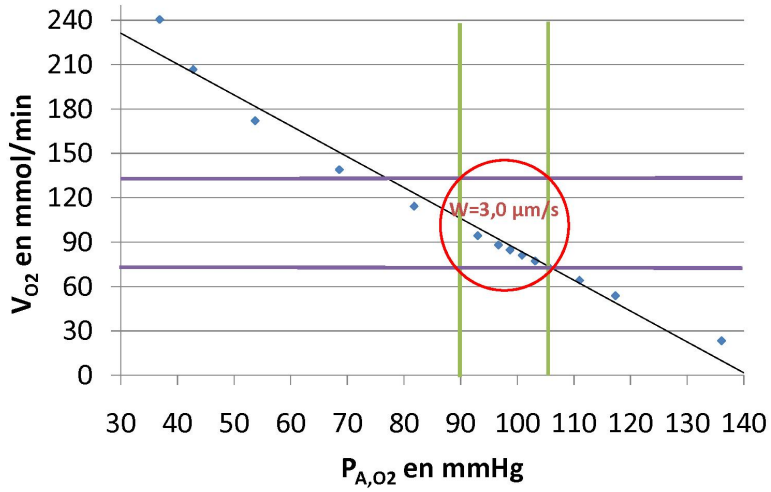


FIGURE 4.8 – *Détermination des perméabilités W_{ex} compatibles avec les données physiologiques de pression alvéolaire P_{A,O_2} et de consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ à l'effort dans un acinus asymétrique*

Réf	P_{A,O_2} (mmHg)	$\dot{V}_{O_2}$ (mmol/min)
n° 1	99	11,4
n° 2	100	11,1
n° 3	101	11,6
n° 4	99	11,5

TABLE 4.5 – *Valeurs de la pression alvéolaire P_{A,O_2} et de la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ pour quatre acini asymétriques de volume V_{out} au repos pour une perméabilité moyenne W_{ex}=0,44 $\mu m/s$.*

de référence n° 1 et montre que notre modèle est applicable à tout arbre asymétrique.

D'un point de vue qualitatif, le transport et le transfert de l'oxygène décrit dans la géométrie symétrique uniforme adoptent des comportements relativement proches de ceux de l'arbre réaliste. Dans ce cadre, l'acinus symétrique uniforme est une bonne

Réf	P_{A,O_2} (mmHg)	$\dot{V}_{O_2}$ (mmol/min)
n° 1	97	88
n° 2	98	86
n° 3	92	81
n° 4	96	88

TABLE 4.6 – *Valeurs de la pression alvéolaire P_{A,O_2} et de la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ pour quatre acini asymétriques de volume V_{out} à l'exercice pour une perméabilité moyenne W_{ex}=3,0 $\mu m/s$.*

approximation. Cependant, d'un point de vue quantitatif, nous venons de voir que les résultats sont légèrement différents. Dans la section qui suit, nous allons montrer qu'il existe une meilleure approximation de la géométrie acinaire asymétrique en comparant les résultats obtenus dans le cas de la configuration à probabilité d'interruption variable, à une géométrie à nouveau simplifiée symétrique mais maintenant non uniforme.

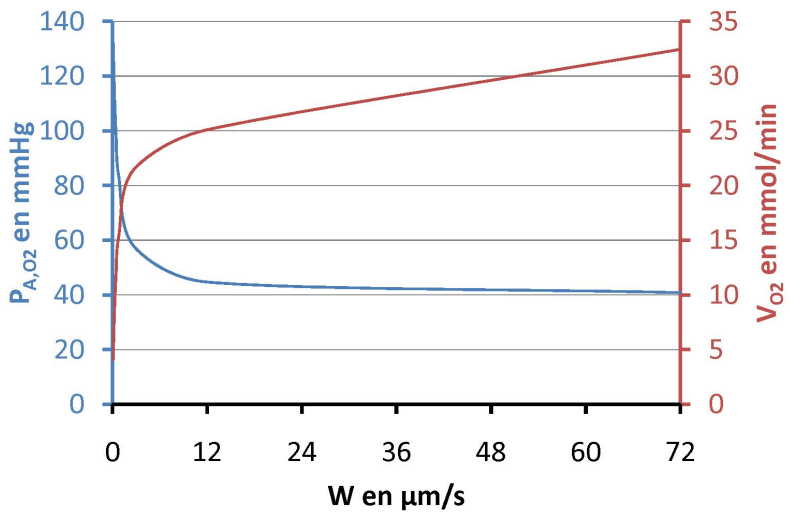
4.4 La géométrie simplifiée : symétrique non uniforme

4.4.1 L'acinus à géométrie symétrique non uniforme

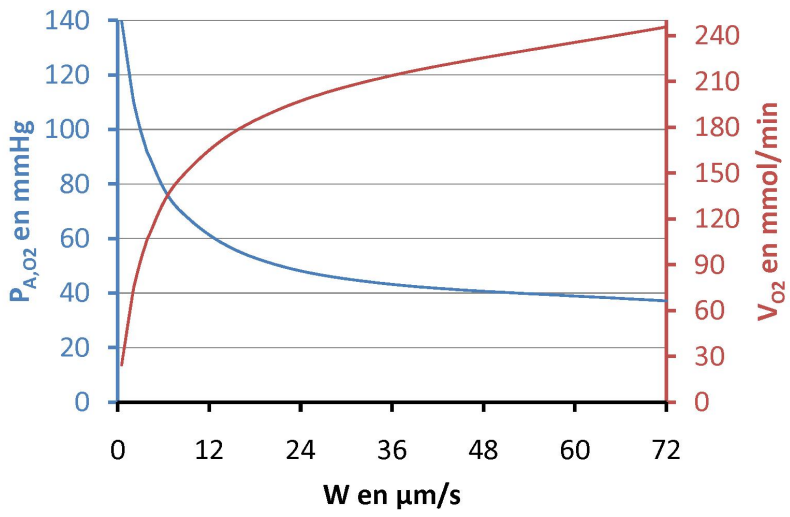
Cet acinus comporte 8 générations soit 8 niveaux de bifurcations et a un volume extérieur de 187 mm^3. Toutes les branches d'une même génération ont les mêmes caractéristiques géométriques (les caractéristiques géométriques pour chaque génération sont données au chapitre 2). La surface d'échange d'un poumon constitué d'environ 32000 de ces acini identiques est de 126 m^2.

4.4.2 La pression alvéolaire et la consommation d'oxygène

Nous avons tracé la pression alvéolaire et la consommation d'oxygène en fonction de la perméabilité W au repos et à l'effort dans cet acinus symétrique non uniforme (voir



(a) Au repos



(b) A l'effort

FIGURE 4.9 – *Graphe de la pression alvéolaire moyenne P_{A,O_2} et de la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ en fonction de la perméabilité W au repos et à l'effort dans l'acinus symétrique non uniforme*

figures (4.9(a)) et (4.9(b))). On retrouve sur ces graphes un comportement quasiment identique à celui qu'on observait dans le cas asymétrique autant d'un point qualitatif que quantitatif. Nous proposons d'approfondir ce dernier point avec l'étude qui suit.

4.4.3 La perméabilité dans la structure symétrique non uniforme

La perméabilité au repos

Comme nous l'avons fait dans les autres géométries acinaires symétrique uniforme et asymétrique, nous avons résolu l'équation de convection-diffusion pour certaines valeurs de la perméabilité W dans cette géométrie symétrique non uniforme. Ces résultats sont regroupés dans le tableau (4.7).

W (μm/s)	P_{A,O_2} (mmHg)	$\dot{V}_{O_2}$ (mmol/min)	η (%)
72	**40**	**32,4**	**1**
12	45	25,1	4
27	58	21,4	16
8,0	83	15,4	39
0,48	**97**	**12,2**	**52**
0,44	**99**	**11,7**	**54**
0,42	**101**	**11,4**	**55**
0,40	**102**	**11,0**	**56**
0,38	**103**	**10,7**	**58**
0,36	**105**	**10,4**	**59**
0,30	**110**	**9,3**	**63**
0,2	119	7,1	72
0,1	132	4,1	84

TABLE 4.7 – *Valeurs de P_{A,O_2}, de $\dot{V}_{O_2}$ et de η pour des valeurs W données au repos pour un acinus symétrique non uniforme. En rouge, on trouve $W = W_{rest}$ (résultats en accord avec les données cliniques).*

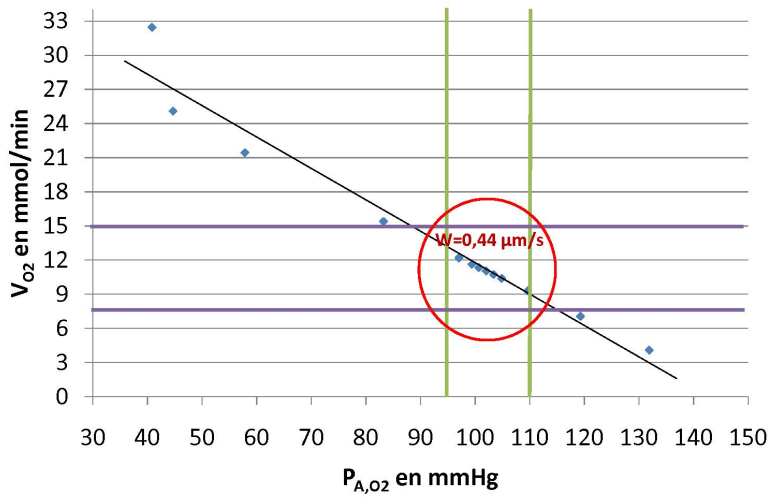


FIGURE 4.10 – *Détermination des perméabilités W_{rest} compatibles avec les données physiologiques de pression alvéolaire P_{A,O_2} et de consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ au repos dans un acinus symétrique non uniforme*

La perméabilité à l'effort

En nous plaçant à l'effort, nous avons résolu l'équation de convection-diffusion pour différentes valeurs de la perméabilité W dans la géométrie acinaire symétrique non uniforme. Le tableau (4.8) regroupe les résultats obtenus.

