

Mécanique pulmonaire personnalisée : modélisation et estimation - Application à la fibrose pulmonaire

C. Patte^{1 2}, M. Genet^{2 1}, C. Fetita³, P.-Y. Brillet⁴, D. Chapelle^{1 2}

¹ Inria, Université Paris-Saclay, {cecile.patte, martin.genet, dominique.chapelle}@inria.fr

² LMS, Ecole Polytechnique, CNRS

³ Telecom SudParis, Institut Mines-Telecom, UMR CNRS 5157 (SAMOVAR)

⁴ Service de radiologie, APHP, hôpital Avicenne, Bobigny

Résumé — Les maladies pulmonaires interstitielles, comme la Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI), affectent le tissu pulmonaire dans sa structure alvéolaire, ce qui impacte les propriétés mécaniques du poumon, et par conséquent les fonctions pulmonaires. Dans ce travail, nous cherchons à mieux comprendre la mécanique pulmonaire afin d'améliorer le diagnostic de la FPI. Un modèle poromécanique du poumon pendant la respiration est mis en place, puis les paramètres mécaniques régionaux du poumon sont estimés à partir de données cliniques. Ce processus servira d'outil de diagnostic augmenté pour les cliniciens.

Mots clés — mécanique pulmonaire, estimation de paramètres, données cliniques, diagnostic.

1 Contexte et objectifs

Les maladies pulmonaires sont une cause de mortalité majeure dans le monde puisque trois d'entre elles, la maladie pulmonaire obstructive chronique, le cancer du poumon et la tuberculose, font partie des dix premières causes de mortalité (OMS, 2018). Les pneumopathies interstitielles désignent un groupe plus rare de maladies pulmonaires touchant le tissu pulmonaire et impactant sa structure alvéolaire (NUNES et al., 2017). Parmi elles, la Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI) est une maladie chronique et mortelle qui se manifeste par une accumulation de fibres de collagène dans le tissu interstitiel, entraînant l'épaississement, la rigidification et la destruction des parois alvéolaires. Ces caractéristiques impliquent une baisse dans l'efficacité des échanges gazeux et une perte d'élasticité de l'organe (LEDERER et MARTINEZ, 2018). Les patients souffrent alors de dyspnée, s'aggravant avec le temps. La FPI est une maladie mal comprise, mal diagnostiquée et mal soignée. Une hypothèse a été émise d'un cercle vicieux mécanique ayant lieu chez les patients, au cours duquel l'accumulation de fibres entraîne de plus grandes contraintes dans le tissu pulmonaire, qui elles-mêmes induisent une production plus importante de fibres (HINZ et SUKI, 2016).

Dans ce travail, nous cherchons à mieux comprendre la mécanique pulmonaire, notamment dans le cas de la FPI, et à améliorer le diagnostic de celle-ci à l'aide d'outils de modélisation mécanique personnalisée. Pour cela, nous mettons en place un modèle poromécanique du poumon à l'échelle de l'organe pendant la respiration, à partir d'un modèle géométrique personnalisé réalisé à partir d'images, de conditions aux limites spécifiques et d'une loi de comportement poromécanique. Ce modèle nous permet ensuite d'estimer les paramètres mécaniques régionaux chez les patients à partir des données cliniques et ainsi de détecter les zones dans lesquelles les propriétés mécaniques sont anormales. Par conséquent, ce processus pourra servir aux cliniciens comme un outil de diagnostic augmenté.

2 Matériels et méthodes

2.1 Modèle du poumon à l'échelle de l'organe et de la respiration

2.1.1 Cadre poromécanique

Le poumon est un matériau poreux composé de tissu, appelé parenchyme pulmonaire, et d'air, présent dans les alvéoles pulmonaires. Il peut être décrit par des concepts de poromécanique (COUSSY,

2004), mettant en jeu une mixture considérée comme la superposition de deux phases, une phase fluide et une phase solide. Plus précisément, une formulation générale de poromécanique, adaptée aux grandes déformations par l'utilisation de lois de comportement hyperélastiques non linéaires et vérifiant les principes de la thermodynamique et de conservation, est utilisée pour décrire le système (CHAPELLE et MOIREAU, 2014). Seules les hypothèses d'incompressibilité du fluide et de conditions isothermes y sont posées, hypothèses valables dans le cas de la modélisation pulmonaire. La mixture y est décrite par un système à trois équations : l'une décrivant la mécanique du solide, une deuxième l'écoulement du fluide et une troisième la conservation de la masse fluide.

