

**Projet ANR-05-SEST-001**

# **Transport et transfert via le système pulmonaire humain**

Programme xxxxx 2005

## **LES MECANISMES DE TRANSPORT DES GAZ, DES LIQUIDES ET DES PARTICULES SOLIDES DANS LES VOIES AERIENNES PULMONAIRES. LE POUMON EST-IL UN ORGANE EFFICACE ET ROBUSTE ?**

M. Filoche<sup>1</sup>, B. Sapoval<sup>1</sup>, T.F. de Vasconcelos<sup>1</sup>, A. Soualah<sup>1</sup>, A. Fouquier<sup>1</sup>, C. Baroud<sup>2</sup>,  
C. Ody<sup>2</sup>, Y. Song<sup>2</sup>, L. Baudoin<sup>2</sup>, L. Desvilletes<sup>3</sup>, A. Moussa<sup>3</sup>, T. Similowski<sup>4</sup>, C. Straus<sup>4</sup>,  
B. Mauroy<sup>5</sup>

- (1) PMC, Ecole Polytechnique, UMR CNRS 7643
- (2) LadHyX, Ecole Polytechnique, UMR CNRS 7646
- (3) CMLA, ENS Cachan, UMR CNRS 8536
- (4) UPRES 2397, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
- (5) MSC, Université Paris Diderot, UMR 7057

## A OBJECTIFS

Fruit de millions d'années d'évolution, le poumon humain est l'organe chargé d'apporter par voie aérienne l'oxygène (le comburant terminal du cycle de Krebs) jusqu'au sang puis d'évacuer les gaz résiduels, en l'occurrence le gaz carbonique, en suivant la voie inverse. Le poumon se caractérise par une géométrie très complexe, branchée, siège de multiples phénomènes physiques et physiologiques. On peut ainsi se représenter les voies aériennes pulmonaires comme un arbre dichotomique (chaque bronche se divisant en deux bronches filles plus petites) qui comporte environ 23 générations, depuis la trachée jusqu'aux plus petits conduits acinaires. De plus, cette géométrie est mouvante dans le temps, oscillant au cours du cycle respiratoire sous l'action du diaphragme et des muscles thoraciques. A une échelle plus réduite, la géométrie de la bronche peut également évoluer sous l'action des muscles lisses bronchiques qui peuvent élargir ou rétrécir son diamètre au cours de la respiration, et ainsi influencer le flux d'air qui la traverse.

Si l'on examine en détail non plus la physiologie mais la physique du transport dans les voies aériennes pulmonaires, on peut distinguer plusieurs étapes. Alors que dans les parties supérieures de l'arbre, l'oxygène (ou le gaz carbonique) est transporté par *convection* (les molécules sont en quelque sorte « portées » par le flux d'air), l'accroissement géométrique de la section totale (la section de chaque bronche va en diminuant mais le nombre total de bronches à chaque génération fait plus que compenser cette diminution) réduit la vitesse d'écoulement de l'air jusqu'à pratiquement l'annuler. L'oxygène change alors de mode de transport et se déplace par *diffusion*, sous l'effet des gradients de pression partielle. En résumé, on voit que la physique vient elle aussi ajouter une couche de complexité, le transport de l'oxygène et du gaz carbonique s'effectuant dans des modalités différentes, convection puis diffusion, selon que l'on se situe dans les parties proximales ou distales de l'arborescence pulmonaire.

La compréhension du fonctionnement d'un organe aussi complexe passe donc obligatoirement par une mise en perspective et une collaboration multidisciplinaire entre mathématiciens, physiciens, biochimistes, et médecins. Les convergences entre les divers domaines scientifiques ont permis dans les années récentes d'accomplir des progrès importants dans cette compréhension mais les résultats n'étaient encore que préliminaires. En particulier, la compréhension des effets dynamiques à tous les niveaux de l'arborescence bronchique reste encore très parcellaire. De fait, si l'on peut trouver dans la littérature des travaux présentant par exemple des simulations numériques tridimensionnelles du transport hydrodynamique ou diffusif dans des géométries branchées, celles-ci sont le plus souvent effectuées dans une structure géométrique stable au cours du temps. Cette hypothèse de rigidité de la structure étudiée permet de réduire dans une proportion importante le temps calcul et la taille des problèmes à manipuler.