Nous retrouvons encore une fois un très bon accord avec les données expérimentales à la fois pour les valeurs de pression partielle P_{A,O_2} et pour celles de consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$. Mais, il faut surtout remarquer que ces résultats sont très proches de ceux obtenus pour l'acinus asymétrique réaliste. Nous pouvons tout de même constater que le flux d'oxygène à l'effort est très légérement supérieur dans ce cas symétrique. Pour comprendre cela, il est nécessaire de rappeler que l'arbre à géométrie symétrique non uniforme comporte 8 générations dont la dernière n'est constituée que de sacs

W (μm/s)	P_{A,O_2} (mmHg)	$\dot{V}_{O_2}$ (mmol/min)	η (%)
72	**37**	**246**	**6**
36	43	214	11
18	53	185	19
4,0	**91**	**108**	**51**
3,6	**94**	**103**	**53**
3,2	**98**	**96**	**56**
3,0	**100**	**93**	**58**
2,8	**102**	**89**	**60**
2,6	**104**	**85**	**62**
2,4	106	81	64
2,0	111	72	68
0,5	140	24	91

TABLE 4.8 – *Valeurs de P_{A,O_2}, de $\dot{V}_{O_2}$ et de η pour des valeurs W données à l'effort pour un acinus symétrique non uniforme. En rouge, on trouve $W = W_{ex}$ (résultats en accord avec les données cliniques).*

alvéolaires alors que l'arbre asymétrique fait apparaître ses premiers sacs sur la 7e génération et certaines de ses arborescences se prolongent au delà de la 8e. Le diamètre intérieur moyen des sacs alvéolaires sur la 7e génération et celui des conduits et des sacs alvéolaires à partir de la 9e génération sont significativement plus faibles que sur la 8e génération (voir figure (3.6)). Rappelons que le diamètre intérieur agit comme un pilote du mouvement. Par conséquent, la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ est légérement plus élevée dans l'acinus symétrique non uniforme. Cependant, la fréquence des segments dans la structure asymétrique étant maximale au niveau de la génération 8 (comme dans la structure symétrique non uniforme), on comprend assez clairement pour quelle raison la variabilité géométrique n'a finalement que très peu d'influence sur le transfert de l'oxygène.

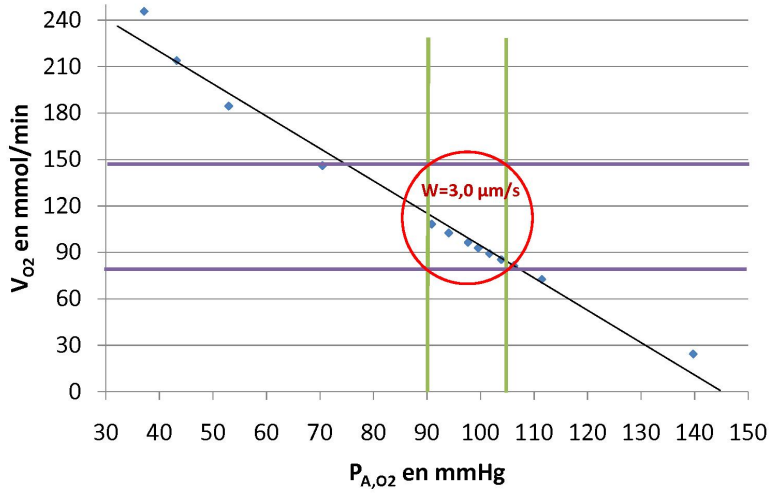


FIGURE 4.11 – *Détermination des perméabilités W_{ex} compatibles avec les données physiologiques de pression alvéolaire P_{A,O_2} et de consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ à l'exercice dans un acinus symétrique non uniforme*

Nous nous rendons donc compte ici que la structure symétrique non uniforme est une meilleure approximation de l'arbre acinaire réaliste dans la mesure où elle permet d'obtenir des résultats qualitatifs et quantitatifs quasiment identiques à ceux obtenus dans le cas de l'arbre asymétrique.

Nous avons donc construit un acinus artificiel pour lequel il suffit et **il suffit seulement** de déterminer la valeur de la perméabilité W pour retrouver des résultats conformes à la réalité et cela, malgré le choix de la condition dans le sang qui néglige l'équilibration des pressions. Dans ce contexte, nous nous rendons d'ailleurs compte qu'il n'est pas nécessaire d'avoir une description précise de la pression moyenne dans le sang $P_{\bar{c},O_2}$ pour reproduire le fonctionnement de l'acinus réel. Ceci montre donc que c'est justement le paramètre W qui commande tout. L'acinus artificiel représente donc une machine équivalente à la machine réelle.

De ce fait, nous pouvons maintenant utiliser notre modèle pour des études plus spécifiques : l'influence du volume sur le transport et sur l'échange au repos et à l'effort, une étude approfondie de la consommation d'oxygène *maximale* $\dot{V}_{O_2,max}$ et enfin, l'influence du temps d'arrivée de l'air frais au niveau des acini.

4.5 Quelques études supplémentaires

4.5.1 L'influence du volume de l'acinus sur le transport et sur l'échange

Dans ce paragraphe, nous allons étudier l'influence du volume sur la pression alvéolaire P_{A,O_2} et sur la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$. Le but ici sera de comparer les effets observés au repos avec ceux à l'effort. Nous avons fait cette étude sur différents acini symétriques uniformes de volumes différents. Le même travail aurait pu être entrepris sur des acini non uniformes sur lesquels nous ne trouverions pas de modification significative des résultats qualitatifs. Or, pour cette étude, nous ne nous attarderons que sur l'aspect purement qualitatif. Nous avons donc considéré les six acini symétriques uniformes décrits dans le chapitre 2. Les caractéristiques géométriques de ces acini sont rappelés ici. Nous avons indiqué en gras l'acinus de référence que nous avons étudié jusqu'à maintenant.

Nous considérerons les perméabilités au repos W_{rest}=0,54 μm/s et à l'effort W_{ex}=4,2 μm/s.

Influence du volume sur la pression alvéolaire

La figure (4.12) représente la pression alvéolaire P_{A,O_2} en fonction du volume extérieur V_{out} au repos et à l'effort.

Nombre de génération z	V_{out}	l	d_{out}	d_{in}
z=7	88 mm^3	0,90 mm	0,70 mm	0,26
z=8	128 mm^3	0,69 mm	0,68 mm	0,24
z=8	161 mm^3	0,82 mm	0,70 mm	0,26
z=8	**187 mm^3**	**0,85 mm**	**0,74 mm**	**0,30**
z=8	237 mm^3	1,08 mm	0,74 mm	0,30
z=9	306 mm^3	0,78 mm	0,70 mm	0,26

TABLE 4.9 – *Caractéristiques géométriques des six acini modèles étudiés*

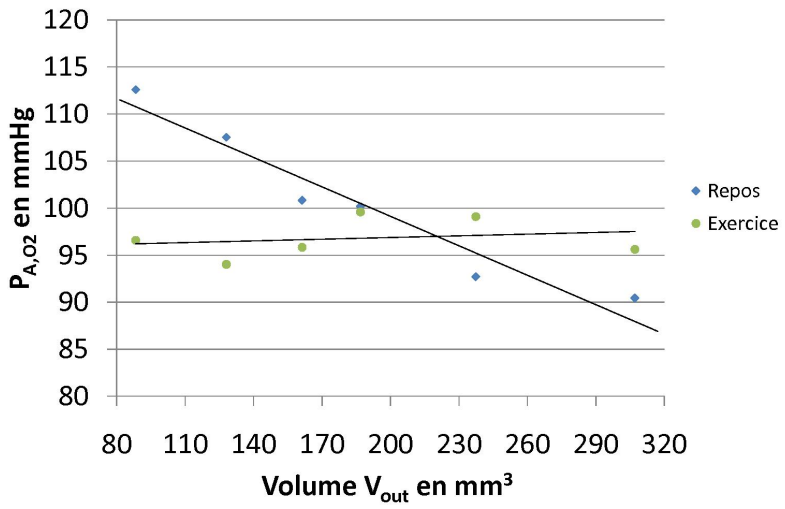


FIGURE 4.12 – *Graphe de la pression alvéolaire P_{A,O_2} en fonction du volume pour une perméabilité donnée de W_{rest}=0,54 μm/s au repos et W_{ex}=4,2 μm/s à l'effort*

Sur cette figure (4.12), on constate qu'au repos la pression alvéolaire P_{A,O_2} diminue lorsque le volume V_{out} augmente. En revanche, cette tendance disparaît complétement à l'effort. En effet, on observe des valeurs de P_{A,O_2} distribuées de manière assez resserrée autour de 97 mmHg. Avant d'expliquer cela, nous proposons, au préalable, de tracer la variation de la consommation d'oxygène en fonction du volume extérieur V_{out} sur le graphe 4.13.

Influence du volume sur la consommation d'oxygène

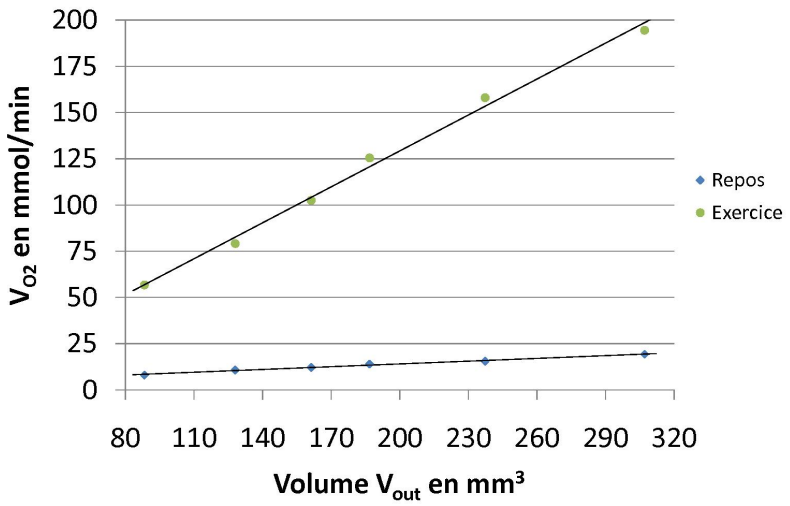


FIGURE 4.13 – *Graphe de la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ en fonction du volume pour une perméabilité donnée de W_{rest}=0,54 $\mu m/s$ au repos et W_{ex}=4,2 $\mu m/s$ à l'effort*

La figure (4.13) laisse apparaître une dépendance linéaire du flux d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ en fonction du volume et montre très clairement qu'à l'effort, le flux $\dot{V}_{O_2}$ dépend significativement du volume alors qu'au repos, $\dot{V}_{O_2}$ reste quasi constant.

