

La mécanique du transport de gaz et de fluides dans l'arbre trachéobronchique

Mechanics of Gas and Fluid Transport in the Tracheobronchial Tree

Marcel Filoche

Laboratoire de physique de la matière condensée - École Polytechnique - CNRS - Université Paris Saclay - 91128 Palaiseau Cedex.

Equipe 13 - Institut Mondor de Recherche Biomédicale - Université Paris-Est - INSERM - Créteil.

Mots clés

- ◆ Poumon
- ◆ Modèle mathématique
- ◆ Optimisation
- ◆ Ventilation
- ◆ Surfactant

Résumé

Chez l'homme, le système de distribution chargé de transporter l'air frais depuis les voies aériennes supérieures jusqu'à la zone d'échange air-sang (les régions acinaires) est une structure branchée hautement ramifiée, l'*arbre trachéobronchique*. De façon étonnante, on peut montrer par des arguments physiques que cette structure complexe correspond à une optimisation simultanée de l'espace occupé, de la résistance aérodynamique et du temps de transit du mélange gazeux respiré. En revanche, ce caractère optimal disparaît dès lors que l'on s'intéresse au transfert de fluides, comme dans le cas de la *thérapie par substitution de surfactant*. Cette thérapie, qui vise à remplacer le surfactant absent dans les régions acinaires du poumon, opère en propageant tout au long des bronches un bouchon liquide initialement instillé par voie intra-trachéale. Or, deux mécanismes essentiels interviennent au cours de cette propagation : (i) le dépôt de fluide sur les parois des bronches lors de la progression du bouchon liquide, (ii) la division du bouchon à chaque bifurcation de l'arbre. Ces deux mécanismes conditionnent respectivement l'efficacité et l'homogénéité de la distribution finale de surfactant. Malheureusement, homogénéité et efficacité dépendent de manière contradictoire des conditions d'administration, en particulier du débit. Nos calculs montrent ainsi que, si la double contrainte d'efficacité et d'homogénéité peut être satisfaite assez aisément chez le nouveau-né, elle conduit en revanche chez l'adulte à une réduction considérable de la fenêtre des paramètres d'administration acceptables, et ainsi expliquer en partie certains échecs cliniques antérieurs de la thérapie par substitution de surfactant. La non-linéarité des phénomènes et la sensibilité de la thérapie aux conditions d'administration requièrent donc une véritable « ingénierie » de l'administration et, par conséquent, un dialogue très étroit entre la médecine et la physique ou la mécanique des fluides.

Keywords

- ◆ Lung
- ◆ Mathematical model
- ◆ Optimization
- ◆ Ventilation
- ◆ Surfactant

Abstract

In the human respiratory system, the distribution system in charge of bringing fresh air from the upper airways to the air-blood exchange region (the acinar regions) is a highly branched structure called the *tracheobronchial tree*. Interestingly, it is possible to show through physical arguments that this complex structure corresponds to a simultaneous optimization of its occupied space, of the hydrodynamic resistance, and of the transit time across the structure of the inhaled gas mixture. However, this optimization disappears when dealing with fluid transport, as it is the case for instance in *surfactant replacement therapy*. This therapy, which aims at replacing the surfactant missing in the acinar regions of the lung, operates by propagating through the bronchial system a liquid plug initially instilled into the trachea. Two main mechanisms govern this propagation: (i) coating of the liquid on the airway wall when the liquid plug moves along an individual airway, (ii) splitting of the plug at each bifurcation of the tree. They hence determine the homogeneity and the efficiency of the final surfactant distribution. Unfortunately, homogeneity and efficiency depend in contradictory ways on the delivery conditions, especially on the instilled flow rate. Our computations show that, even if this double constraint can be easily fulfilled in the premature neonate, it leads in the adult lung to a considerable narrowing of the window of admissible delivery parameters and can explain several unsuccessful clinical trials in surfactant replacement therapy. The non linearity of the physical phenomena and the sensitivity of the therapy to the delivery conditions require here a real "engineering" of the delivery and subsequently, a very close dialog between medicine, physics, and fluid mechanics.

