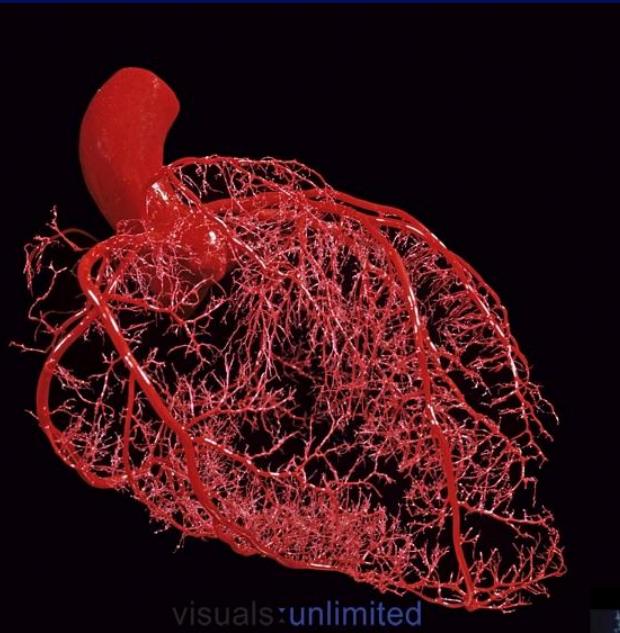


Vincent Fleury
Directeur de Recherches CNRS
Laboratoire Matière et Systèmes Complexes,

GDR MEPHY, PMMH

Vaisseaux sanguins (mammifères).

Importance du système vasculaire : va sans dire



« Universalité »

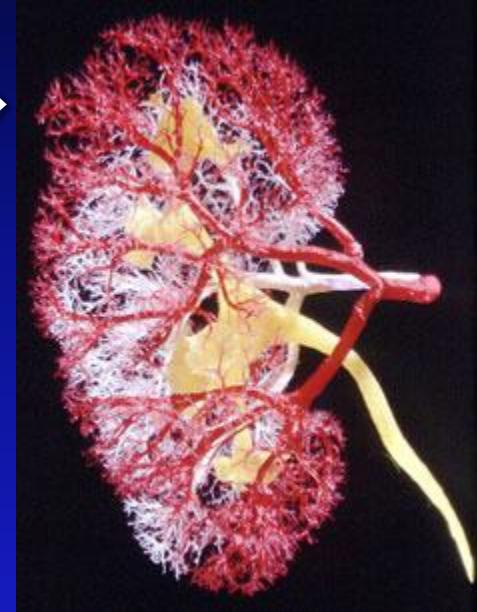
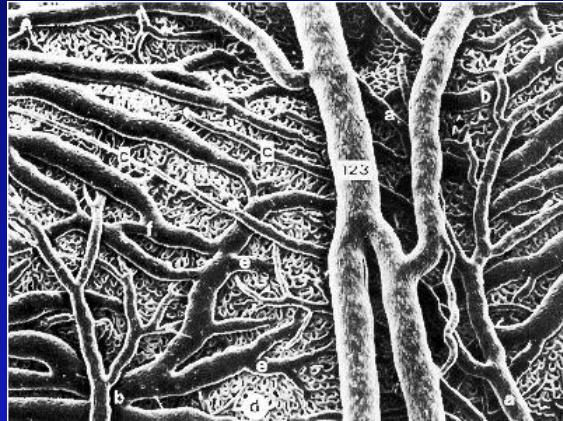