Les comportements que l'on observe sur ces deux figures (4.12) et (4.13) sont des conséquences directes du masquage diffusionnel. En effet, au repos, la diminution de la pression alvéolaire et la quasi invariabilité de la consommation d'oxygène sont typiques d'un masquage diffusionnel élevé. A l'effort, la dépendance notable entre le flux d'oxygène et le volume de l'arbre acinaire ainsi que cette très faible variation de la pression alvéolaire avec ce même volume sont très spécifiques d'un masquage diffusionnel plus faible. Pour illustrer cela, nous avons représenté sur la figure (4.14) la variation du facteur de masquage diffusionnel η en fonction du volume extérieur V_{out}.

Influence du volume sur le facteur de masquage diffusionnel apparent

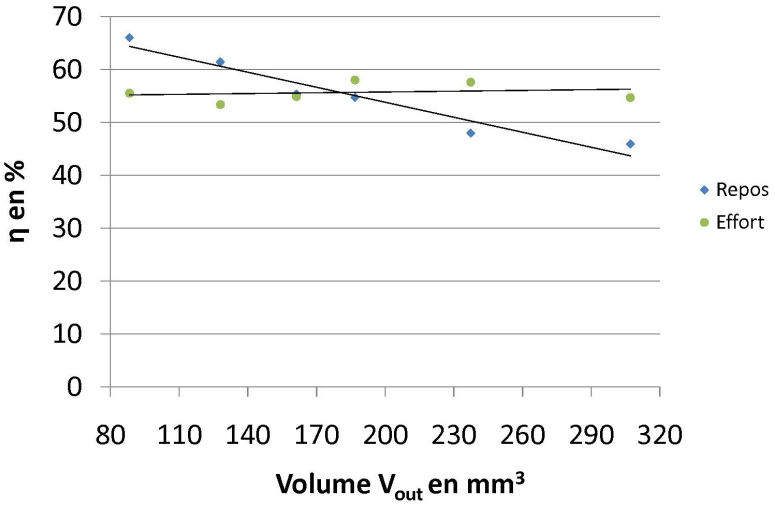


FIGURE 4.14 – *Graphe du facteur de masquage diffusionnel apparent η en fonction du volume pour une perméabilité donnée de W_{rest}=0,54 $\mu m/s$ au repos et W_{ex}=4,2 $\mu m/s$ à l'effort*

Nous avons vu dans le chapitre 2 que le facteur η se définit comme le rapport du flux d'oxygène effectif $\dot{V}_{O_2}$ sur le flux d'oxygène en condition de diffusivité infinie. Cette dernière condition n'étant pas réalisable physiologiquement, il est impossible d'avoir un facteur η égal à 1.

On observe sur le graphe (4.14) qu'au repos, le facteur η diminue quand le volume V_{out} augmente alors qu'à l'effort, il ne varie que très peu. Ceci est en accord avec la variation de la consommation d'oxygène avec le volume, sachant que le flux en condition de diffusivité infinie est d'autant plus élevé que le volume considéré est élevé. Au repos, la quantité d'oxygène absorbée $\dot{V}_{O_2}$ dépend très peu du volume, le rapport flux effectif sur flux en condition de diffusivité infinie diminue donc quand le volume augmente. En revanche, à l'effort, le flux $\dot{V}_{O_2}$ et en condition de diffusivité infinie évoluent de la même

façon avec le volume, c'est pourquoi le facteur η reste quasi constant. On observe donc au repos une croissance du masquage diffusionnel quand le volume augmente alors qu'à l'effort, cette tendance est complétement absente.

Un paramètre important en physiologie de l'exercice est la consommation d'oxygène maximale $\dot{V}_{O_2,max}$. Cette mesure permet aux sportifs de tester leurs aptitudes respiratoires [21]. Deux paramètres principaux agissent sur la $\dot{V}_{O_2,max}$: d'une part la capacité vitale CV et d'autre part la ventilation minute maximale $\dot{V}_{E,max}$. Dans la partie qui suit, nous déterminerons à l'aide de notre modèle cette consommation maximale $\dot{V}_{O_2,max}$ puis nous étudierons l'influence d'une variation de la capacité vitale et de la ventilation minute maximale. Dans le cadre de cette étude, nous comparerons nos résultats aux résultats expérimentaux obtenus par Astrand. Nous avons donc besoin d'avoir une grande précision sur les résultats quantitatifs. Par conséquent, nous avons choisi d'étudier des acini symétriques non uniformes.

4.5.2 Influence de la capacité vitale et de la ventilation minute maximale sur la consommation maximale d'oxygène $\dot{V}_{O_2,max}$

La consommation *maximale* d'oxygène $\dot{V}_{O_2,max}$ est la quantité *maximale* d'oxygène transférée vers le sang. Celle-ci se mesure lors d'un effort très intense pour lequel la ventilation minute est elle-même maximale (voir section 2.4.2). Pour les études précédentes, nous nous plaçions à une ventilation minute $\dot{V}_E$ de 68,1 L/min adaptée à un effort modéré pour une capacité vitale de 4340 ml. Pour une telle CV, la ventilation minute maximale moyenne $\dot{V}_{E,max}$ est d'environ 100 L/min [21]. Nous avons donc évalué $\dot{V}_{O_2,max}$ pour l'acinus à géométrie symétrique non uniforme de volume 187 mm^3 en imposant une ventilation minute maximale de 100 L/min puis nous avons déterminé cette $\dot{V}_{O_2,max}$ pour six autres acini de volumes différents et de ventilations minute maximales différentes. A partir de chaque acinus, nous avons reconstitué 7 systèmes pulmonaires complets de

volumes différents chacun constitué d'environ 32000 acini à géométrie symétrique non uniforme identiques comportant 8 générations. En sachant qu'en moyenne le volume des acini constitue 97 % du volume total du poumon, nous avons pu déterminer le volume de chacun des systèmes pulmonaires. Le volume des acini que nous considérons étant donné en volume CPT, nous en avons déduit la capacité vitale qui est en moyenne égale à 70% de la CPT. Le tableau (4.10) présente le volume CPT de chaque acinus, la capacité vitale et la ventilation minute maximale des systèmes pulmonaires composés des 32000 acini identiques.

Référence de l'arbre	$V_{out,ac}$ (mm^3)	Capacité vitale CV (mL)	$\dot{V}_{E,max}$ (L/min)
n° 1	101	2350	54
n° 2	136	3150	72
n° 3	160	3710	85
n° 4	187	4340	100
n° 5	217	5020	116
n° 6	250	5780	133
n° 7	309	7150	165

TABLE 4.10 – *Référence de l'arbre et volumes V_{out} de chacun des acini, et capacité vitale et ventilation minute $\dot{V}_{E,max}$ pour chacun des systèmes pulmonaires.*

Nous avons constaté au début de ce chapitre que la perméabilité W_{ex} augmente avec la ventilation minute. Nous avons évalué la perméabilité W_{ex} dans ces conditions de ventilation à 4,2 μm/s. Nous avons résolu l'équation de convection-diffusion pour cette valeur de perméabilité dans chacun des sept acini de volumes différents. Les résultats obtenus pour ces sept acini sont regroupés dans le tableau (4.11).

Référence de l'arbre	P_{A,O_2} (mmHg)	$\dot{V}_{O_2,max}$ (mmol/min)
n° 1	90	80
n° 2	93	102
n° 3	97	116
n° 4	100	130
n° 5	104	147
n° 6	106	163
n° 7	111	194

TABLE 4.11 – *Volumes V_{out}, ventilation minute $\dot{V}_{E,max}$, pression alvéolaire P_{A,O_2} et consommation maximale d'oxygène $\dot{V}_{O_2,max}$ pour chacun des 10 acini à géométrie symétrique non uniforme pour W_{ex}=4,2 $\mu m/s$*

Influence de la capacité vitale CV sur la consommation maximale d'oxygène $\dot{V}_{O_2,max}$

En 1957, Astrand a publié des travaux portant sur la relation entre consommation d'oxygène maximale $\dot{V}_{O_2,max}$ et capacité vitale CV (soit le volume) [21]. Nous avons comparé les résultats que nous avons obtenus numériquement aux résultats expérimentaux obtenus par Astrand. Au préalable, nous avons converti les flux d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ dans la même unité que celle d'Astrand soit en L/min. La figure (4.15) représente la capacité vitale CV en fonction de la consommation maximale d'oxygène $\dot{V}_{O_2,max}$ sur laquelle nous avons superposé les résultats expérimentaux et nos résultats théoriques. Les carrés oranges sont issus de notre modèle et les points blancs et noirs sont issus de l'expérience d'Astrand.

Ce graphe présente une bonne correspondance entre nos résultats et les résultats obtenus expérimentalement par Astrand. Ce graphe confirme les observations que nous avons faites à la section 4.5.1 sur la forte dépendance entre consommation d'oxygène et volume du système pulmonaire à l'exercice.

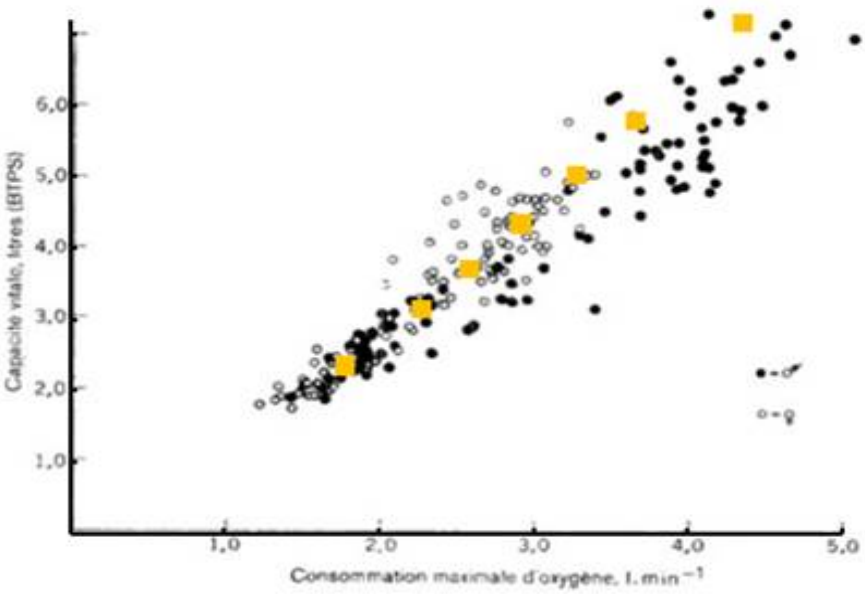


FIGURE 4.15 – *Graphe de la capacité vitale en fonction de la consommation d'oxygène maximale $\dot{V}_{O_2,max}$ (d'après Astrand, 1994 [21]). Nous avons superposé les résultats obtenus numériquement et les résultats expérimentaux de Astrand.*

Influence de la ventilation minute maximale $\dot{V}_{E,max}$ sur la consommation maximale d'oxygène $\dot{V}_{O_2,max}$

Nous avons représenté de la même manière la ventilation minute maximale $\dot{V}_{E,max}$ en fonction de la consommation maximale d'oxygène $\dot{V}_{O_2,max}$ que nous avons superposée aux résultats d'Astrand sur la figure (4.16). Les carrés oranges correspondent à nos résultats et les points blancs et noirs correspondent aux résultats obtenus par Astrand.