L'homme partage avec tous les autres mammifères un organe de respiration, le poumon, à la morphologie très complexe. La plus grande partie du volume pulmonaire est occupée par des unités d'échange, les acinus, à l'intérieur desquels s'opèrent les échanges gazeux bidirectionnel entre l'air et le sang. Chaque acinus consiste en un réseau labyrinthique et arbores-

cent de canaux, les *conduits alvéolaires*, bordés d'alvéoles dont la surface, la *membrane alvéolo-capillaire*, est l'interface qui sépare l'air contenu dans les poumons du sang qui y circule. Pour répartir l'air frais depuis la trachée jusqu'à cette interface, dont la superficie totale est d'environ 100 m², nous disposons d'un système de distribution remarquable,

Correspondance :

Marcel Filoche, Directeur de recherche CNRS - Laboratoire de physique de la matière condensée - École Polytechnique - CNRS - Université Paris Saclay - 91128 Palaiseau Cedex.

E-mail : marcel.filoche@polytechnique.edu

une arborescence comportant 15 générations en moyenne, l'arbre trachéobronchique. Ce réseau de transport, qui part de la trachée (numérotée par convention comme la génération « 0 » de l'arbre) et finit dans les bronchioles terminales, est donc un système purement de conduction, sans contribution aucune aux échanges gazeux.

La géométrie auto-similaire du poumon

Si l'on s'intéresse aux propriétés géométriques de cet arbre trachéobronchique, on s'aperçoit que sa structure est pratiquement « auto-similaire ». En d'autres termes, chaque génération est identique à la précédente à un facteur de réduction près. Dès 1962, Weibel et Gomez (1) ont rendu compte de cette auto-similarité en reportant le diamètre moyen des bronches en fonction de la génération, et en montrant que, de la génération 0 à la génération 15, ce diamètre suit une loi

$$D_n = h^n D_0$$

pratiquement géométrique de la forme

$$D_n = h^n D_0$$

étant le diamètre moyen à la génération n , D_0 le diamètre de la trachée, et h le facteur de réduction (ou facteur d'homothétie) à chaque nouvelle génération. Ce facteur est mesuré chez l'homme autour de 0,8.

Cette propriété fondamentale n'est pas due au hasard et on peut montrer, de façon assez étonnante, qu'elle permet de satisfaire simultanément une double contrainte contradictoire : celle d'une structure au volume réduit mais dont la résistance à l'écoulement des fluides (l'air respiré) est également réduite. Ce résultat avait déjà été obtenu par Hess (2) puis Murray (3) dans leurs travaux sur l'optimalité du réseau vasculaire. Nous allons voir maintenant comment on peut calculer le volume et la résistance dans un modèle simplifié d'arbre trachéobronchique obéissant à une loi d'échelle.

Le volume de l'arbre trachéobronchique, ou volume « mort »

Si l'on représente la structure de l'arbre trachéobronchique de façon auto-similaire comme un assemblage de tuyaux successifs d'aspect identique, mais de taille décroissante à mesure que l'on progresse vers les parties les plus profondes de l'arbre, il est alors assez facile d'estimer le volume de cet arbre. En effet, l'arbre étant symétrique, chaque bronche d'une même génération (numérotée n) a le même diamètre,

$$D_n$$

$$L_n$$

noté D_n , et la même longueur, notée L_n , qui vérifie

$$L_n = 3D_n$$

dans notre modèle. Cette longueur toujours

$$D_n$$

proportionnelle à D_n permet de conserver le même rapport d'aspect pour toutes les bronches, quelle que soit la génération. Enfin, l'arbre étant dichotomique, chaque génération comporte 2^n bronches.