Ce projet de recherche a eu pour objectif d'apporter des réponses quantitatives à la problématique générale suivante : « Si l'on respire un mélange gazeux donné, contenant éventuellement des agents physico-chimiques sous la forme de molécules, de particules ou de sprays, à quel rythme et dans quelles proportions le système pulmonaire va-t-il les transporter jusque dans ses parties les plus profondes, voire les transférer vers le sang ? » Il s'est donc agi de dégager les propriétés principales du transport des gaz et particules dans la totalité de la structure pulmonaire, en concentrant nos efforts sur deux points particuliers : tout d'abord, l'influence de la dynamique (variation cyclique de la géométrie et du flux) sur les processus de transport, qu'il s'agisse de la ventilation, des échanges gazeux ou du dépôt

des particules et aérosols. Ensuite, la possibilité d'obtenir une description statistique et globale de certaines propriétés de transport, afin de pouvoir calculer celles-ci sur l'ensemble de la structure et d'en hiérarchiser les diverses contributions.

En élaborant ce projet, il est très vite apparu que répondre à cette problématique allait obligatoirement nécessiter une collaboration interdisciplinaire, dans une équipe incluant des physiciens, des mathématiciens et des médecins, tous spécialistes du transport et du transfert à travers le système pulmonaire humain. La stratégie retenue a consisté à subdiviser la question générale du transport en une série de problèmes plus clairement définis, les contacts entre les équipes permettant alors un partage des expertises acquises au fur et à mesure de l'avancement du projet. Nous avons ainsi plus particulièrement étudié les thèmes suivants :

- le transport convectif et diffusif, ainsi que le transfert, des gaz dans les parties distales des voies aériennes pulmonaires.
- L'analyse des propriétés dynamiques et en particulier chaotiques de la ventilation.
- les propriétés de transport des particules dans les arborescences.
- Le transport des ponts liquides dans les voies bronchiques.

## **B MATERIELS ET METHODES**

Le transport de matière dans les voies aériennes pulmonaires, qu'il s'agisse de gaz, de gouttelettes liquides ou bien de particules solides, est le résultat d'une interaction complexe entre la géométrie mouvante de la structure pulmonaire, l'écoulement de l'air et la nature des objets transportés. Les mesures *in vivo* y sont évidemment extrêmement délicates et les phénomènes le plus souvent trop nombreux et divers pour permettre un calcul simple analytique. De plus, ces mesures ne permettent pas de remonter directement aux caractéristiques de fonctionnement du poumon aux échelles millimétrique et microscopique, ni de séparer les contributions des divers phénomènes physiques et physiologiques possibles.

Une compréhension accrue du fonctionnement du poumon passe alors par la création de modèles simplifiés des écoulements et du transport. Ces modèles peuvent être soit reproduits expérimentalement en laboratoire sur des dispositifs artificiels, soit simulés numériquement. De fait, la simulation numérique est dans ce contexte une voie privilégiée d'investigation, favorisée par le développement vertigineux dans les trente dernières années des moyens de calculs et leur démocratisation. C'est pourquoi elle a constitué un axe très important de ce projet, justifiant la mise en commun de compétences dans des domaines tels que les mathématiques appliquées, la physique et l'hydrodynamique.

Notre approche numérique a consisté à simuler d'une part le transport et le dépôt de particules, soit dans des géométries tridimensionnelles complexes de l'arbre trachéobronchique, soit dans des géométries plus simples mais changeantes au cours du temps, et d'autre part le transport convectif et diffusif de l'oxygène dans les parties distales du poumon (les acinus). Seules les simulations numériques de dépôt de particules dans des arbres fixes à plusieurs générations ont effectuées sur des logiciels commerciaux, ceux-ci offrant un langage commun qui favorise les échanges de données et de résultats entre équipes. Pour les modèles plus complexes comme le transport de sprays dans les géométries branchées ou encore les interactions fluide-structure dans des conduits élastiques, il a fallu écrire de toutes pièces des codes et donc développer des algorithmes nouveaux.