A nouveau, on retrouve un assez bon accord entre nos résultats et les résultats expérimentaux. Le graphe (4.16) montre une forte dépendance de la $\dot{V}_{O_2,max}$ avec la ventilation minute maximale $\dot{V}_{E,max}$.

Notre modèle permet donc de retrouver les résultats obtenus par Astrand en ce

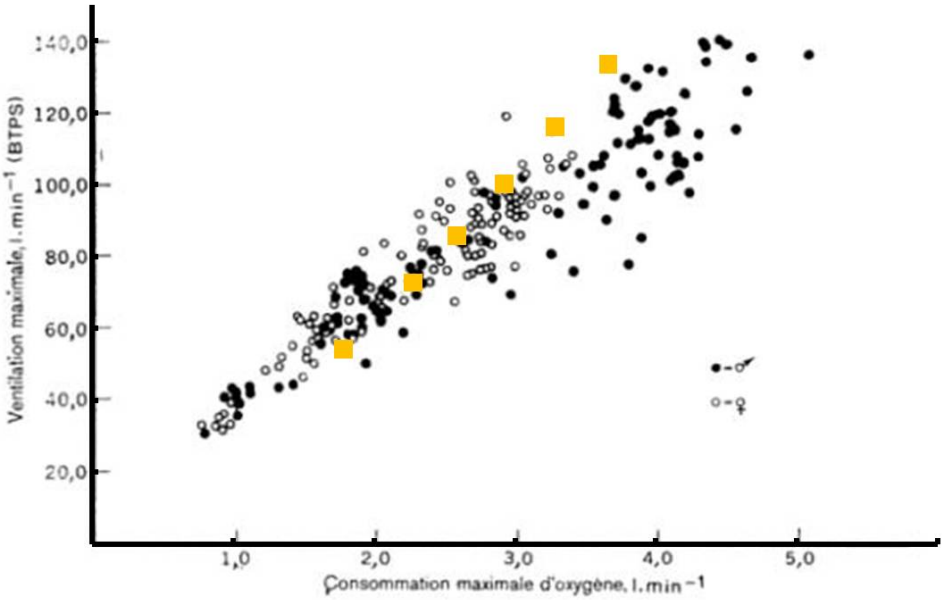


FIGURE 4.16 – *Graphe de la ventilation minute maximale $\dot{V}_{E,max}$ en fonction de la consommation d'oxygène maximale $\dot{V}_{O_2,max}$ (d'après Astrand, 1994 [21]). Nous avons superposé les résultats obtenus numériquement et les résultats expérimentaux de Astrand.*

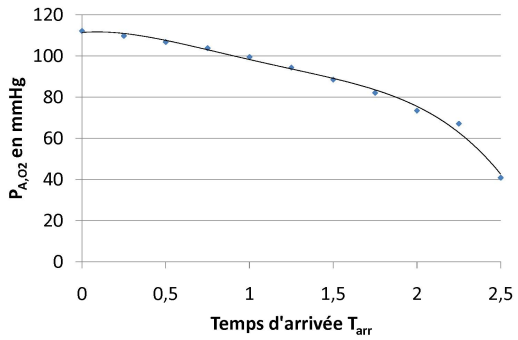
qui concerne la capacité vitale CV et la ventilation minute maximale $\dot{V}_{E,max}$ comme paramètres déterminants de la consommation maximale d'oxygène $\dot{V}_{O_2,max}$. Ceci renforce encore un peu plus l'argument selon lequel l'acinus artificiel constitue une machine équivalente à l'acinus réel.

Nous avons précisé au chapitre 2 que nous tenions compte au sein de notre modèle du temps d'arrivée t_{arr} de l'air frais au niveau des acini en imposant une pression partielle en oxygène sur cette période égale à celle de l'espace mort anatomique. Au repos, le temps d'arrivée moyen t_{arr} vaut 1 s et à l'effort 0,1 s. En réalité, il existe une variabilité importante de ces temps d'arrivée. Dans la section qui suit, nous allons donc étudier l'influence de la variation de t_{arr} au repos et à l'effort sur la pression alvéolaire P_{A,O_2} et la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$. Cette étude a elle aussi été entreprise dans l'acinus symétrique non uniforme de référence.

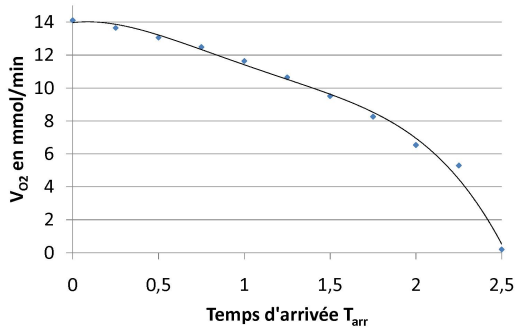
4.5.3 Etude des temps d'arrivée

Les figures (4.17(a)) et (4.17(c)) représentent la pression alvéolaire P_{A,O_2} et les figures (4.17(b)) et (4.17(d)) le flux d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ en fonction du temps d'arrivée t_{arr}. Ces études ont été faites dans l'acinus symétrique non uniforme.

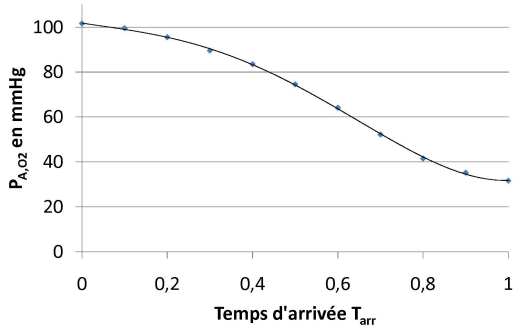
Sans surprise, on observe une diminution du flux d'oxygène et de la pression alvéolaire lorsque le temps d'arrivée augmente. Lorsque la valeur du temps d'arrivée est égale à celle de la demi période du cycle, la pression alvéolaire au repos et à l'effort est minimale c'est-à-dire quasiment égale à la pression veineuse. Le flux d'oxygène est donc quasiment nul. De plus, nous pouvons constater que les comportements de ces courbes peuvent être parfaitement modélisés par des fonctions analytiques simples de type polynomiales. Ceci ouvre de nombreuses perspectives notamment en ce qui concerne le couplage de notre modèle de transport et transfert des gaz dans l'acinus pulmonaire avec un modèle d'arbre trachéobronchique comme celui établi par Florens et al [22] dans un but de mise en place d'un modèle numérique complet du comportement des gaz dans le système pulmonaire, en l'occurence ici, humain.



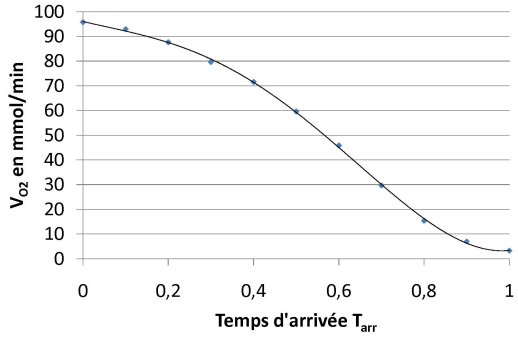
(a) P_{A,O_2} au repos



(b) $\dot{V}_{O_2}$ au repos



(c) P_{A,O_2} à l'effort



(d) $\dot{V}_{O_2}$ à l'effort

FIGURE 4.17 – *Graphe de la pression alvéolaire P_{A,O_2} et du flux d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ en fonction du temps d'arrivée t_{arr} à l'effort et au repos pour une perméabilité donnée de W_{rest}=0,44 $\mu m/s$ au repos et W_{ex}=3,0 $\mu m/s$ à l'effort dans l'acinus symétrique non uniforme*

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons mis en évidence la complexité du transport et du transfert de l'oxygène vers le sang au sein de l'acinus. Cette complexité est caractérisée par une non linéarité importante dans son fonctionnement. Par ailleurs, nous avons montré ici qu'il était possible de trouver une gamme restreinte de valeurs de W permettant de restituer à la fois les bonnes valeurs de pression alvéolaire P_{A,O_2} et de consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ pour n'importe quelle géométrie acinaire au repos et à l'effort. Toutefois, nous avons remarqué que ces valeurs n'étaient pas semblables à la valeur $W_{O_2}^{mHb}$ issue de la formulation de Roughton et Forster. Nous avons notamment attribué cet écart au choix de la condition dans le sang négligeant l'équilibre entre la pression dans les alvéoles et la pression dans le sang. Cependant, il est apparu que même en ajoutant un terme correctif caractérisant l'équilibration, il n'était toujours pas possible de retrouver la perméabilité $W_{O_2}^{mHb}$. Nous avons alors attribué cette nouvelle différence à d'éventuelles erreurs intervenues dans la mesure l'épaisseur de membrane, du volume recruté ou encore de la surface d'échange. Par la suite, nous avons montré qu'un acinus artificiel à géométrie asymétrique plus réaliste adopte un comportement très similaire à celui de l'acinus symétrique uniforme. Cependant, d'un point de vue quantitatif, une configuration acinaire symétrique non uniforme semble être une meilleure approximation.