Cette formulation générale est adaptée plus précisément à la modélisation pulmonaire par la formulation de deux hypothèses spécifiques à la mécanique pulmonaire. (i) La transformation est quasi-statique, ce qui permet de négliger les termes inertiels. (ii) La pression du fluide, c'est-à-dire la pression alvéolaire, est homogène dans l'ensemble du système ; elle est considérée égale à la pression atmosphérique dans le cas de la respiration spontanée et imposée par le ventilateur lors d'une respiration artificielle.

Considérons une mixture qui, à l'instant t , occupe le domaine spatial Ω de frontière $\partial\Omega$. Sa position peut être décrite par rapport à la configuration de référence $(\Omega_0, \partial\Omega_0)$, correspondant au début de l'inspiration pour le cas du poumon. Par la suite, les grandeurs associées à la configuration de référence seront notées avec l'indice "0". On définit $\underline{\varphi}(\underline{X}, t) = \underline{x}$ la transformation de Ω_0 vers Ω et le déplacement \underline{y} tel que $\underline{y}(\underline{X}, t) = \underline{x} - \underline{X}$. Le gradient de déformation est $\underline{F}(\underline{X}, t) = \underline{\nabla}\underline{\varphi}$. La densité de la mixture, composée d'une fraction volumique de fluide ϕ et de $(1 - \phi)$ de solide, est ρ_0 , telle que $\rho_0 = \rho_{s0}(1 - \phi) + \rho_{f0}\phi$ et on note m_0 la densité de masse fluide ajoutée en tout point du système. La mixture, soumise à des forces de gravité \underline{g} et des forces de traction de surface \underline{t}_0 , est alors décrite, dans le cas quasi-statique, par l'équation suivante d'inconnue \underline{y} , vérifiée pour toute fonction test admissible \underline{v}_s^* :

$$\int_{\Omega_0} \underline{\Sigma} : d\underline{y}\underline{E}\cdot\underline{v}_s^* d\Omega_0 = \int_{\Omega_0} (\rho_0 + m_0) \underline{g}\cdot\underline{v}_s^* d\Omega_0 + \int_{\partial\Omega_0} \underline{t}_0\cdot\underline{v}_s^* dS_0 \quad (1)$$

avec $\underline{\Sigma}$ le second tenseur de contraintes de Piola-Kirchhoff, $\underline{E} = \frac{1}{2} (\underline{F}^T \cdot \underline{F} - \underline{1})$, $d\underline{y}\underline{E}\cdot\underline{v}_s^* = (\underline{F}^T(\underline{y})\underline{\nabla}\underline{v}_s^*)_{\text{sym}}$. Le terme de contraintes peut être précisé dans le cas de la mixture en décomposant l'énergie libre de Helmholtz de la mixture ψ sur le solide et le fluide :

$$\underline{\Sigma} = \frac{\partial\psi}{\partial\underline{E}} = \frac{\partial(\psi_s + \psi_f)}{\partial\underline{E}} = \frac{\partial\psi_s}{\partial\underline{E}} - p_f J \underline{C}^{-1} \text{ avec } p_f = -\frac{\partial\psi_s}{\partial J_s} \text{ la pression du fluide} \quad (2)$$

en notant $J = \det \underline{F}$, $\underline{C} = \underline{F}^T \cdot \underline{F}$, $J_s = J(1 - \phi)$ (voir (CHAPELLE et MOIREAU, 2014) pour plus de détails).