L'autre axe principal du projet a consisté en une approche expérimentale afin de vérifier, soit sur des données mesurées *in vivo*, soit sur des expériences réalisées en laboratoire, les hypothèses à la base des modèles de ventilation et de transport liquide. Il a consisté d'une part en des expériences de microfluidique sur le passage de ponts liquides dans des bifurcations, et d'autre part en une approche par exploration respiratoire fonctionnelle des mécanismes de régulation de la ventilation. Là encore, il s'est agi d'extraire de toute la complexité des phénomènes rencontrés des modèles résumant les interactions au niveau microscopique en des lois comportementales plus globales, et donc plus manipulables pour le physicien ou le physiologiste.

## **C PRINCIPAUX RESULTATS SCIENTIFIQUES**

On peut regrouper grossièrement les résultats scientifiques du projet sous deux thèmes : d'une part les propriétés des mécanismes de ventilation (transport de l'air et de l'oxygène dans les voies aériennes pulmonaires), et d'autre part le transport d'agents externes tels que particules et liquides.

### **C.1 LA VENTILATION**

Dans le prolongement de travaux antérieurs à ce projet, nous nous sommes tout d'abord intéressés aux propriétés physiques de la ventilation, et en particulier aux différences entre l'inspiration et l'expiration dans les premières générations du poumon. Des simulations numériques avaient déjà mis en évidence une différence notable des profils de vitesse et des répartitions de pression entre l'inspiration et l'expiration, même en régime de repos. On a ainsi montré que si, au repos, l'énergie visqueuse dissipée lors des deux phases de la ventilation reste négligeable en regard de l'énergie mécanique des tissus pulmonaires, elle peut s'accroître en revanche de façon importante à l'exercice ou dans des cas pathologiques comme l'asthme.

Par ailleurs, des études ont montré que la ventilation mécanique par pression positive à la bouche est moins efficace que la ventilation normale. Nous avons donc mis en place des calculs d'interaction fluide/structure 3D afin de déterminer si cette différence est liée aux effets inertiels et si elle est plus présente en inspiration ou en expiration.

Nous nous sommes également intéressés aux aspects « chaotiques » de la ventilation : la question est de savoir si le chaos que l'on peut observer dans un signal ventilatoire chez l'homme est strictement dû à l'activité neurologique des systèmes de contrôles de la ventilation, ou bien si la mécanique de l'arbre bronchique et du poumon jouent un rôle. En d'autres termes, si l'on fait entrer une onde « linéaire » dans un système hautement non linéaire comme l'arbre bronchique, la sortie que l'on peut mesurer est-elle encore linéaire, non linéaire, voire chaotique ? Les résultats obtenus ont démontré l'origine neurologique de l'aspect chaotique de la ventilation. Enfin, l'analyse de données de mesures issues d'un autre projet a permis de mettre en évidence un rôle sans doute majeur joué par la gravité sur la « collapsibilité » des voies aériennes supérieures.

Enfin, une partie importante de ce thème a été consacrée aux mécanismes d'échange de l'oxygène et du gaz carbonique entre l'air et le sang dans les voies aériennes distales (les acinus), en mettant l'accent en particulier sur la dynamique des échanges et le rôle de la variabilité morphologique. Les premiers travaux ont consisté en l'élaboration d'un modèle dynamique de la convection et de la diffusion des mélanges gazeux dans une structure arborescente asymétrique de l'acinus pulmonaire. Il a été ainsi montré dans un premier temps que la prise en compte de la dynamique modifie sensiblement l'image de la distribution d'oxygène dans l'acinus. Grâce à ce modèle, il est maintenant possible de

calculer à partir des premiers principes, c'est-à-dire les lois physiques microscopiques du transport, le flux et la distribution de la pression partielle d'oxygène dans les parties distales du poumon. Dans ce modèle, l'interface entre l'air et le sang est caractérisée par un seul paramètre physiologique qui résume la diffusion à travers la barrière alvéolo-capillaire, la perfusion au sein des acinus et enfin la capture de l'oxygène par l'hémoglobine.

Par ailleurs, nous avons également étudié l'impact en termes de performances respiratoires de la variabilité de la géométrie acinaire. En utilisant des données anatomiques tirées de la littérature, nous avons pu montrer que la variabilité de la géométrie de l'acinus a un effet différent entre le repos et l'exercice, et que des effets de compensation peuvent se mettre en place entre les acinus de taille différente, accroissant ainsi la robustesse du poumon dans son ensemble.