Finalement, nous avons donc construit un modèle du système d'échange pulmonaire à partir d'un acinus artificiel dépendant d'un unique paramètre ajustable, la perméabilité W. La simple détermination de ce paramètre est suffisante pour retrouver un comportement similaire à celui de l'acinus réel et cela malgré le choix de la condition dans le sang. La pression moyenne dans le sang n'est donc pas un paramètre nécessaire à notre modèle. Le système de transfert de l'oxygène de notre acinus artificiel a donc un fonctionnement en tout point équivalent à celui de du système de transfert réel. Par conséquent, nous avons pu entreprendre des nouvelles études. Notamment, nous avons montré que le flux d'oxygène à l'effort est essentiellement piloté par le volume de l'arbre,

contrairement à celui au repos qui ne varie que très peu. Ceci marque la présence d'un masquage diffusionnel plus intense au repos. A la suite de cela, nous avons fait une étude approfondie de l'exercice maximal qui a montré une très bonne correspondance de nos résultats avec les données expérimentales. Ce dernier résultat renforce la crédibilité de notre modèle en tant que machine équivalente au système réel. Enfin, nous avons montré qu'il était possible de suivre le comportement de l'acinus en tant que transporteur et échangeur d'oxygène en fonction du temps d'arrivée de l'air frais au niveau de l'entrée de l'arbre acinaire par une relation analytique simple de type polynomiale. La simplicité de cette description ouvre des possibilités de couplage de notre modèle d'acinus avec un modèle d'arbre trachéobronchique pour construire un modèle numérique du transport des gaz du poumon entier.

Bibliographie

[1] C.C.W. Hsia, C.J.C. Chuong, and Jr Johnson R.L. Critique of the conceptual basis of diffusing capacity estimates : a finite element analysis. *Journal of Applied Physiology*, 79 :1039–1047, 1995.

[2] C.C.W. Hsia, C.J.C. Chuong, and Jr Johnson R.L. Red cell distortion and conceptual basis of diffusing capacity estimates : finite element analysis. *Journal of Applied Physiology*, 83 :1397–1404, 1997.

[3] E.R. Weibel, W.J. Federspiel, et al. Morphometric model for pulmonary diffusing capacity. I : Membrane diffusing capacity. *Respiration Physiology*, 93 :125–149, 1993.

[4] J. Liam McWhirter, H. Noguchi, and G. Gompper. Flow-induced clustering and alignment of vesicles and red blood cells in microcapillaries. *PNAS*, 106 :6039–6043, 2009.

[5] M. Mochizuki. A theoretical study on the velocity factor of oxygenation of the red cell. *Jpn J Physiol*, 16 :658–666, 1966.

[6] T. Kagawa and M. Mochizuki. Numerical solution of partial differential equation describing oxygenation rate of red blood cell. *Jpn J Physiol*, 32 :197–218, 1982.

[7] S. Chakraborty, V. Balakotaiah, and A. Bidani. Diffusing capacity reexamined : relatives roles of diffusion and chemical reaction in red cell uptake of O2, CO, CO2, and NO. *Journal of Applied Physiology*, 97 :2284–2302, 2004.

[8] E.R. Weibel. *Pathway for oxygen : Structure and Function in The Mammalian Respiratory System.* Harvard University Press, Cambridge, Massachussets and London, England, 1984.

[9] J.B. Glazier, J.M.B. Hughes, J.E. Maloney, and J.B. West. Measurements of capillary dimensions and blood volume in rapidly frozen lungs. *Journal of Applied Physiology*, 26 :65–76, 1969.

[10] D.A. Warrell, J.W. Evans, R.O. Clarke, G.P. Kingaby, and J.B. West. Pattern of filing in the pulmonary capillary bed. *Journal of Applied Physiology*, 32 :346–356, 1972.

[11] C.C.W. Hsia. Recruitment of lung diffusing capacity : Update of concept and application. *Chest*, 122 :1774–1783, 2002.

[12] G. Manier, J. Moinard, and H. Stoïcheff. Pulmonary diffusing capacity after maximal exercise. *Journal of Applied Physiology*, 75 :2580–2585, 1993.

[13] R.M. Tamhane, Jr Johnson R.L, and C.C.W. Hsia. Pulmonary membrane diffusing capacity and capillary blood volume measured during exercise from nitric oxide uptake. *Chest*, 120 :1850–1856, 2001.

[14] G.S. Zavorsky, K.B. Quiron, P.SP. Massarelli, and L.C. Lands. The relationship between single-breath diffusion capacity of the lung for nitric oxide and carbon monoxide during various exercise intensities. *Chest*, 125 :1019–1027, 2004.

[15] N.C. Staub, J.M. Bischop, and R.E. Forster. Importance of diffusion and chemical reaction rates in O2 uptake in the lungs. *Journal of Applied Physiology*, 17 :21–27, 1962.

[16] E. Heidelberger and R.B. Reeves. O2 transfer kinetics in a whole blood unicellular thin layer. *Journal of Applied Physiology*, 68 :1854–1864, 1990.

[17] D.C. Betticher, W.H. Reinhart, and J. Geiser. Effect of RBC shape and deformability on pulmonary O2 diffusing capacity and resistance to flow in rabbit lungs. *Journal of Biomechanical Engineering*, 78 :778–783, 1995.

[18] C.C.W. Hsia, Jr Johnson R.L, and D. Shah. Red cell distribution and the recruitment of pulmonary diffusing capacity. *Journal of Applied Physiology*, 86 :1460–1467, 1999.

[19] G. Manier, J. Moinard, P. Téchoueyres, N. Varène, and H. Guénard. Pulmonary diffusion limitation after prolonged strenuous exercise. *Respiratory Physiology*, 83 :143–154, 1991.

[20] B. Sapoval, M. Filoche, and E.R. Weibel. Smaller is better—but not too small : A physical scale for the design of the mammalian pulmonary acinus. *PNAS*, 99(16) :10411–10416, August 2002.

[21] Per-Olof Astrand. *Précis de physiologie de l'exercice musculaire.* Masson, 1994.

[22] M. Florens, B. Sapoval, and M. Filoche. An anatomical and functional model of the human tracheobronchial tree. *Journal of Applied Physiology*, en cours de publication, 2010.

Chapitre 5

La répartition de la perfusion dans l'acinus

Au cours des chapitres précédents, nous avons présenté le modèle d'acinus artificiel dépendant d'un unique paramètre, la perméabilité W. Nous avons mis en évidence et tenté d'expliquer les différences qui existent entre la valeur de la perméabilité au repos et celle à l'effort. Notamment, deux paramètres principaux ont été mentionnés : d'une part l'équilibration des pressions qui fait intervenir des constantes de temps variables en fonction des conditions de ventilation et d'autre part la répartition de la perfusion elle aussi dépendante des conditions de ventilation. Dans ce dernier chapitre, nous proposons d'introduire deux nouveaux paramètres caractérisant chacun de ces deux phénomènes.

La surface d'échange active dépend du recrutement des capillaires pulmonaires variable avec les conditions de ventilation. De nombreux travaux détaillés dans le chapitre 4 traitent du phénomène d'ouverture et de fermeture des microvaisseaux sanguins. Ce phénomène est communément appelé *adaptation de la perfusion*. Certains travaux ont notamment mis en évidence un recrutement moindre des capillaires au repos par rapport à

l'exercice en raison de l'abondance de microvaisseaux fermés ou même mal ouverts [1], [2], [3]. Dans ce dernier cas, les globules rouges ne disposent pas d'un pouvoir de distorsion suffisant pour entrer dans le capillaire. Celui-ci se trouve alors dépourvu d'hématies [4], [5], [6]. Du fait de cette dépendance importante du volume recruté aux conditions de ventilation, nous avons introduit un paramètre de régulation dont le rôle est de gérer localement l'ouverture et la fermeture des capillaires pulmonaires. Plusieurs états sont possibles : la fermeture ou l'ouverture totale des capillaires mais aussi leur ouverture (ou fermeture) seulement partielle avec un taux variable. Le recrutement capillaire est donc directement lié à la proportion de surface d'échange active. C'est pourquoi nous allons introduire une surface d'échange effective qui dépendra justement du recrutement capillaire.

Dans un premier temps, nous allons définir la notion de *surface d'échange effective* ce qui nous amènera à introduire un facteur régulant la fermeture des capillaires et un facteur caractérisant la dynamique dans le capillaire. Puis, après résolution de l'équation de convection-diffusion, nous étudierons la distribution spatiale du recrutement capillaire dans différentes conditions de ventilation. Ensuite, nous interpréterons les profils obtenus au repos et à l'effort ce qui nous permettra d'appuyer l'hypothèse de l'existence d'un phénomène d'adaptation de la perfusion.

5.1 La surface d'échange effective

Au chapitre 4, nous avons vu les différences entre les résultats obtenus sur les valeurs de la perméabilité au repos et à l'effort. Deux paramètres principaux semblent être la cause de cet écart : d'une part l'équilibre entre la pression en oxygène dans les alvéoles et celle dans le plasma, et d'autre part un possible phénomène de recrutement des capillaires. Nous avons donc introduit une surface d'échange effective dépendante d'abord de la surface d'échange S_{ac}, puis d'un facteur de régulation local f_{perf} caractérisant le recrutement et enfin d'un facteur f_{cap} caractérisant la dynamique dans le capillaire. Plus particulièrement, le facteur f_{perf} décrit le fait que dès que la pression partielle en oxygène dans les alvéoles devient trop faible, on assiste à la fermeture des capillaires de l'autre côté de la membrane et donc à une diminution de la surface d'échange effective S_{eff}. Le paramètre f_{cap} décrit simplement l'équilibration des pressions dans le capillaire pulmonaire. La surface effective S_{eff} s'écrit :

$$S_{eff} = S_{ac}.f_{perf}.f_{cap} \tag{5.1}$$

Toutes les différences entre le repos et l'effort sont donc a priori contenues à l'intérieur de les deux paramètres f_{perf} et f_{cap}. La perméabilité, dont la valeur se verra alors modifiée, devient donc un paramètre intrinsèque de notre modèle, invariant avec les conditions de ventilation. Pour la distinguer des valeurs déterminées dans les cas précédents, nous appelerons cette perméabilité W_C. L'équation de transport s'énonce alors de la façon suivante :

$$\begin{aligned} \frac{\partial P_{O_2,alv}(x,t)}{\partial t} - D\frac{\partial^2 P_{O_2,alv}(x,t)}{\partial x^2} + \frac{\partial}{\partial x}\left(u(x,t).P_{O_2,alv}(x,t)\right) = \\ -f_{perf}.f_{cap}.\kappa.W_C.\left(P_{O_2,alv}(x,t) - P_{O_2,plasma}\right) \end{aligned} \tag{5.2}$$

Rappelons que le paramètre κ correspond au rapport de la surface d'échange d'une branche sur le volume extérieur de cette même branche. Nous allons maintenant détailler

les paramètres f_{cap} et f_{perf}.