Le volume total de l'arbre est donc la somme sur toutes les générations de 2^n fois le volume d'une bronche à la génération n , ce dernier volume n'étant rien d'autre que le volume

$$L_n$$

$$D_n$$

d'un cylindre de longueur L_n et de diamètre D_n , soit

$$\frac{\pi}{4} D_n^2 L_n$$

. Or ce dernier peut se déduire très simplement

$$V_0$$

du volume V_0 de la branche initiale (la trachée) et du fac-

teur de réduction h en exploitant la relation géométrique présentée plus haut :

$$\frac{\pi}{4} D_n^2 L_n = \frac{3\pi}{4} D_n^3 = \frac{3\pi}{4} h^{3n} D_0^3 = h^{3n} V_0$$

Ainsi, le volume total de l'arbre trachéobronchique est la somme des volumes de toutes les bronches à chaque génération :

$$V_{\text{arbre}} = \sum_{n=0}^N 2^n (h^{3n} V_0) = \left(\sum_{n=0}^N (2h^3)^n \right) V_0$$

L'invariance d'échelle de l'arbre permet donc d'écrire son volume comme la somme d'une série dite *géométrique* de

$$2h^3$$

raison $2h^3$. Comme toute somme d'une série géométrique, celle-ci croît très rapidement dès que la raison est supérieure à 1. Il existe donc une valeur *critique* de h , que l'on appellera

$$h_c$$

, au-dessus de laquelle le volume de l'arbre trachéobronchique occupe une proportion déraisonnable du volume pulmonaire total. Or nous avons vu que l'arbre trachéobronchique ne participe pas directement à l'échange gazeux et constitue de ce fait ce que l'on appelle le *volume mort*. La

$$2h_c^3 = 1$$

valeur critique de h , qui correspond à

$$h_c \approx 0,79$$

, est par conséquent une valeur qu'il semblerait déraisonnable de trop dépasser dans un système naturel optimal. Voici une première contrainte sur le dimensionnement et les lois d'échelle des voies aériennes pulmonaires.

La résistance de l'arbre trachéobronchique

Un type d'argument similaire permet d'évaluer la résistance à l'écoulement de l'air de l'ensemble de l'arbre de distribution. Il faut pour cela utiliser la formule dite de *Poiseuille* qui

$$\Delta P$$

relie la chute de pression ΔP entre les extrémités d'un

$$\Phi$$

tuyau parcouru par un débit Φ d'un fluide, à la géométrie de ce même tuyau (longueur et diamètre) et à la viscosité μ du fluide le traversant. Cette formule est la suivante :

$$\frac{\Delta P}{\Phi} = R = \frac{128\pi}{\mu} \frac{L}{D^4}$$

Elle traduit une propriété importante, la *linéarité* de l'écoulement d'air : la chute de pression est proportionnelle au débit, le coefficient de proportionnalité R étant ce que l'on appelle la *résistance hydrodynamique* du tuyau (aérodynamique en fait dans le cas du poumon). Il faut souligner ici le caractère remarquable de l'exposant 4 qui apparaît en puissance du diamètre au dénominateur de cette formule.

Il implique qu'une réduction de moitié du diamètre du tube débouche sur une multiplication par 16 de sa résistance au fluide ! Comme à la section précédente, il est possible d'exprimer la résistance d'une bronche à une génération n donnée en fonction de la résistance de la trachée et du facteur h de réduction :

$$R_n = \frac{128\pi}{\mu} \frac{L_n}{D_n^4} = \frac{128\pi}{\mu} \frac{h^n L_0}{h^{4n} D_0^4} = \frac{R_0}{h^{3n}}$$

La résistance totale de l'arbre peut alors se calculer de façon exactement identique à celle d'un réseau électrique, les ré-

sistances hydrodynamiques se manipulant comme des résistances électriques. Les bronches à l'intérieur d'une même génération transportant l'air « en parallèle », la résistance équivalente de la génération n s'obtient en divisant la résistance d'une bronche par le nombre de bronches à la généra-

tion n , soit 2^n . Les générations successives étant en revanche « en série » l'une après l'autre, la résistance totale de l'arbre s'obtient en sommant les résistances de chaque génération. En définitive, cette résistance totale s'écrit :

$$R_{\text{arbre}} = \sum_{n=0}^{15} \frac{1}{2^n} \frac{R_0}{h^{3n}} = \left(\sum_{n=0}^{15} \frac{1}{(2h^3)^n} \right) R_0$$