## **C.2 LE TRANSPORT DE MATIERES DANS LES VOIES AERIENNES PULMONAIRES**

L'enseignement principal des travaux menés dans le second thème est que l'on peut étudier le transport et le dépôt de matières dans les voies aériennes pulmonaires en utilisant des approches statistiques globales qui simplifient considérablement la compréhension de ces phénomènes.

### **C.2.1 LES AEROSOLS ET PARTICULES SOLIDES**

Les travaux réalisés ont porté principalement sur la modélisation du transport et du dépôt de particules dans l'arbre trachéobronchique. Ils ont permis de révéler une universalité du mécanisme de capture aux bifurcations d'un arbre de transport hydrodynamique hiérarchique. En d'autres termes, si l'on considère une population de particules qui traverse une bifurcation de l'arbre pulmonaire, le dépôt sur les parois ne dépend que d'un très petit nombre de paramètres. Le voyage de ces particules au sein de l'arborescence bronchique peut alors se voir comme une course d'obstacles, chaque bifurcation représentant un obstacle indépendant. L'une des retombées de cette étude a notamment été la mise en évidence dans de tels arbres d'un seuil critique pour le « paramètre d'échelle » (le rapport entre les diamètres de la bronche fille et de la bronche mère dans une bifurcation) : pour des arbres ayant un paramètre d'échelle inférieur à la valeur critique, toutes les particules, quelles que soient leur taille, sont capturées à une génération ou une autre de l'arborescence. Si l'on applique ce critère à des poumons humains, on s'aperçoit que les générations supérieures (de 1 à 5) filtrent de manière importante les particules tandis que les générations plus profondes (de 6 à 15) les laissent plus facilement passer.

Toutes les simulations numériques effectuées dans cette étude l'ont été sur des géométries figées dans le temps. Or le poumon se dilate et se contracte au cours du cycle ventilatoire. Il y a donc un intérêt très grand à évaluer l'impact éventuel de ce mouvement périodique sur la capture et le dépôt des aérosols. Il a donc fallu mener des études mathématiques permettant de démontrer la stabilité du schéma numérique lorsque l'on fait interagir (on « couple ») dans un même modèle un fluide incompressible visqueux et des gouttelettes sphériques transportées par ce fluide. Une fois cette étape franchie, un module de trajectographie (le transport de particules dans le fluide) a été réalisé et inclus dans un logiciel ouvert résolvant les équations des écoulements fluides dans des domaines mouvants au cours du temps. Ce module, extrêmement complexe à la fois du point de vue mathématique et informatique, est aujourd'hui validé et opérationnel et a permis les premières simulations de transport de particules d'aérosols dans des bronches modèles.

## C.2.2 LES PONTS LIQUIDES

Lorsque la quantité de liquide présente dans les voies aériennes pulmonaires est très grande, les petites dimensions des bronches peuvent entraîner la formation d'un « pont liquide », obstruant intégralement la bronche et bloquant donc tout transfert gazeux dans les parties en aval de cette dernière. Comprendre comment ces ponts se forment, se transportent, se séparent ou se brisent permet donc de quantifier leur impact sur la respiration.

Tout d'abord, nous nous sommes intéressés au blocage d'un pont liquide dans une bifurcation afin d'obtenir une description des forces permettant une meilleure description physique de la situation dans laquelle un bouchon liquide est bloqué à la sortie d'une bifurcation. Nous avons ainsi pu montrer que les détails de la bifurcation jouent un rôle important dans la géométrie de l'interface air/liquide, et notamment sur la pression que peut supporter cette interface. Par ailleurs, en étudiant la relation entre le passage d'un pont liquide dans un canal rectangulaire, comme les canaux que nous fabriquons en microfluidique, nous avons mis en évidence que l'aspect confiné (bidimensionnel) des microcanaux introduit un biais dans les résultats dont il faut tenir compte dans leur interprétation.