5.1.1 Facteur de régulation au travers d'un paramètre de fermeture f_{perf}

Au chapitre 4, nous avons étudié en détail les différences qui interviennent au niveau du transfert de l'oxygène entre le repos et l'effort. Plus particulièrement, nous avons vu que le facteur principal de la modification du comportement au repos par rapport à l'exercice est la quantité de capillaires normalement perfusés [1], [2], [3]. En effet, en raison de la fermeture de certains capillaires pulmonaires ou encore de leur ouverture incomplète, le volume sanguin recruté pour l'échange est significativement plus faible au repos qu'en condition de ventilation maximale.

Afin d'en tenir compte, nous avons introduit ici une loi phénoménologique qui impose aux capillaires de se refermer dès que la pression partielle en oxygène dans les alvéoles est insuffisante. Nous avons modélisé cette loi à l'aide d'un facteur de régulation f_{perf} régissant la fermeture des capillaires en tout point de l'arbre acinaire. Il s'agit donc d'un paramètre local.

Cette capacité d'ouverture et de fermeture des capillaires caractérise la limitation spatiale de la perfusion plus communément appelée *adaptation de la perfusion*. Le facteur de régulation f_{perf} est donc en réalité un dispositif de régulation théorique basé sur un modèle extrêmement simplifié de ce phénomène. Il est décrit par la fonction suivante :

$$f_{perf} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{P_{O_2,moy} - P_A}{\Delta P_{O_2}}\right)} \tag{5.3}$$

où P_A est la pression alvéolaire, $P_{O_2,moy}$ et ΔP_{O_2} des paramètres physiologiques de la régulation. Ce sont donc des paramètres modulables du modèle. Par exemple, le graphe (5.1) représente la fonction f_{perf} en fonction de la pression partielle en oxygène dans les

alvéoles P_A pour $P_{O_2,moy}$ égale à 100 mmHg et ΔP_{O_2} égal à 5 mmHg.

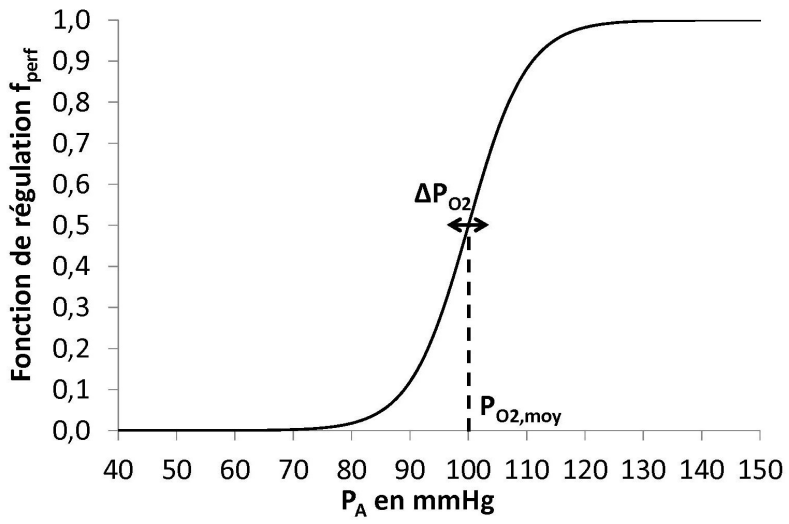


FIGURE 5.1 – *Graphe de la fonction de régulation f_{perf} en fonction de la pression en oxygène dans les alvéoles P_A pour $P_{O_2,moy}$ égale à 100 mmHg et ΔP_{O_2} égal à 5 mmHg.*

Dans cet exemple, lorsque la pression partielle en oxygène dans les alvéoles est supérieure à 120 mmHg, f_{perf} est égale à 1. Si cette pression atteint des valeurs comprises entre 120 mmHg et la pression moyenne $P_{O_2,moy}$ égale à 100 mmHg, f_{perf} diminue brusquement. Lorsque la pression partielle en oxygène dans les alvéoles est égale à la pression moyenne $P_{O_2,moy}$, f_{perf} vaut 1/2. Si la pression diminue en dessous de la pression $P_{O_2,moy}$, la fonction de régulation f_{perf} continue à chuter drastiquement. Si P_A atteint des valeurs plus faibles que 80 mmHg, alors la fonction f_{perf} devient quasiment nulle.

D'un point de vue physiologique, une fonction de régulation f_{perf} égale à 1 correspond à une ouverture totale des capillaires pulmonaires. Lorsque f_{perf} est inférieure à 1 mais toujours non nulle, les vaisseaux ne sont que partiellement ouverts et leur taux d'ouverture est donné par la valeur de la fonction f_{perf}. Enfin, quand f_{perf} est nulle, les

capillaires sont complétement refermés. Finalement, cette fonction de régulation décrit trois états différents : capillaires avec un taux d'ouverture de 100% soit une ouverture totale, un autre avec un taux d'ouverture de 0% soit une fermeture complète et un dernier pour un taux d'ouverture intermédiaire soit une ouverture partielle.

Quelques parallèles avec la physiologie respiratoire

On peut ici faire une analogie entre des situations réelles rencontrées en physiologie et le comportement de la fonction de régulation. A l'effort intense, le volume recruté et donc l'ouverture des capillaires sont maximaux [7], [8], [9], [10], [2]. En terme de physiologie, ceci correspond donc à une présence de la perfusion n'importe où dans l'acinus et en terme de régulation, à une fonction f_{perf} égale à 1 partout dans l'acinus. Au repos, la fermeture et la forte proportion de capillaires mal ouverts créent des inégalités spatiales dans la répartition des globules rouges et de la perfusion [4], [5]. Il y a donc une restriction importante de la perfusion [11] mise en évidence dans notre modèle par une diminution du paramètre f_{perf} le long de l'arbre. Enfin, à l'effort modéré, nous avons vu que le volume recruté est certes plus élevé qu'au repos mais n'est, néanmoins, pas maximal [2], [3]. On devrait donc a priori retrouver une signature du phénomène d'adaptation de la perfusion avec une diminution de f_{perf} mais beaucoup plus discrète qu'au repos.

5.1.2 Paramètre caractérisant le passage des globules rouges dans les capillaires f_{cap}

Le paramètre f_{cap} est un facteur limitant le passage de l'oxygène vers le sang quand celui-ci sature. Nous allons ici déterminer l'expression de ce paramètre. Pour cela, nous avons intégré le flux d'oxygène transféré vers le sang sur la longueur d'un capillaire. Par conservation des flux, on trouve la relation suivante :

$$\int_0^L W_C.S_{ac}.f_{perf}.(P_A - P_{O_2,plasma}).dl = \int_0^L W_C.S_{eff}.(P_A - P_{v,O_2}).dl \qquad (5.4)$$

Pour résoudre cette équation, nous avons besoin de connaître le comportement de la

pression $P_{O_2,plasma}$ dans le capillaire. Dans le cadre de cette étude, nous avons choisi de considérer la description de $P_{O_2,plasma}$ telle qu'elle est donnée à la section 2.2.2. Nous sommes ici conscients que cet argument est certainement peu solide et peu rigoureux, néanmoins, pour cette étude, nous avons besoin d'introduire un terme d'équilibration et malgré tout, cette formulation reste acceptable. Soit L la longueur à parcourir par le globule rouge dans le capillaire et L' la longueur à parcourir pour que les pressions partielles en oxygène dans le plasma et dans les alvéoles s'équilibrent, selon la courbe (2.8) présenté dans le chapitre précédent, la pression $P_{O_2,plasma}$ peut alors être décrite de la façon suivante :

$$\begin{cases} P_{O_2,plasma} = P_{v,O_2} + \dfrac{P_a - P_{v,O_2}}{L'} & \text{si 0<l<L'} \\ P_{O_2,plasma} = P_a & \text{si L'<l<L} \end{cases} \tag{5.5}$$

P_a étant la pression artérielle que nous fixons à 100 mmHg. L'équation (5.4) s'écrit donc également :

$$\int_0^{L'} S_{ac}.f_{perf}.\left(P_A - \left(P_{v,O_2} + \frac{P_a - P_{v,O_2}}{L'}\right)\right).dl + \int_{L'}^{L} S_{ac}.f_{perf}.(P_A - P_a).dl = \int_0^{L} S_{eff}.(P_A - P_{v,O_2}).dl \tag{5.6}$$

L'équation s'intègre alors très facilement pour obtenir le résultat suivant :

$$f_{cap} = \left[1 - \left(\frac{P_a - P_{v,O_2}}{P_A - P_{v,O_2}}\right).\left(1 - \frac{L'}{2L}\right)\right] \tag{5.7}$$

Au repos, la longueur L' vaut un tiers de L et à l'effort, L' est égale à L. Connaissant les valeurs moyennes de P_{v,O_2}, de P_a et de P_A au repos et à l'effort, on peut déterminer les valeurs moyennes de f_{cap} dans chacun des cas. Au repos, $< f_{cap} >$ est égale à 1/6 et à l'effort, $< f_{cap} >$ est égale à 1/2.

Finalement, la surface effective S_{eff} s'écrit :

$$S_{eff} = S_{ac}.\frac{1}{1+\exp\left(\frac{P_{O_2,moy}-P_A}{\Delta P_{O_2}}\right)}.\left[1-\left(\frac{P_a-P_{v,O_2}}{P_A-P_{v,O_2}}\right).\left(1-\frac{L'}{2L}\right)\right] \tag{5.8}$$

Nous pouvons maintenant réécrire l'équation de convection diffusion avec l'expression de f_{perf} et de f_{cap}.

$$\frac{\partial P_{O_2,alv}(x,t)}{\partial t} - D\frac{\partial^2 P_{O_2,alv}(x,t)}{\partial x^2} + \frac{\partial}{\partial x}\left(u(x,t).P_{O_2,alv}(x,t)\right) =$$

$$-\frac{1}{1+\exp\left(\frac{P_{O_2,moy}-P_A}{\Delta P_{O_2}}\right)}.\left[1-\left(\frac{P_a-P_{v,O_2}}{P_A-P_{v,O_2}}\right).\left(1-\frac{L'}{2L}\right)\right].\kappa.W_C.\left(P_{O_2,alv}(x,t)-P_{O_2,plasma}\right) \tag{5.9}$$

Nous allons maintenant résoudre cette équation dans le but d'essayer de mettre en évidence une possible adaptation de la perfusion.