Là encore, nous retrouvons la somme d'une suite géométrique,

mais cette fois la raison de la suite est $\frac{1}{2h^3}$. Par conséquent, la résistance de l'arbre complet devient dramatique-

ment importante dès que $2h^3$ est très inférieur à 1, ou encore dès que h est en-dessous de la valeur critique

$$h_c \approx 0,79$$

trouvée précédemment. Ces mathématiques un peu arides nous enseignent en fait une leçon simple et puissante : en raison de l'exposant 4 apparaissant dans la formule de la résistance de Poiseuille, il est très difficile de concilier au sein d'un même arbre volume réduit et résistance réduite (Fig 1). Plus l'arbre comporte de générations, et plus ce compromis ne s'opère que dans une très étroite région autour de

$$h = h_c$$

. Il est donc *a posteriori* remarquable, mais aussi naturel, que la valeur de ce facteur h mesurée chez l'homme par Weibel et Gomez en 1962 soit très proche de ce compromis optimal (4).

Nous ne développerons pas le calcul ici, mais l'on peut montrer mathématiquement que cette valeur correspond également au meilleur compromis possible entre une résistance des voies aériennes réduite et un temps de parcours limité pour les molécules depuis la trachée jusqu'aux acinus. La respiration humaine étant cyclique et alternée, il est en effet crucial que l'air frais entrant dans la trachée puisse atteindre la zone acinaire en moins d'une seconde afin de laisser un intervalle de temps suffisant pour permettre l'échange gazeux. Mais une résistance faible des voies aériennes nécessite un volume important, et donc une vitesse d'écoulement réduite, ce qui va à l'encontre d'un temps de parcours réduit. Là encore, la valeur mesurée de h permet le compromis entre ces deux contraintes contradictoires.

En résumé, des arguments mathématiques relativement simples, tirant parti de la *linéarité* des phénomènes décrits, permettent de comprendre le dimensionnement et les lois d'échelle de l'arbre trachéobronchique, aboutissement de millions d'années d'évolution.

L'administration de surfactant

Si l'arbre trachéobronchique est en quelque sorte « optimal » pour l'écoulement et la distribution de l'air au sein du poumon, il en va tout autrement pour le transport d'autres fluides tels que le surfactant. Le surfactant est une substance chimique naturellement produite par des cellules de la paroi alvéolo-capillaire, qui s'étale en un film fin à la surface de l'eau qui tapisse cette paroi. Ce faisant, il permet de réduire considérablement la tension de surface régnant à l'interface air-eau et donc l'effort requis pour inspirer et expirer. Il permet également un gonflement homogène des acinus et des

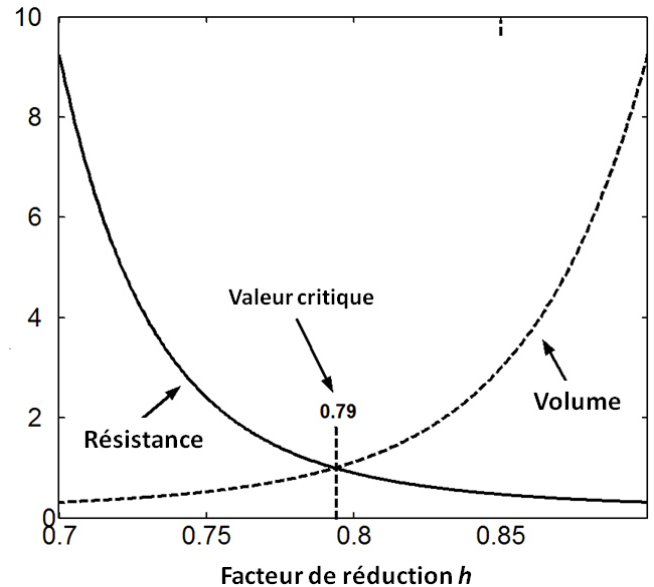


Figure 1. Volume (courbe en pointillés) et résistance hydrodynamique d'un arbre trachéobronchique symétrique de 10 générations en fonction du rapport d'homothétie (rapport des diamètres entre générations successives). Les volumes et résistance sont normalisés par rapport à leur valeur en $h=0.79$. (Inspiré de (4)).

poumons. Le surfactant pulmonaire n'étant produit qu'environ un mois avant le terme chez le fœtus, son déficit ou son absence peut induire chez les grands prématurés un *syndrome dit de détresse respiratoire du nouveau-né* (SDRN). Chez l'adulte, une inflammation au sein des alvéoles pulmonaires peut entraîner une perte d'étanchéité de la paroi alvéolo-capillaire, une arrivée de fluides et de matériel inflammatoire dans la partie aérienne de l'acinus, et une destruction partielle ou totale de l'interface air-surfactant. On parle alors de *syndrome de détresse respiratoire aigu* (SDRA), condition qui s'accompagne également d'un accroissement de la difficulté à respirer.