Une fois analysé le comportement élémentaire d'un pont liquide au passage d'une bifurcation, nous avons pu aborder le transport des liquides sous un angle statistique plutôt que dynamique. En particulier, nous nous sommes intéressés à la stabilité spatio-temporelle d'un écoulement à travers un réseau complexe lorsque des ponts liquides y sont dispersés de façon aléatoire. L'un des résultats marquants a consisté à montrer que la présence de liquide modifie les lois de comportement et introduit notamment une non-linéarité dans la relation pression/débit dans les bronches ce qui peut entraîner des régimes chaotiques spatio-temporels dans la dynamique du réseau. Nous avons par ailleurs réalisé des études d'écoulements diphasiques dans des réseaux formés de 5 générations de branchements (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

En utilisant ces résultats pour étudier l'impact de la dynamique de ces ponts liquides sur la ventilation pulmonaire, nous avons trouvé que la distribution de liquide dans une arborescence binaire comme celle du poumon, quand le liquide est transporté par un écoulement d'air, présente un caractère très asymétrique, certaines branches de l'arborescence contenant un grand nombre de gouttelettes alors que d'autres branches sont presque vides. De plus, nous avons mis en évidence des cascades de réouvertures localisées dans l'espace et le temps et, en étudiant en détail une cascade dans un canal unique (sans bifurcations), nous avons pu identifier le mécanisme physique qui mène à chaque cascade. Si l'on devait résumer d'une phrase toute cette partie du projet, on pourrait dire que la structure branchée du réseau constitue une géométrie tout à fait spécifique et qu'elle est l'acteur majeur à la base de l'organisation spatiale des cascades à travers l'équilibre dynamique des pressions.

## D PRINCIPALES PUBLICATIONS

1. L. Desvillettes and Céline Baranger, "Coupling Euler and Vlasov equations in the context of sprays: local smooth solutions", *Journal of Hyperbolic Differential Equations*, **3** (1):1-26 (2006).
2. C. Ody, C.N. Baroud, E. de Langre, "Transport of wetting liquid plugs in bifurcating microfluidic channels", *Journal of Colloid and Interface Science* **308**:231-238 (2007).
3. A. Teixeira, A. Demoule, E. Verin, C. Morélot-Panzini, F. Sériès, C. Straus, T. Similowski, "Superiority of nasal mask pressure over mouth pressure, as a

- surrogate of diaphragm twitch-related esophageal pressure, in healthy humans”, *Resp. Physiol. and Neurobiol.* **159**:236-240 (2007).
4. M. Filoche, D.S. Grebenkov, J.S. Andrade Jr., B. Sapoval, “The role of geometry in the passivation of irregular surfaces accessed by diffusion”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105** (22):7636-7640 (2008).
  5. L. Mangin, M.-N. Fiamma, C. Straus, J.-P. Derenne, M. Zelter, C. Clerici, and T. Similowski, “Source of human ventilatory chaos: lessons from switching controlled mechanical ventilation to inspiratory pressure support in critically ill patients”, *Resp. Physiol. and Neurobiol.* **161**:189–196 (2008).
  6. M. Filoche, A.A. Moreira, J.S. Andrade Jr., and B. Sapoval, “Quantitative Analysis of The Oxygen Transfer in the Human Acinus”, *Integration in respiratory control: from genes to systems*, **605**:167-172 (2008).
  7. B. Sapoval and M. Filoche, “Role of Diffusion Screening in Pulmonary Diseases”, *Integration in respiratory control: from genes to systems*, **605**:173-178, (2008).
  8. B. Mauroy and N. Meunier, “Optimal Poiseuille flow in a finite elastic dyadic tree” *ESAIM-Mathematical modelling and Numerical Analysis – Modélisation Mathématique et Analyse Numérique* **42** (4):507 (2008).
  9. L. Mangin, C. Clerici, T. Similowski, and C.-S. Poon, “Chaotic dynamics of cardioventilatory coupling in humans: effects of ventilatory modes”, *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* **296**:1088-1097, (2009).
  10. Z. Samara, M. Raux, M.-N. Fiamma, A. Gharbi, S. B. Gottfried, C. -S. Poon, T. Similowski, C. Straus, “Effects of inspiratory loading on the chaotic dynamics of ventilatory flow in humans”, *Resp. Physiol. and Neurobiol.* **165**:82-89, (2009).
  11. L. Boudin, L. Desvillettes, C. Grandmont, and A. Moussa, “Global existence of solutions for the coupled Vlasov and Navier-Stokes equations”, *Differential and Integral Equations*, **22** (11-12):1247-1271, (2009).
  12. S. Martin, T. Similowski, C. Straus, and B. Maury, “Impact of respiratory mechanics model parameters on gas exchange efficiency”, *ESAIM, European Series in Applied and Industrial Mathematics: proceedings*, **23**:30-47 (2008).
  13. L. Desvillettes, “Some aspects of the modeling at different scales of multiphase flows”, *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, in press, (Preprint n°2009-10 du CMLA, ENS Cachan).
  14. F. Charles, L. Desvillettes, “Small Mass Ratio Limit of Boltzmann Equations in the Context of the Study of Evolution of Dust Particles in a Rarefied Atmosphere”, *Journal of Statistical Physics*, in press, (Preprint n°2009-13 du CMLA, ENS Cachan).
  15. J. Mathiaud, “Smooth solutions of a thin spray model with collisions”, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, in press, (Preprint n°2008-37 du CMLA, ENS Cachan).
  16. T. Goudon, L. He, A. Moussa, P. Zhang, “The Navier-Stokes-Vlasov-Fokker-Planck system near equilibrium”, submitted in *Journal of Pure and Applied Mathematics*, (Preprint n°2009-07 du CMLA, ENS Cachan).
  17. M. Schmidt, A. Demoule, C. Cracco, A. Gharbi, M.-N. Fiamma, C. Straus, A. Duguet, S. Gottfried, T. Similowski, “Neurally adjusted ventilatory assist increases respiratory variability and complexity in acute respiratory failure”, revised version submitted to *Anesthesiology*.