5.2 Une possible adaptation de la perfusion

Nous avons résolu l'équation de convection-diffusion (5.9) dans la géométrie acinaire symétrique uniforme et nous avons étudié les variations spatiales de la fonction de perfusion f_{perf} dans le but d'en déduire un probable phénomène d'adaptation de la perfusion. Cette courbe nous renseigne également sur la proportion de surface d'échange active. En effet, la surface acinaire ne peut être utilisée pour l'échange que si perfusion et ventilation sont présentes simultanément. La répartition de la ventilation est un paramètre intrinsèque à notre modèle de transport de l'oxygène dans l'acinus. La présence de la perfusion est justement modélisée par la fonction f_{perf}. La proportion de surface d'échange active est donc directement caractérisée par cette fonction de régulation f_{perf}.

La résistance de passage de l'oxygène vers le sang créee par ce phénomène d'adaptation de la perfusion est contenue dans le paramètre local f_{perf} et celle provenant de

l'équilibration des pressions de part et d'autre de la paroi membranaire est comprise dans le paramètre f_{cap}. La perméabilité à imposer qui, rappelons-le, est baptisé W_C, se voit donc modifiée dans ce nouveau modèle puisqu'alors elle ne renferme plus que les phénomènes invariants avec les conditions de ventilation. Dans ce contexte, la première idée serait donc de repartir de la formulation classique de Roughton et Forster pour déterminer la perméabilité W_C. Dans un premier temps, nous avons donc considéré $W_C = W_{O_2}^{mHb}$. Nous avons étudié trois conditions de ventilation différentes : l'une au repos pour laquelle la ventilation minute est de 7,1 L/min [12], une autre à l'effort modéré pour laquelle la ventilation minute vaut 68,1 L/min [12] et une dernière à l'effort maximal pour laquelle la ventilation minute est elle-même maximale égale à 100 L/min (rappelons que nous considérons un poumon entier composée d'environ 32000 de ces acini symétriques uniformes, dont la capacité vitale s'élève à 4340 ml) [11].

5.2.1 La fonction f_{perf} avec un paramètre constant W_C=$W_{O_2}^{mHb}$

La figure (5.2) représente en ligne discontinue bleu la fonction de régulation f_{perf} au repos, en ligne pointillée rouge celle à l'effort modéré et en ligne pleine verte celle à l'effort maximal. Nous avons considéré ΔP_{O_2} égale à 5 mmHg et $P_{O_2,moy}$ égale à 105 mmHg au repos, à 100 mmHg à l'effort modéré et à 95 mmHg à l'effort intense.

Nous retrouvons des valeurs de pressions partielles et de consommation d'oxygène en accord avec les données cliniques mais il n'y a ici rien de bien étonnant étant donné que chaque paramètre de la fonction f_{perf} est ajusté pour retrouver ces résultats.

Nous observons sur la figure (5.2) une décroissance importante de la fonction de régulation f_{perf} dans les trois conditions de ventilation étudiées. Au niveau des zones distales, la surface d'échange active est donc nettement plus faible que sur les zones proximales de l'arbre acinaire. Par ailleurs, nous pouvons constater que la décroissance est d'autant plus importante que l'intensité de l'effort ventilatoire est faible. En particulier, nous pouvons introduire un facteur d'efficacité sanguine η_{blood}. Celui-ci se définit comme

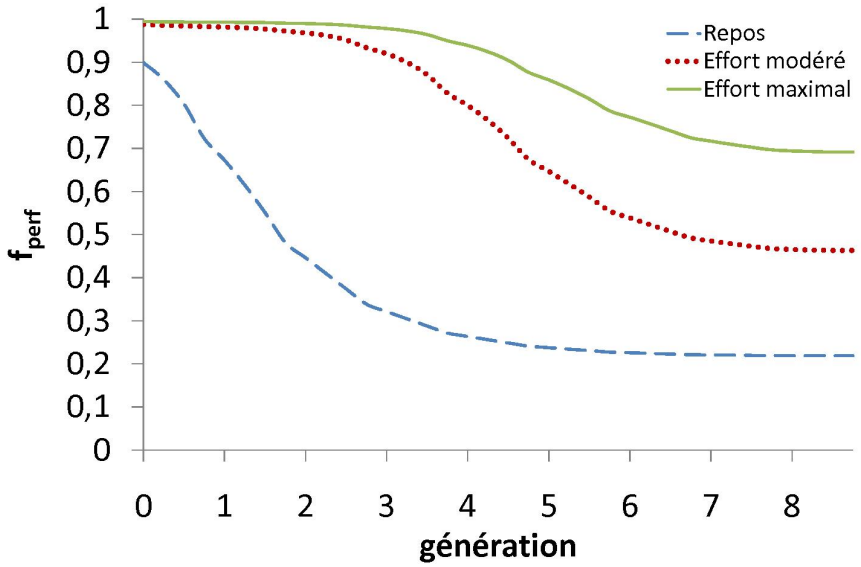


FIGURE 5.2 – *Paramètre f_{perf} en fonction de la génération dans l'arbre symétrique uniforme pour W_C=$W_{O_2}^{mHb}$=16 $\mu m/s$ au repos, à l'effort modéré et à l'effort maximal*

	P_{A,O_2} (mmHg)	$\dot{V}_{O_2}$ (mmol/min)
Repos	99	14,0
Effort modéré	100	124
Effort maximal	100	177

TABLE 5.1 – *Pression alvéolaire P_{A,O_2} et consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ obtenues pour W_C=16 $\mu m/s$ au repos, à l'effort modéré et à l'effort maximal*

le rapport de l'aire effective sous la courbe sur l'aire maximale possible (c'est-à-dire l'aire qu'on aurait en dessous d'une fonction f_{perf}=1 dans tout l'arbre) dans les trois conditions de ventilation. Ce facteur détermine la proportion de surface d'échange active dans l'acinus. Au repos, le facteur d'efficacité sanguine η_{blood} vaut 36% et à l'effort modéré, il vaut 73% soit un écart d'un facteur 2. Entre le repos et l'effort intense pour lequel η_{blood} s'élève alors à 87%, ce facteur est de l'ordre de 2,5. Ceci appuie l'hypothèse

selon laquelle la surface d'échange active serait significativement plus faible au repos qu'à l'exercice [13], [1], [2], [3].

La figure (5.2) suppose qu'en imposant la perméabilité W_C égale à $W_{O_2}^{mHb}$ issue de la formulation classique, il est *indispendable*, pour retrouver des valeurs de pression partielle et de consommation d'oxygène en accord avec les données physiologiques, de postuler l'existence d'un phénomène de limitation de la perfusion qui agit dans n'importe quelle condition de ventilation. Au repos, nous avons vu précédemment que ce n'était pas étonnant en raison de la proportion non négligeable de capillaires pulmonaires fermés ou mal ouverts [1]. En revanche, il est tout à fait anormal de trouver une signature aussi importante du mécanisme en condition d'exercice qu'il soit maximal ou modéré [2], [3]. Si on se réfère à la littérature, il ne paraît donc pas adaptée de considérer la perméabilité W_C égale à la perméabilité W_{mHb} issue du modèle classique. Ceci concorde avec les incohérences mises en évidence au chapitre 4 sur les mesures du volume capillaire V_C.

Nous avons donc tester une autre valeur de perméabilité W_C plus faible que $W_{O_2}^{mHb}$: W_C=12 μm/s.

5.2.2 La fonction f_{perf} avec un paramètre constant W_C=12 μm/s

La figure (5.3) représente la fonction f_{perf} au repos en ligne discontinue bleu, à l'effort modéré en ligne pointillée rouge et à l'effort maximal en ligne pleine verte pour une perméabilité W_C=12 μm/s. Nous avons considéré ΔP_{O_2} égale à 5 mmHg et $P_{O_2,moy}$ égale à 105 mmHg au repos, à 95 mmHg à l'effort modéré et à 70 mmHg à l'effort maximal.

Nous avons regroupé dans le tableau (5.2) la pression alvéolaire et la consommation d'oxygène pour les trois conditions de ventilation : repos, effort modéré et effort maximal.

Sur la figure (5.3), on observe toujours une décroissance de la fonction de régulation f_{perf}

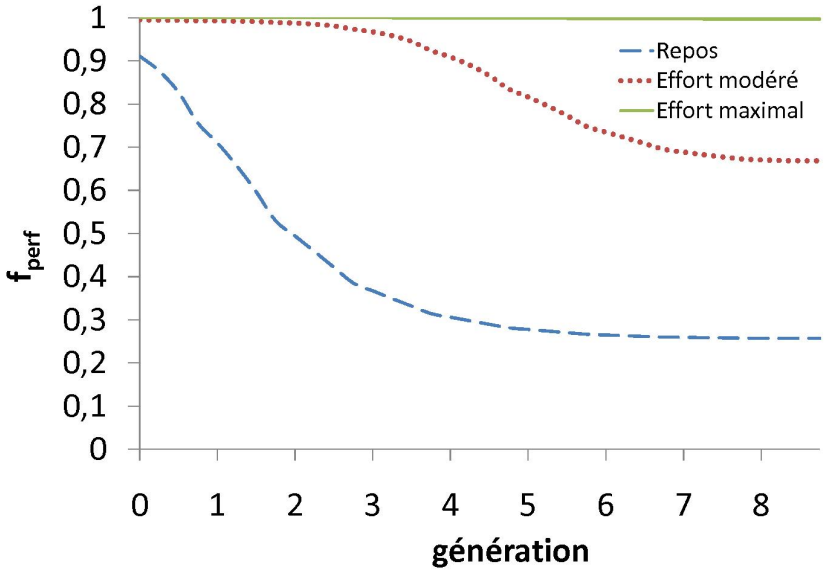


FIGURE 5.3 – *Paramètre f_{perf} en fonction de la génération dans l'arbre symétrique uniforme pour W_C=12 µm/s au repos, à l'effort modéré et à l'effort maximal*

	P_{A,O_2} (mmHg)	$\dot{V}_{O_2}$ (mmol/min)
Repos	100	13,7
Effort modéré	100	126
Effort maximal	100	179

TABLE 5.2 – *Pression alvéolaire P_{A,O_2} et consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$ obtenus pour W_C=12 µm/s au repos, à l'effort modéré et à l'effort maximal*

le long de l'arbre acinaire au repos et à l'effort modéré. Au repos, la décroissance brutale de la fonction f_{perf} le long de l'arborescence acinaire et donc de la surface d'échange active suggère que le phénomène de restriction de la perfusion est toujours très présent. A l'exercice modéré, la diminution de f_{perf} est nettement moins marquée, supposant que le processus d'adaptation intervient beaucoup plus rarement. Enfin, à l'effort maximal, la fonction de régulation ne présente plus aucune variation le long de l'arbre ce qui est

caractéristique d'une absence totale du phénomène. Ces comportements correspondent davantage aux descriptions faites dans la littérature. Dans cette approche théorique très simplifiée du système d'échange prenant en compte l'adaptation de la perfusion, le choix de cette valeur de la perméabilité W_C égale à environ 12 μm/s serait donc probablement plus adapté.