Une stratégie thérapeutique pour restaurer cette interface consiste à instiller par voie intra-trachéale un volume de liquide contenant du surfactant (extrait d'animaux ou bien de synthèse) afin qu'il se propage à travers l'arbre trachéobronchique pour finalement atteindre les zones acinaires et la paroi alvéolo-capillaire. Peu après son instillation, le volume forme un bouchon liquide à l'intérieur des bronches, bouchon qui se propage dans l'arbre trachéobronchique en se divisant à chaque bifurcation, et ce jusqu'aux bronchioles terminales. Cette stratégie thérapeutique s'est révélée remarquablement efficace chez les grands prématurés et les nouveaux nés dont elle a permis de réduire d'environ 50 % la mortalité (5). En revanche, elle s'est montrée particulièrement décevante chez l'adulte malgré quelques premiers essais prometteurs (6,7). Des premiers essais cliniques avaient notamment testé une administration chez l'adulte avec des doses volumiques de surfactant de 4 ml/kg, avec des résultats encourageants. Afin d'éviter de noyer le poumon des patients, des essais ultérieurs ont été effectués en réduisant la dose volumique, aux alentours de 1ml/kg, tout en augmentant la concentration afin d'administrer une quantité équivalente de surfactant. Ces essais n'ont pas permis d'observer une amélioration significative de l'état des patients. Or, sans renier la biochimie ou la physiologie, il est intéressant d'examiner les mécanismes qui gouvernent la propagation de bouchons liquides dans une structure branchée afin d'identifier les possibles origines physiologiques de cet échec.

Le dilemme efficacité - homogénéité

Deux mécanismes essentiels opèrent à tour de rôle à de multiples reprises lors de la propagation d'un bouchon liquide dans les voies aériennes pulmonaires : il s'agit respectivement (i) du dépôt de surfactant sur les parois bronchiques lorsque ce bouchon se déplace le long d'une bronche, (ii) de la division de ce bouchon à chaque bifurcation de l'arbre. Le premier phénomène contribue à diminuer l'efficacité du traitement car le liquide déposé sur les parois de l'arbre trachéobronchique contient du surfactant qui n'atteint alors pas sa cible, la paroi alvéolo-capillaire. Le deuxième phénomène peut contribuer à altérer l'homogénéité de la répartition, en répartissant de façon inégale la quantité de liquide en aval de chaque bifurcation. Le surfactant n'atteint alors pas de façon équitable les diverses régions du poumon.

Or un même paramètre agit sur ces deux phénomènes, à savoir la vitesse de déplacement du bouchon ou, de manière équivalente, le débit de surfactant dans l'arbre trachéobronchique. La vitesse d'instillation de la dose de surfactant contrôle donc de manière indirecte à la fois l'efficacité et l'homogénéité de la distribution finale dans la région acinaire. Malheureusement, ce contrôle est contradictoire.

En effet, plus un bouchon liquide se propage rapidement le long d'un tube, plus il dépose un film épais sur les parois, perdant ainsi une partie de sa masse lors du déplacement. Des études expérimentales ont ainsi permis d'établir une loi empirique qui montre que presque la moitié du volume du tube peut être déposée sur les parois via ce mécanisme (8). Si l'on veut maximiser la quantité de surfactant administrée *in fine*, il faut donc réduire la vitesse de déplacement ou le débit d'instillation.