## **E FAITS MARQUANTS, RETOMBÉES PRÉVISIBLES ET PERSPECTIVES DE VALORISATION**

Malgré l'extrême complexité physiologique, physique et structurelle de la ventilation pulmonaire, ce projet a permis de montrer qu'il était possible, en se concentrant sur des problèmes précis, de réduire significativement cette complexité. L'objectif est ainsi de construire non pas un grand modèle unique de la ventilation, mais un panorama de modèles reliés entre eux qui permettent de structurer la compréhension du fonctionnement pulmonaire.

Les résultats obtenus au cours de ce projet vont pour la plupart être immédiatement applicables et appliqués. On peut citer entre autres comme perspectives d'application l'imagerie des voies aériennes par RMN de gaz polarisés, la compréhension microscopique des examens d'exploration respiratoire fonctionnelle, ou encore l'administration médicamenteuse via le poumon.

Dans le premier cas, la résolution atteinte par l'imagerie de résonance magnétique nucléaire ne permet pas, dans l'état actuel des performances, de descendre aux échelles du fonctionnement le plus intime du système pulmonaire. Comprendre le transport des gaz dans la structure acinaire, c'est donc à terme être capable de faire le lien entre les signaux de RMN et la géométrie réelle de l'acinus, et donc en faire un véritable outil de diagnostic précoce de certaines pathologies comme l'emphysème. Par ailleurs, dans les parties les plus distales des voies aériennes, on dispose maintenant d'un modèle qui permet d'identifier complètement la contribution de la diffusion et de la convection au transfert de l'oxygène vers le sang. Pour ce qui est de l'administration médicamenteuse, la compréhension du transport des aérosols au cours du cycle ventilatoire peut non seulement permettre de prévoir les zones privilégiées de dépôt en fonction de la taille des gouttelettes, mais également d'aider à la conception de dispositifs d'inhalation plus performants. Enfin, la connaissance de la distribution des ponts liquides peut fournir des pistes pour améliorer l'inhalation de médicaments, par exemple dans le cas du surfactant pour le traitement des nouveaux-nés. On peut penser par exemple à une optimisation ciblée de façon évidemment différente selon que le poumon est la cible à traiter (dans le cas de l'asthme ou BPCO) ou qu'il est simplement la voie de passage vers le sang, à travers la barrière alvéolo-capillaire.

En résumé, ce projet a permis d'élaborer toute une série d'outils et de concepts qui sont une partie des « briques élémentaires » nécessaires à la conception de modèles globaux de la ventilation, de la respiration et du transport de particules dans l'ensemble des voies aériennes pulmonaires. Les étapes suivantes vont sans doute consister à faire interagir ces modèles, avec comme objectifs une compréhension fondamentale accrue des propriétés fonctionnelles du système pulmonaire et une application dans les domaines clinique et thérapeutique.