Par ailleurs, nous pouvons préciser ici les valeurs du facteur d'efficacité sanguine η_{blood} dans ce cas. Au repos, il vaut 40%, à l'effort modéré 73% et à l'effort intense il est bien évidemment de 100%. On retrouve donc globalement les mêmes tendances que précédemment, c'est-à-dire une surface d'échange 2 à 3 plus faible au repos qu'à l'effort.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons introduit une surface effective S_{eff} dépendante de deux paramètres locaux : d'une part, le facteur f_{cap} caractérisant l'équilibre entre la pression alvéolaire et la pression dans le plasma sanguin, d'autre part le facteur de régulation local f_{perf} régissant la fermeture et l'ouverture des capillaires pulmonaires. L'étude de la distribution spatiale de ce paramètre f_{perf} pour trois conditions de ventilation différentes porte à croire à l'existence d'un phénomène d'adaptation de la perfusion très présent en condition de ventilation faible. Il ressort également ici que si le mécanisme d'adaptation ne se manifeste pas en condition d'exercice maximal, il intervient néanmoins de façon significative en condition de ventilation plus modérée comme à l'exercice peu intense. Par ailleurs, nous avons pu estimer la proportion de surface d'échange active dans chacune des conditions de ventilation et il est ressorti que la surface au repos serait 2 à 3 fois plus faible que celle à l'effort.

On peut donc tout comprendre à condition d'utiliser un langage équivalent. En effet, n'oublions pas que ce modèle nécessite une description de la pression moyenne en oxygène. Celle que nous donnons est certes peu rigoureuse mais elle reste acceptable pour cette étude très préliminaire.

Bibliographie

[1] G. Manier, J. Moinard, and H. Stoïcheff. Pulmonary diffusing capacity after maximal exercise. *Journal of Applied Physiology*, 75 :2580–2585, 1993.

[2] R.M. Tamhane, Jr Johnson R.L, and C.C.W. Hsia. Pulmonary membrane diffusing capacity and capillary blood volume measured during exercise from nitric oxide uptake. *Chest*, 120 :1850–1856, 2001.

[3] G.S. Zavorsky, K.B. Quiron, P.SP. Massarelli, and L.C. Lands. The relationship between single-breath diffusion capacity of the lung for nitric oxide and carbon monoxide during various exercise intensities. *Chest*, 125 :1019–1027, 2004.

[4] J.B. Glazier, J.M.B. Hughes, J.E. Maloney, and J.B. West. Measurements of capillary dimensions and blood volume in rapidly frozen lungs. *Journal of Applied Physiology*, 26 :65–76, 1969.

[5] D.A. Warrell, J.W. Evans, R.O. Clarke, G.P. Kingaby, and J.B. West. Pattern of filing in the pulmonary capillary bed. *Journal of Applied Physiology*, 32 :346–356, 1972.

[6] C.C.W. Hsia. Recruitment of lung diffusing capacity : Update of concept and application. *Chest*, 122 :1774–1783, 2002.

[7] Jr W.W Wagner. Capillary recruitment in the pulmonary microcirculation. *Chest*, 93 :85–88, 1988.

[8] W.L Hanson et al. Site of recruitment in the pulmonary microcirculation. *Journal of Applied Physiology*, 66(5) :2079–2083, 1989.

[9] M.D. Hammond and S.C. Hempleman. Oxygen diffusing capacity estimates derived from measured VA/Q distributions in man. *Respiratory Physiology*, 69 :129–147, 1987.

[10] C.C.W. Hsia, C.J.C. Chuong, and Jr Johnson R.L. Critique of the conceptual basis of diffusing capacity estimates : a finite element analysis. *Journal of Applied Physiology*, 79 :1039–1047, 1995.

[11] Per-Olof Astrand. *Précis de physiologie de l'exercice musculaire.* Masson, 1994.

[12] E.R. Weibel. *Pathway for oxygen : Structure and Function in The Mammalian Respiratory System.* Harvard University Press, Cambridge, Massachussets and London, England, 1984.

[13] E.R. Weibel, W.J. Federspiel, et al. Morphometric model for pulmonary diffusing capacity. I : Membrane diffusing capacity. *Respiration Physiology*, 93 :125–149, 1993.

Conclusion générale

Ce travail de thèse a consisté à mettre en place un modèle numérique dynamique complet du système d'échange pulmonaire. Ce modèle repose sur la compréhension des différents mécanismes de transport, soit la convection et la diffusion, et de transfert de l'oxygène de l'air dans les alvéoles vers le sang dans les capillaires, soit son transfert à travers la membrane alvéolaire et sa capture par l'hémoglobine. Par une description détaillée de chacun d'eux, il est possible de retrouver le comportement global de l'oxygène au sein de l'acinus. La modélisation des modes de transport convectif et diffusif est très largement connue. La difficulté se situe au niveau de la description des mécanismes de transfert de l'oxygène vers le sang. Pour pallier cela, nous avons introduit une perméabilité équivalente W renfermant toute la complexité de ces différents mécanismes. Ce paramètre agit comme une conductance de passage de l'oxygène vers le sang. On peut en déterminer une valeur théorique à partir d'une formulation classique initiée par Roughton et Forster très utilisée en médecine. Une autre difficulté est présente dans le système : il s'agit de la détermination de la pression partielle en oxygène dans le plasma sanguin. Dans la littérature, on peut trouver des descriptions possibles du comportement de cette pression dans les capillaires mais elles demeurent très incertaines. Or, pour introduire le terme de capture dans l'équation du mouvement, nous avons besoin de la pression partielle en oxygène dans le sang. Pour nous affranchir de toute cette complexité, nous avons imposé comme condition dans le sang la pression veineuse.

Par la seule détermination de la perméabilité W, nous avons construit un aci-

nus artificiel capable de reproduire le fonctionnement de l'acinus pulmonaire. Nous avons même remarqué qu'il n'était pas nécessaire de connaître l'évolution pression réelle dans le sang pour que notre acinus artificiel reproduise correctement le comportement des gaz au sein d'une machine réelle. Ce modèle tient donc seulement à la détermination de la perméabilité W. Sa valeur a d'abord été déterminée dans une géométrie symétrique uniforme pour des conditions de ventilation variables puis dans des géométries plus réalistes. Que ce soit au repos ou à l'effort, il est apparu qu'il n'était possible de retrouver les bonnes valeurs de P_{A,O_2} et de $\dot{V}_{O_2}$ que pour une gamme très restreinte de valeurs de perméabilités W. Des écarts notables entre les perméabilités appartenant à cette gamme de valeurs et la perméabilité classique issue de la formulation de Roughton et Forster sont apparus. Ceux-ci peuvent être justifiées par les difficultés rencontrées lors de la mesure de certains paramètres comme notamment l'épaisseur de la membrane alvéolaire, la surface d'échange ou encore le volume capillaire recruté. De par la grande complexité expérimentale, leur détermination met en jeu de nombreuses approximations qui peuvent, toutes additionnées, induire des erreurs significatives.

Le fonctionnement global d'un acinus symétrique uniforme reproduit relativement bien celui que l'on observe dans le cas asymétrique réaliste. Toutefois, nous avons constaté que la valeur de la perméabilité dépendait de la géométrie considérée. En effet, à cause de la diminution du volume des conduits à l'intérieur des voies acinaires, la perméabilité W tend à diminuer dans une géométrie asymétrique plus réaliste par rapport à la géométrie symétrique uniforme. En revanche, dans un arbre symétrique non uniforme qui prend en compte la variation du diamètre intérieur, la perméabilité W est identique à celle de la géométrie asymétrique. Ce constat s'est également révélé exact dans le cas de l'évaluation de la consommation d'oxygène $\dot{V}_{O_2}$. Nous avons donc conclu que cette géométrie est une meilleure approximation de la géométrie acinaire réelle que la géométrie symétrique uniforme.

L'étude de l'équation de convection-diffusion a mis en évidence l'existence d'un

gradient de pression partielle en oxygène au sein de l'acinus. Ce résultat contredit les idées d'uniformité de la pression partielle en oxygène dans les alvéoles admises actuellement. De même, nous avons montré que, du fait de la structure dichotomique de l'arbre acinaire, le flux d'oxygène transféré vers le sang doublait entre deux générations successives. Dès que la dichotomie est moins respectée (comme c'est le cas en réalité), cela induit des variations importantes dans le profil de flux d'oxygène ainsi qu'une distribution très hétérogène du gaz. Nous avons essayé de déterminer les facteurs influents dans cette hétérogènéité mais aucun résultat n'a permis d'apporter d'informations à ce sujet.

Enfin, en introduisant un nouveau paramètre caractérisant la présence de la perfusion, nous avons résolu de la même façon l'équation de convection-diffusion dans la structure acinaire modèle. Ce travail a permis de mettre en évidence l'existence d'un phénomène d'adaptation de la perfusion très présent au repos. De même, nous avons par ce calcul pu quantifier la proportion de surface d'échange active dans différentes conditions de ventilation. Cette étude a montré que la surface d'échange au repos était 2 à 3 fois plus faible qu'à l'effort.

Ce modèle numérique peut maintenant ouvrir sur de nombreuses perspectives notamment l'étude des pathologies pulmonaires profondes comme l'œdème ou l'emphysème ou encore la compréhension du comportement de l'oxygène dans des conditions de haute altitude. De plus, des résultats préliminaires tendent à penser qu'une association de notre modèle du système d'échange avec un modèle de l'arbre trachéobronchique est envisageable [1]. Un tel couplage permettrait alors de construire un modèle numérique complet des voies aériennes pulmonaires et donc d'avoir une compréhension plus globale du comportement des gaz au sein du système respiratoire humain.

Bibliographie

[1] M. Florens, B. Sapoval, and M. Filoche. An anatomical and functional model of the human tracheobronchial tree. *Journal of Applied Physiology*, en cours de publication, 2010.