De plus, l'hypothèse de pression fluide homogène imposée permet la séparation du terme d'énergie interne du solide en faisant apparaître un terme de pression suiveuse sur la surface $\partial\Omega_0$ de normale \underline{N}_0 . Cette hypothèse permet aussi d'éviter la résolution de l'équation fluide. Il en résulte l'équation suivante :

$$\forall \underline{v}_s^*, \int_{\Omega_0} \frac{\partial\psi_s}{\partial\underline{E}} : d\underline{y}\underline{E}\cdot\underline{v}_s^* d\Omega_0 = \int_{\Omega_0} (\rho_0 + m_0) \underline{g}\cdot\underline{v}_s^* d\Omega_0 + \int_{\partial\Omega_0} \underline{t}_0\cdot\underline{v}_s^* dS_0 + \int_{\partial\Omega_0} p_f J \underline{F}^{-T} \underline{N}_0 \underline{v}_s^* dS \quad (3)$$

Dans ce travail, les effets de la gravité sont négligés et aucune force volumique n'est donc prise en compte. De plus, nous étudions le cas de la respiration libre dans lequel la pression interne p_f est négligée.

2.1.2 Loi de comportement solide

La forme suivante pour l'énergie libre de Helmholtz du solide ψ_s est choisie (CHAPELLE et MOIREAU, 2014) :

$$\psi_s = W^{skel}(\underline{E}) + W^{bulk}(J_s) \quad (4)$$

avec $W^{skel}(\underline{E})$ représentant le comportement du solide en tant que structure, $W^{bulk}(J_s)$ décrivant l'énergie liée au changement de volume de la phase solide. Le parenchyme pulmonaire étant un tissu biologique, son comportement est considéré hyperélastique non linéaire isotrope. Le terme $W^{skel}(\underline{E})$ représente donc un potentiel hyperélastique qui dépend du matériau constitutif du solide ainsi que de sa microstructure.

Afin de déterminer le potentiel $W^{skel}(\underline{E})$, les données cliniques sont utilisées. Les courbes représentant le volume pulmonaire en fonction de la pression pleurale permettent de caractériser le comportement

macroscopique du poumon en volume et sont utilisées par les cliniciens pour calculer la compliance globale du poumon, définie comme la pente de la courbe P-V à une pression donnée. Ces courbes P-V nous permettent de déterminer la forme de $W^{skel}(\underline{E})$:

$$W^{skel}(\underline{E}) = \beta (I_1 - 3 - 2\ln(J)) + \alpha \left(e^{\gamma(I_1^2 - 1 - 2\ln(J))} - 1 \right) \quad (5)$$

avec α , β , γ trois constantes, $I_1 = \text{tr}\underline{C}$. Ce potentiel hyperélastique dépend de trois constantes α , β , γ , dont les valeurs sont obtenues dans un premier temps par calibration à partir des courbes P-V (GIBSON et PRIDE, 1976). Dans un second temps, ces valeurs seront personnalisées pour chaque patient à partir des données cliniques (voir paragraphe 2.2.4).

2.1.3 Détermination de l'état de contrainte en début d'inspiration

Le poumon n'est jamais déchargé. Même en début d'inspiration, il est soumis à une pression de $-0.5 \text{ cmH}_2\text{O}$. Cet état Ω_0 , sous chargement, présente donc un champ de contraintes interne $\underline{\Sigma}_0$, qu'il est nécessaire de déterminer. La configuration non contrainte Ω_0^* est d'abord calculée, puis la configuration initiale Ω_0 en est déduite.

Pour calculer la configuration non contrainte Ω_0^* , une pression négative, représentant la pression pleurale s'exerçant sur la surface du poumon, est considérée. Le problème est donc de déterminer la géométrie de la configuration non contrainte Ω_0^* , dans laquelle le poumon est soumis à une pression nulle, connaissant la géométrie de la configuration initiale Ω_0 , dans laquelle le poumon est soumis à une pression de $-0.5 \text{ cmH}_2\text{O}$. La résolution de ce problème inverse est décrite dans le paragraphe 2.1.5.

2.1.4 Conditions aux limites

La mécanique du poumon au cours de la respiration met en jeu un environnement complexe. Le poumon est entouré de la plèvre, constituée de deux feuillets et appliquant une pression négative, appelée pression pleurale, sur la surface du poumon afin de le maintenir gonflé et au contact de son environnement proche (cage thoracique et diaphragme notamment). Au cours de la respiration, le diaphragme tire sur la plèvre, entraînant une baisse de la pression pleurale, ce qui permet au poumon de se gonfler et de se remplir d'air. Les muscles intercostaux jouent aussi un rôle dans l'expansion de la cage thoracique pendant l'inspiration.