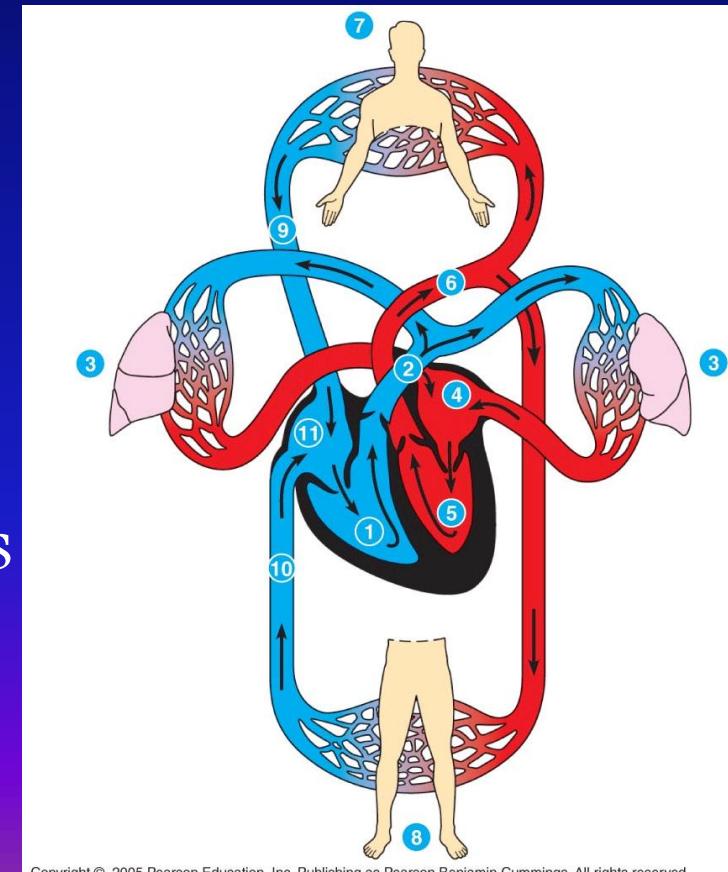
Photo empruntée au film « fractales »

Rôle de la circulation : apporter l'oxygène et les nutriments

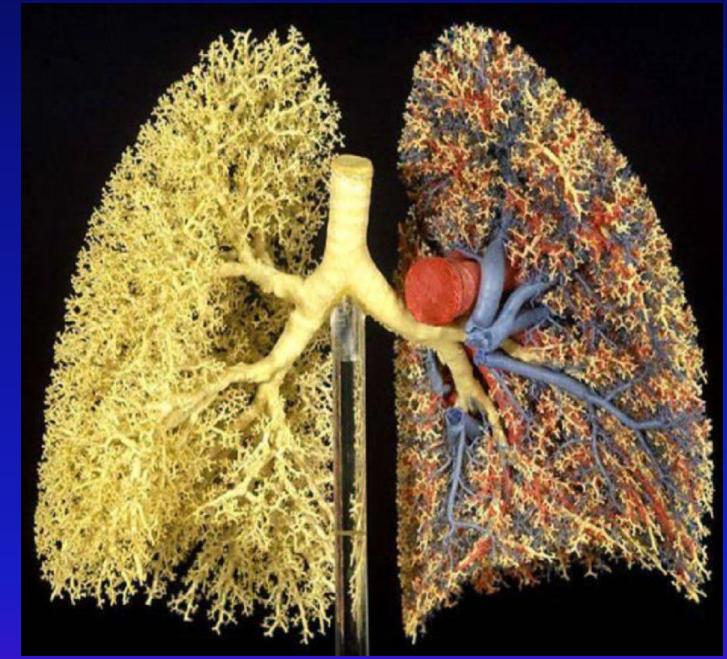
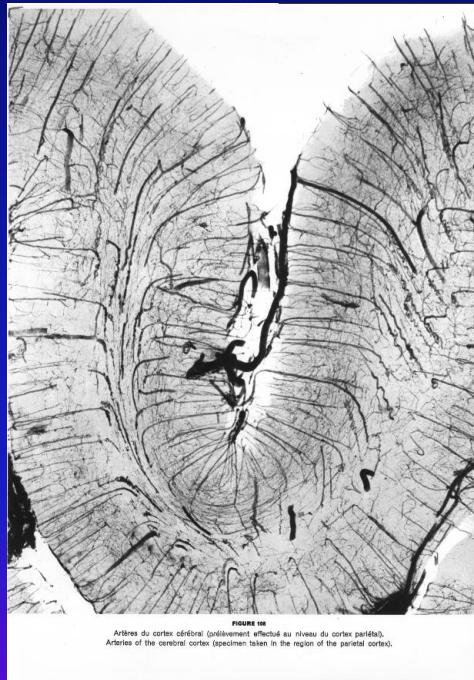
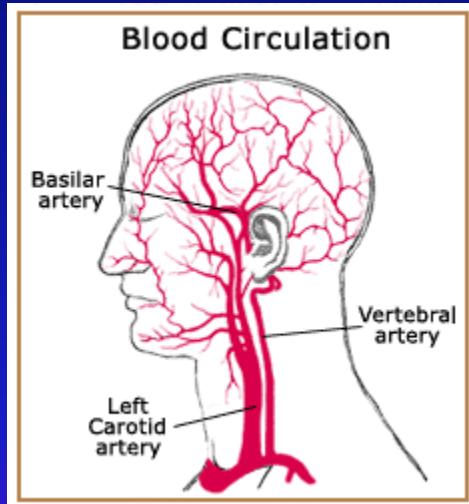
Evacuer les déchets

CO₂, et divers sous produits d'oxydation
Acide urique, lactates etc.