En revanche, plus un bouchon liquide se propage lentement, plus la répartition lors de la division de ce bouchon à chaque bifurcation de l'arbre trachéobronchique s'opère de manière inégalitaire. Cet effet est tout particulièrement prononcé pour les bouchons les plus larges, pour lesquels la gravité joue un rôle important. Selon les caractéristiques de la bifurcation, il existe même une vitesse critique au-dessous de laquelle le bouchon liquide ne se divise plus à la bifurcation, mais part au contraire intégralement dans la bronche fille située le plus bas, en suivant la ligne de plus grande pente. Ce phénomène peut être contrebalancé en augmentant la vitesse : ainsi, pour une bifurcation symétrique, la répartition devient totalement équitable (50/50) aux grandes vitesses, indépendamment de l'orientation respectives des bronches par rapport à la gravité.

La mécanique des fluides fait ainsi surgir une contradiction intrinsèque entre homogénéité et efficacité de cette stratégie d'administration. Pour comprendre comment cette contradiction se lève ou non selon la structure de l'arbre trachéobronchique, nous avons développé un modèle mathématique et avons eu recours à la simulation numérique, qui permet de tester très rapidement divers scénarios de propagation de fluide dans des structures extrêmement complexes. De façon schématique, l'arbre trachéobronchique est représenté dans notre modèle comme un assemblage de tuyaux cylindriques caractérisés par leur diamètre et leur longueur, ainsi que par leur position et leur orientation dans l'espace. Bien évidemment, cette orientation est modifiée lorsque l'on change la posture du patient, ce qui influence la distribution finale de surfactant.

Simulations numériques de la propagation de bouchons liquidiens

La simulation de l'évolution d'un bouchon liquide au sein de la structure s'opère sous la forme d'une succession de dépôts et de séparations. Le calcul du dépôt sur les parois de la

bronche est fondé sur l'expression empirique proposée par Halpern et al. (8). Le calcul de la séparation à la bifurcation est effectué à partir d'équations de bilan tirées de l'équation de Bernoulli. L'intégralité du modèle est exposée dans (9) et (10).

Nous avons effectué des simulations numériques sur des géométries modèles simplifiées d'arbre trachéobronchique, pour le grand prématuré (pesant environ 1 kg) et l'adulte (70 kg). Dans chaque cas, l'arborescence est symétrique (égalité des diamètres et longueurs des branches filles à chaque bifurcation), et le rapport d'homothétie (rapport entre les diamètres de bronches de générations successives) est pris égal à 0,79. L'arborescence modélisant l'arbre trachéobronchique du nouveau-né a un diamètre de trachée égal à 4,5 mm et comporte 8 générations (256 « sorties »), tandis que l'arborescence représentant l'arbre trachéobronchique de l'adulte a un diamètre de trachée égal à 2 cm et comporte 12 générations (4096 « sorties »). Le surfactant constituant le bouchon liquide instillé dans le poumon possède une viscosité de 30 cP et une densité proche de 1.

Enfin, l'efficacité et l'homogénéité de la distribution finale de surfactant sont mesurées par deux quantités : la première est la fraction de la dose initiale qui atteint effectivement les « sorties » de l'arbre. C'est donc un pourcentage qui permet de caractériser la proportion de surfactant arrivant dans la zone acinaire ou, à l'inverse, de quantifier la proportion déposée sur les parois lors du transport liquide. Plus cette valeur est proche de 100 %, plus l'administration est efficace. La seconde quantité est reliée à l'écart-type de la distribution des divers volumes atteignant chacune des sorties de l'arbre, ces quantités étant normalisées de telle sorte que leur moyenne soit égale à 1. L'écart-type de cette distribution, baptisé SD (pour *Standard Deviation*) est donc un nombre sans dimension. Plus il est grand, plus la distribution finale parmi les sorties de l'arbre est hétérogène. Si cet écart-type est nul, alors toutes les sorties de l'arbre reçoivent exactement la même dose : l'administration est alors parfaitement homogène. Nous avons donc choisi de caractériser l'homogénéité de la distribution finale par l'inverse de l'écart-type, qui est une quantité sans dimension baptisée 1/SD. Plus l'écart-type est faible, plus la quantité 1/SD est forte, plus la distribution est homogène. Plus l'écart-type est important, plus cette quantité 1/SD est faible, moins la distribution est homogène. 1/SD est donc bien une mesure directe de l'homogénéité.