Pour modéliser ce comportement complexe, plusieurs choix ont été faits, comme représentés sur la Figure 1. (i) La pression pleurale est modélisée par une pression négative p_{pl} sur la surface du poumon. Cette pression varie, sous l'action du diaphragme, de $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ en expiration à $-8 \text{ cmH}_2\text{O}$ en inspiration normale et peut atteindre $-30 \text{ cmH}_2\text{O}$ en inspiration forcée. Les forces de traction de surface sur $\partial\Omega$ de normale \underline{n} sont donc $\underline{t} = -p_{pl}\underline{n}$, ce qui correspond à $\underline{t}_0 = -p_{pl}J\underline{F}^{-T}\underline{N}_0$. (ii) L'interaction entre la cage thoracique et les poumons est définie par un contact bilatéral. On considère un contact sans frottement, pour représenter le rôle de lubrifiant du liquide pleural dans la plèvre, et permanent, les surfaces initialement en contact restant en contact. (iii) Les mouvements de la cage thoracique pendant l'inspiration dus aux muscles intercostaux sont plus marqués chez les patients atteints de FPI que chez les personnes saines et ne peuvent pas être négligés. Par conséquent, ils sont pris en compte en imposant un déplacement à la cage thoracique.

2.1.5 Implémentation

Les calculs sont effectués avec le logiciel Abaqus. Le calcul de la configuration non contrainte Ω_0^* et du champ de contrainte initial $\underline{\Sigma}_0$ est réalisé en utilisant une méthode de point fixe (SELLIER, 2011 ; GENET, M. RAUSCH et al., 2015 ; M. K. RAUSCH, GENET et HUMPHREY, 2017). Un contact maître-esclave est utilisé, la cage thoracique en tant que maître et la surface du poumon comme esclave. Les nœuds surfaciques sont réajustés au début du calcul pour éviter l'interpénétration des surfaces.

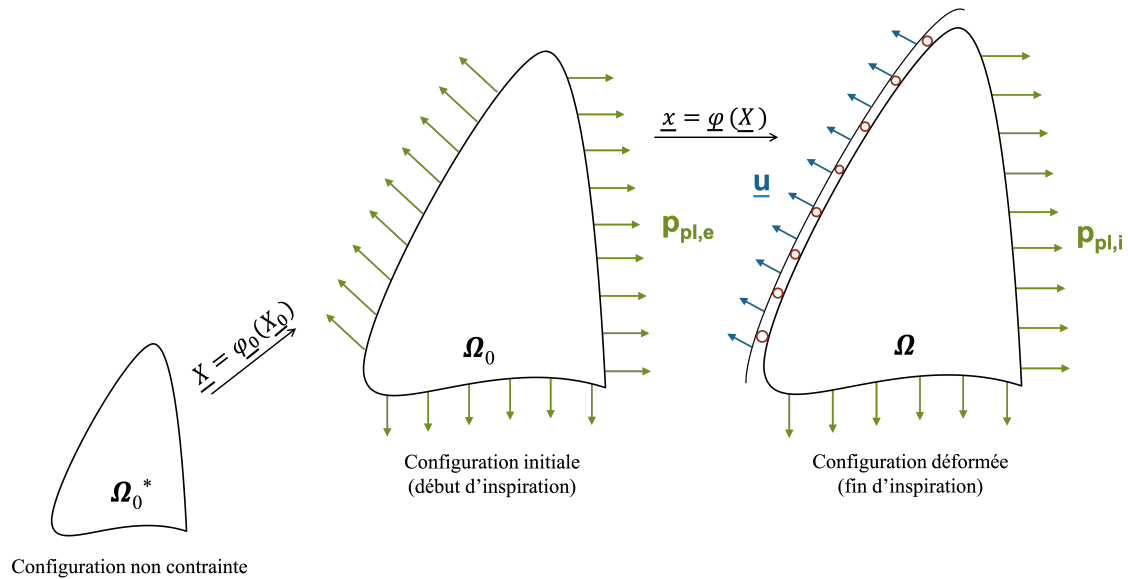


FIGURE 1 – Conditions aux limites utilisées pour le calcul de la configuration non contrainte Ω_0^* et la configuration déformée Ω . \underline{u} déplacement imposé de la cage thoracique, $p_{pl,e}$ pression pleurale à l’expiration, $p_{pl,i}$ pression pleurale à l’inspiration.

