
Etude *ex-vivo* du rôle du surfactant pulmonaire dans la dynamique de la respiration : de l'organe à la molécule

Laboratoire de Mécanique des Contact et des Structures / LaMCoS, UMR INSA-CNRS 5259, Villeurbanne
Equipe Mécanique, Lipidomique et Ingénierie pour la Santé / MecaLipS

Direction de la thèse : Bel-Brunon Aline, aline.bel-brunon@insa-lyon.fr
Co-direction : Schroder André, andre.schroder@insa-lyon.fr

Contexte

L'appareil respiratoire est une machinerie complexe dans laquelle des phénomènes à la fois multi-échelles et multi-physiques garantissent la fonction respiratoire par un équilibre subtil. Plusieurs pathologies pulmonaires peuvent s'expliquer par un déséquilibre des mécanismes à l'œuvre aux petites échelles, conduisant à une perte progressive de la fonction respiratoire. Par exemple, la fibrose résulte d'une synthèse surabondante de fibres de collagène, elle-même promue par un déséquilibre dans le signal mécanique perçu par les cellules pulmonaires (mécanotransduction). Une meilleure compréhension des interactions à l'échelle de la microstructure du parenchyme pulmonaire peut permettre d'une part d'expliquer des mécanismes observés cliniquement, et par ailleurs d'alimenter les modèles numériques d'appareil respiratoire en vue d'une prédiction de l'état physiologique et pathologique des poumons [1]. Indispensable à la mécanique respiratoire, le surfactant pulmonaire (SP) est un mélange de phospholipides et de protéines qui tapisse l'intérieur des alvéoles pulmonaires. Se structurant en couches à l'interface entre l'air et un mince film de fluide biologique, le SP réduit grandement la tension de surface du fluide sous-jacent, permettant ainsi une mécanique respiratoire sans effort. Le SP constitue par ailleurs la première barrière de protection contre les agressions extérieures, notamment les particules de pollution. Cependant, le rôle mécanique du SP sur le comportement du parenchyme pulmonaire est encore mal connu : d'une part les essais mécaniques classiques sur ce tissu, en traction, n'ont pas permis de lui faire jouer son rôle [2], et d'autre part des essais plus physiologiques, de type gonflement, n'ont été réalisés qu'à l'échelle de l'organe [3].

Le projet ambitionne d'élucider la contribution du surfactant pulmonaire au comportement mécanique équivalent du parenchyme pulmonaire, en associant d'une part des expériences de mécanique à différentes échelles et de biochimie, et d'autre part un modèle numérique micromécanique du parenchyme pulmonaire construit dans le cadre d'une collaboration existante.

- Mécanique à l'échelle de l'organe : ces expériences seront réalisées grâce à un dispositif original développé au laboratoire, qui permet la **caractérisation mécanique d'un sous-segment pulmonaire en gonflement**, dans une enceinte mise en dépression pour représenter la pression pleurale. La structure à l'échelle micrométrique du sous segment sera déterminée grâce à la micro-tomographie. Le rôle du surfactant pourra quant à lui être évalué grâce à la possibilité de le retirer complètement du sous segment. Le dispositif étant encore en phase de développement, le candidat participera à sa finalisation et mise au point et mènera la campagne expérimentale.
- Biochimie : des analyses biochimiques des surfactants extraits de sous segments seront réalisées en collaboration avec la plateforme lipidomique de l'IMBL, INSA Lyon, afin d'en déterminer les compositions en phospholipides et protéines. Des compositions modèles, dites bio-mimétiques, pourront alors être formulées sur la base de ces résultats, afin de cibler certaines espèces moléculaires du mélange et déterminer leur rôle dans le comportement global du mélange.

PhD project 2021-2024 (MEGA fellowship)

- Mécanique à l'échelle de l'alvéole : le projet comprend la **mise au point d'un dispositif original, une alvéole pulmonaire modèle (APM)** permettant de mimer la mécanique de la respiration à une échelle plus microscopique grâce au contrôle dynamique d'une goutte suspendue (dimensions de l'ordre de 300 μm) stabilisée par une couche de surfactant bio-mimétique. L'observation en microscopie optique et de fluorescence permettra de suivre la structuration des molécules à l'interface eau/air en lien avec leur propriétés tensioactives lors des cycles de gonflement-dégonflement. Les comportements des différents mélanges bio-mimétiques seront ici analysés.
- Implémentation dans le modèle numérique : les données issues des expériences de mécanique alimenteront un modèle numérique développé dans l'équipe Medisim (INRIA, Ecole Polytechnique) dans le cadre d'une collaboration en cours (projet ANR JCJC Lung ManyScale).

Références

- [1] M. Genet, C. Patte, C. Fetita, P.-Y. Brillet, et D. Chappelle, « Personalized pulmonary poromechanics », *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 23, n° sup1, p. S119–S120, oct. 2020, doi: 10.1080/10255842.2020.1812842.
- [2] A. Bel-Brunon, S. Kehl, C. Martin, S. Uhlig, et W. A. Wall, « Numerical identification method for the non-linear viscoelastic compressible behavior of soft tissue using uniaxial tensile tests and image registration – Application to rat lung parenchyma », *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, vol. 29, p. 360–374, janv. 2014, doi: 10.1016/j.jmbbm.2013.09.018.
- [3] C. A. Mariano, S. Sattari, M. Maghsoudi-Ganjeh, M. Tartibi, D. D. Lo, et M. Eskandari, « Novel Mechanical Strain Characterization of Ventilated ex vivo Porcine and Murine Lung using Digital Image Correlation », *Front. Physiol.*, vol. 11, 2020, doi: 10.3389/fphys.2020.600492.