Les valeurs de débit et de doses retenues pour les simulations sont analogues à celles administrées en tests cliniques (6,7). Nos simulations ont révélé une profonde différence entre les distributions finales de surfactant chez l'adulte ou le grand prématuré. En effet, pour un débit de 6 ml/s et une dose initiale égale à 1 ml, la distribution finale chez le nouveau-né affiche une efficacité de 52,8 % et une homogénéité 1/SD proche de 5 (bonne homogénéité), dans le cadre d'une administration en position latérale gauche décubitus. En revanche, chez l'adulte de 80 kg, pour un débit de 240 ml/s et une dose initiale de 40 ml, l'efficacité chute à 13 % tandis que l'homogénéité s'écroule à 1/SD = 0,41 (très inhomogène).

Dans ces chiffres se trouve résumée l'essence du dilemme efficacité - homogénéité. En raison de sa taille, il est très difficile de déterminer pour le poumon de l'adulte un mode d'administration qui permette de faire parvenir de façon homogène et efficace à la fois une dose correspondant à 1 ml/Kg. Selon la vitesse d'instillation, le mécanisme de dépôt sur les parois crée en effet un « coût fixe » en termes de volume administré : une partie fixe du volume n'atteint jamais la zone acinaire. La seule façon d'éviter ce coût fixe consiste à instiller à très bas débit. Mais alors, les bouchons liquides vont essentiellement suivre les lignes de plus grande pente à chaque bifurcation et concentrer la distribution finale de surfactant dans une très petite fraction de la surface alvéolaire. Pour des volumes administrés trop faibles, on peut même observer en même temps chez l'adulte une faible effi-

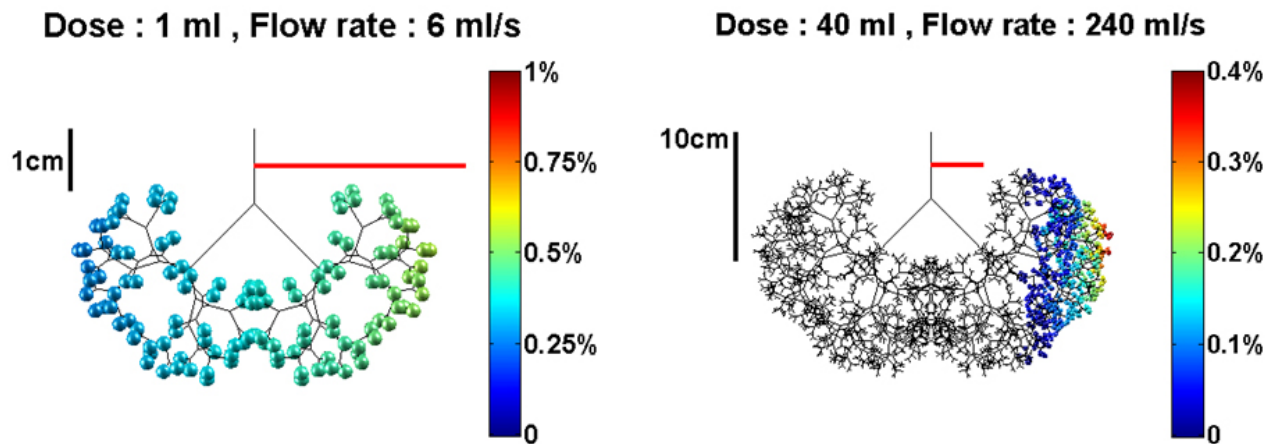


Figure 2. (Gauche) Vue en fausses couleurs de la distribution finale de surfactant simulée dans un modèle d'arborescence pulmonaire de grand prématuré. (Droite) Vue en fausses couleurs de la distribution finale de surfactant simulée dans un modèle d'arborescence pulmonaire chez l'adulte. Ce mode d'administration concilie efficacité (52,8 %) et homogénéité ($1/SD=5$) chez le prématuré, tandis qu'il est d'une efficacité faible (13 %) et d'une homogénéité catastrophique ($1/SD=0,41$) chez l'adulte. (Tiré de (10)).

efficacité et une mauvaise homogénéité (Fig 2, droite).