2.2 Personnalisation du modèle

2.2.1 Données

La personnalisation du modèle au patient est possible grâce aux données cliniques. Les images 3DCT sont acquises à l’hôpital Avicenne de l’APHP sur des patients atteints de fibrose pulmonaire. La résolution spatiale des images est $0.66 \times 0.66 \times 0.7 \text{ mm}^3$ et leur taille $512 \times 512 \times 446$ pixels. Deux images par patient sont acquises, une en fin d’expiration (I_0) et une en fin d’inspiration (I_1). Pendant l’acquisition, le patient est en apnée, couché sur le dos, les bras tendus au-dessus de la tête.

2.2.2 Modèle géométrique personnalisé

Les modèles géométriques de poumon et de cage thoracique sont des modèles éléments-finis. Le poumon est représenté par un maillage volumique, tandis que la cage thoracique est modélisée comme une surface. Les maillages correspondent au début de l’inspiration.

Le modèle géométrique personnalisé du poumon est obtenu à partir des images 3DCT du patient. Le poumon est segmenté sur l’image en expiration I_0 en utilisant un algorithme (FETITA et al., 2016) développé spécifiquement pour la segmentation de poumons fibrosés, permettant de résoudre les difficultés de segmentation de ces zones malades. La surface des poumons est extraite avec le logiciel MeVisLab, puis un maillage surfacique puis volumique est réalisé avec le logiciel GMSH (REMACLE et al., 2009; GEUZAIN et REMACLE, 2009) au moyen d’éléments tétraédriques.

Quant à la cage thoracique, seule sa surface interne est prise en compte. Sa structure géométrique est segmentée manuellement avec MeVisLab sur I_0 et I_1 . La segmentation est réalisée de manière à ce que la surface de la cage thoracique coïncide avec la surface des poumons dans les zones de contact entre la cage thoracique et les poumons. La surface de la cage thoracique issue de la segmentation de I_0 est discrétisée au moyen d’éléments de coques.

2.2.3 Personnalisation des conditions aux limites

Le déplacement imposé à la cage thoracique est celui observé sur les images entre I_0 et I_1 . À partir de la segmentation de la cage thoracique sur les images I_0 et I_1 , deux masques sont obtenus. Les déplacements entre les deux états de la surface de la cage thoracique sont calculés par corrélation d’images (GENET, STOECK et al., 2018) sur ces deux masques.

La pression appliquée sur la surface du poumon pourrait être personnalisée avec des données de pres-

sion pleurale que les cliniciens peuvent obtenir avec un cathéter œsophagien ou dans le cas d'une biopsie pulmonaire. La pression utilisée ici est calculée à partir de la loi de comportement et des paramètres calibrés afin qu'elle corresponde au volume final du poumon observé sur I_1 .

2.2.4 Estimation des paramètres mécaniques régionaux

Les paramètres mécaniques régionaux sont estimés à partir du modèle pulmonaire et des données cliniques. Des zones du poumon sont déterminées en fonction de leur état, sain ou malade, par un algorithme de reconnaissance de texture utilisant des techniques d'apprentissage (TARANDO, 2018). Les paramètres de la loi hyperélastique (5) sont évalués pour chacune de ces zones, en considérant des propriétés mécaniques homogènes par zone. La pression n'étant pas personnalisée, les valeurs obtenues sont relatives et non absolues. Le problème inverse est formulé comme un problème d'optimisation, dans lequel on cherche l'ensemble des paramètres $\theta = \{\alpha, \beta, \gamma\}$ qui minimise une fonction f représentant l'écart entre les données cliniques et le modèle :

$$\theta = \underset{\theta^*}{\operatorname{argmin}} f(\theta^*) \quad (6)$$

Nous considérons deux approches d'utilisation des données qui diffèrent dans la formulation de la fonction f à minimiser.