Un morceau de tissu sans circulation ne peut pas dépasser 3 millimètres
En général : sang frais=artériel,
sans sale=veineux



Autres exemples : on voit bien que ça s'adapte au moindre pli, gonflement, branchement etc.



Général

Local

Poumon



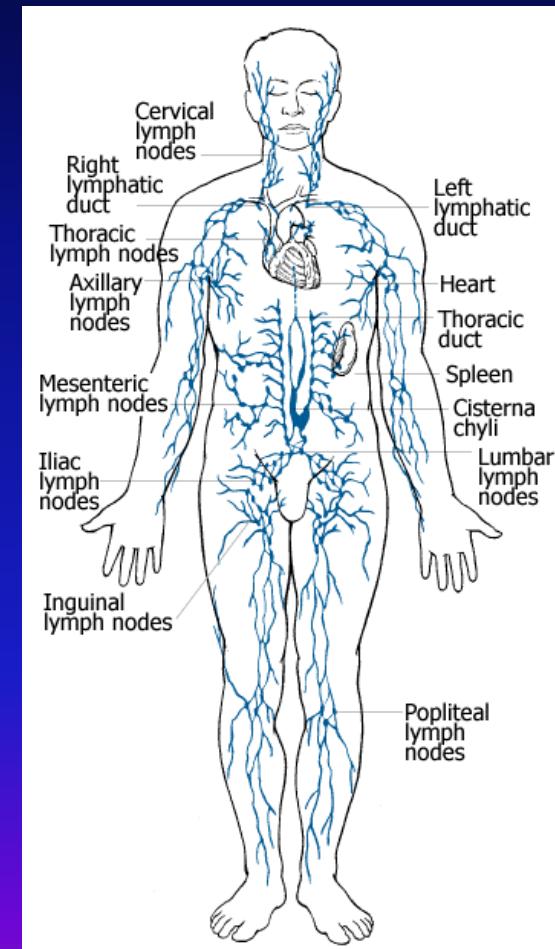
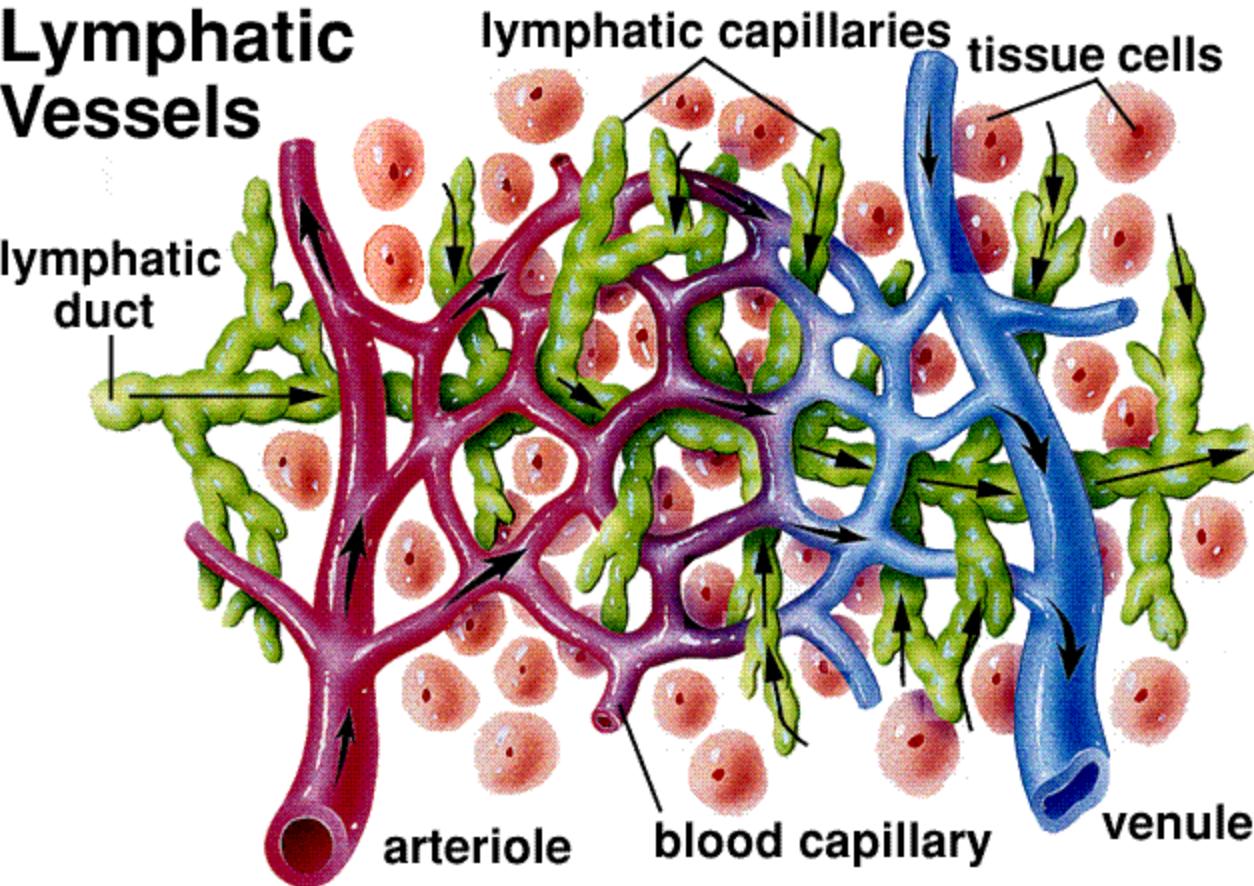
Trois types de vaisseaux artères veines capillaires