Comment peut-on expliquer que le poumon adulte soit simultanément quasi optimal pour la ventilation et si peu efficace quand il s'agit d'administration liquidienne ? La raison profonde de cette différence tient à ce que, à l'inverse de la ventilation en air, l'administration de liquide n'opère pas selon un mécanisme *linéaire*. Doubler la dose instillée ne double pas la dose finale distribuée dans la région acinaire. Et ceci est d'autant plus vrai que la taille du poumon augmente. Qui plus est, même si une partie importante de la dose instillée atteint la région acinaire, elle ne le fait pas uniformément. Ainsi, à l'inverse du système vasculaire où une administration systémique se répartit très rapidement uniformément dans l'organisme, le poumon ne peut être considéré comme un compartiment « bien mélangé », une hypothèse pourtant classiquement supposée en administration médicamenteuse. Le modèle numérique d'écoulement fluide que nous avons développé permet pour la première fois de mettre ce phénomène en évidence de façon claire. Il jette ainsi une lumière nouvelle sur les premiers essais chez l'adulte, en suggérant de revenir à des volumes instillés plus importants afin de s'affranchir du « coût fixe » de dépôt. Enfin, il ouvre la voie à une véritable « ingénierie » de l'administration, où l'on peut espérer jouer sur la viscosité, la densité, le débit, le volume, les positions pour optimiser de façon individualiser le traitement en fonction des spécificités de chaque patient.

Conclusion

Des considérations physiques simples de mécanique des fluides permettent de comprendre le dimensionnement géométrique de l'arbre trachéobronchique et de l'interpréter comme le résultat d'un compromis optimal entre volume occupé et résistance hydrodynamique. Les prédictions d'une telle optimisation sont très bien vérifiées par les mesures effectuées sur des poumons réels. En revanche, dès lors que l'on s'intéresse au transport de fluide, et notamment à l'administration liquidienne de surfactant dans le système bronchique humain, il faut changer de modèle et tenir compte d'une part du mécanisme de dépôt d'une partie du fluide sur

les parois des bronches lors du déplacement des bouchons de liquide, et d'autre part de la division inégale entre les deux bronches filles à chaque bifurcation de l'arbre trachéobronchique. On s'aperçoit alors que l'administration de surfactant est un processus très sensible non seulement aux conditions d'instillation (volume, débit, position), mais également aux propriétés du surfactant (viscosité, densité) ainsi qu'à la géométrie des voies aériennes pulmonaires. Une amélioration significative de cette voie thérapeutique passe alors par une véritable « ingénierie » de l'administration, individualisée par patient, où seule l'interaction étroite entre ingénieur, physicien et médecin permettra de déboucher sur des traitements efficaces et reproductibles.

Références

- Weibel ER, Gomez DM. Architecture of the human lung. Use of quantitative methods establishes fundamental relations between size and number of lung structures. *Science* 1962; 137(3530):577-85.
- Hess RW. Das Prinzip des kleinsten Kraftverbrauches im Dienste haemodynamischer Forschung. *Archiv für Physiologie* 1914; no. 1/2:1-62.
- Murray CD. The physiological principle of minimum work. I. The vascular system and the cost of blood volume. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1926;12:207-14.
- Mauroy B, Filoche M, Weibel ER, Sapoval B. An optimal bronchial tree may be dangerous. *Nature* 2004; 427(6975):633-6.
- Barber M, Blaisdell CJ. Respiratory causes of infant mortality: Progress and challenges. *Am J Perinatol* 2010; 27:549-58.
- Spragg RG, et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:884-92.
- Raghavendran KR, Willson D, Notter RH. Surfactant therapy of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clinics.* 2011; 27:525-59.
- Halpern D, Jensen OE, Grotberg JB. A theoretical study of surfactant and liquid delivery into the lung. *J Appl Physiol.* 1998; 85:333-52.
- Zheng Y, Fujioka H, Grotberg JC, Grotberg JB. Effects of inertia and gravity on liquid plug splitting at a bifurcation. *J Biomech Eng.* 2006; 128:707-16.
- Filoche M, Tai CF, Grotberg JB. Three-dimensional model of surfactant replacement therapy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112:9287-92.