Dans une première approche, les données utilisées sont les images I_0 et I_1 . La fonction f prend alors la forme suivante :

$$f_{\text{im}}(\theta) = \frac{\sqrt{\frac{1}{|\Omega_0|} \int_{\Omega_0} \left(I_1 \circ \underline{y}_{\text{model}}(\underline{X}, \theta) - I_0(\underline{X}) \right)^2 d\Omega}}{\sqrt{\frac{1}{|\Omega_0|} \int_{\Omega_0} I_0^2 d\Omega}} \quad (7)$$

avec $\underline{y}_{\text{model}}$ champ de déplacement obtenu par le modèle.

Une seconde approche consiste à calculer le champ de déplacement $\underline{y}_{\text{im}}$ entre les images I_0 et I_1 et de le comparer au champ de déplacement $\underline{y}_{\text{model}}$ calculé par le modèle. Dans ce cas, f s'écrit :

$$f_{\text{depl}}(\theta) = \frac{\sqrt{\frac{1}{|\Omega_0|} \int_{\Omega_0} \left(\underline{y}_{\text{model}}(\underline{X}, \theta) - \underline{y}_{\text{im}}(\underline{X}) \right)^2 d\Omega}}{\sqrt{\frac{1}{|\Omega_0|} \int_{\Omega_0} \underline{y}_{\text{model}}^2 d\Omega}} \quad (8)$$

Le champ de déplacement $\underline{y}_{\text{im}}$ issu des images est calculé par une technique de corrélation d'images (VISHNEVSKIY et al., 2017) développée pour les problèmes présentant des champs de déplacement discontinus, présents dans les images thoraciques au niveau de l'interface de glissement entre la cage thoracique et les poumons.

La résolution du problème inverse utilise un algorithme d'optimisation basée sur une stratégie d'évolution avec adaptation de matrice de covariance (HANSEN et AUGER, 2014).

3 Résultats

Sur la Figure 2, nous pouvons voir le résultat de la simulation réalisée sur un patient avec une pression pleurale de $-18.5 \text{ cmH}_2\text{O}$ et une loi de comportement homogène et non personnalisée. La comparaison qualitative avec les images cliniques nous montre une configuration finale proche de celle attendue.

4 Conclusions

Un modèle poromécanique pulmonaire de la respiration a été mis en place. Celui-ci peut être personnalisé pour chaque patient à partir de données cliniques (images biomédicales, pression pleurale), à la fois par la géométrie, la loi de comportement et les conditions aux limites. La personnalisation de la loi de comportement servira avant tout comme un outil de diagnostic de la fibrose pulmonaire pour les cliniciens en donnant des informations concernant la rigidité du tissu. Alimenté par des données cliniques longitudinales, ce modèle pourra ensuite permettre d'étudier l'évolution de la maladie en termes mécaniques et d'améliorer ainsi le pronostic de la maladie.

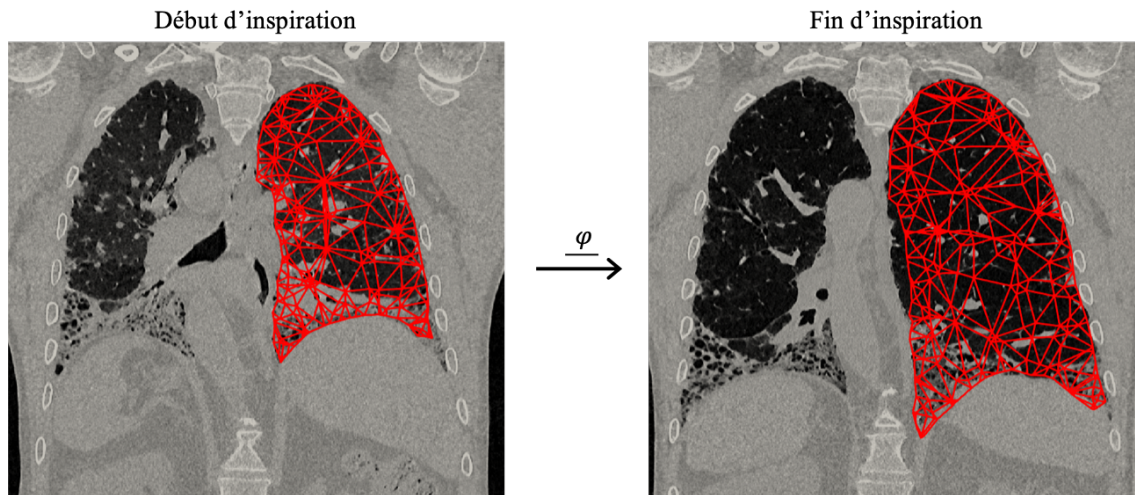


FIGURE 2 – A gauche, état initial représenté par l’image en expiration I_0 et le maillage (en rouge) initial du poumon gauche. A droite, état déformé représenté par l’image en inspiration I_1 et le maillage (en rouge) déformé du poumon gauche, tel qu’obtenu par la simulation. Les deux images sont présentées en vue coronale.

Références

- CHAPELLE, D. et P. MOIREAU (2014). “General Coupling of Porous Flows and Hyperelastic Formulations—From Thermodynamics Principles to Energy Balance and Compatible Time Schemes”. In : *European Journal of Mechanics - B/Fluids* 46, p. 82–96.
- COUSSY, O. (2004). *Poromechanics*. Chichester : Wiley. 298 p.
- FETITA, C. et al. (2016). “Robust Lung Identification in MSCT via Controlled Flooding and Shape Constraints : Dealing with Anatomical and Pathological Specificity”. In : SPIE Medical Imaging. Sous la dir. de B. GIMI et A. KROL. San Diego, California, United States, 97881A.
- GENET, M., M. RAUSCH et al. (2015). “Heterogeneous Growth-Induced Prestrain in the Heart”. In : *Journal of Biomechanics* 48.10, p. 2080–2089.
- GENET, M., C. STOECK et al. (2018). “Equilibrated Warping : Finite Element Image Registration with Finite Strain Equilibrium Gap Regularization”. In : *Medical Image Analysis* 50, p. 1–22.
- GEUZAIN, C. et J.-F. REMACLE (2009). “Gmsh : A Three-Dimensional finite Element Mesh Generator with Built-in Pre- and Post-Processing Facilities”. In : *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, p. 24.
- GIBSON, G. et N. PRIDE (1976). “Lung Distensibility. The Static Pressure-Volume Curve of the Lungs and Its Use in Clinical Assessment”. In : *British Journal of Diseases of the Chest* 70, p. 143–184.
- HANSEN, N. et A. AUGER (2014). *Principled Design of Continuous Stochastic Search : From Theory to Practice*. Avec la coll. d’Y. BORENSTEIN et A. MORAGLIO.
- HINZ, B. et B. SUKI (2016). “Does Breathing Amplify Fibrosis ?” In : *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 194.1, p. 9–11.
- LEDERER, D. J. et F. J. MARTINEZ (2018). “Idiopathic Pulmonary Fibrosis”. In : *New England Journal of Medicine* 378.19. Sous la dir. de D. L. LONGO, p. 1811–1823.
- NUNES, H. et al. (2017). “Pathology of Vascular Changes in Interstitial Lung Diseases”. In : *Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease*. Sous la dir. de R. P. BAUGHMAN, R. G. CARBONE et S. D. NATHAN. Cham : Springer International Publishing, p. 45–66.
- OMS (2018). *The Top 10 Causes of Death in 2016*. URL : <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- RAUSCH, M. K., M. GENET et J. D. HUMPHREY (2017). “An Augmented Iterative Method for Identifying a Stress-Free Reference Configuration in Image-Based Biomechanical Modeling”. In : *Journal of Biomechanics* 58, p. 227–231.
- REMACLE, J.-F. et al. (2009). “High Quality Surface Remeshing Using Harmonic Maps”. In : *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, p. 24.

- SELLIER, M. (2011). “An Iterative Method for the Inverse Elasto-Static Problem”. In : *Journal of Fluids and Structures* 27.8, p. 1461–1470.
- TARANDO, S. R. (2018). “Quantitative Follow-up of Pulmonary Diseases Using Deep Learning Models”.
- VISHNEVSKIY, V. et al. (2017). “Isotropic Total Variation Regularization of Displacements in Parametric Image Registration”. In : *IEEE Transactions on Medical Imaging* 36.2, p. 385–395.