- Beaucoup plus de
- capillaires : 50 000 kms?

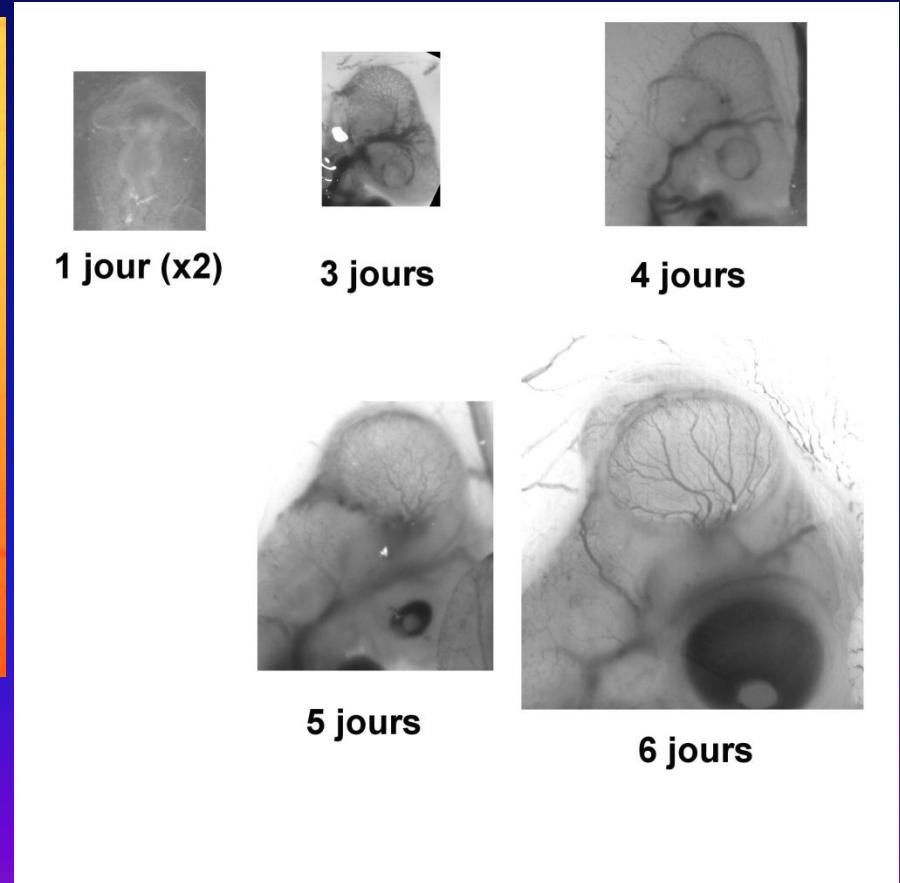
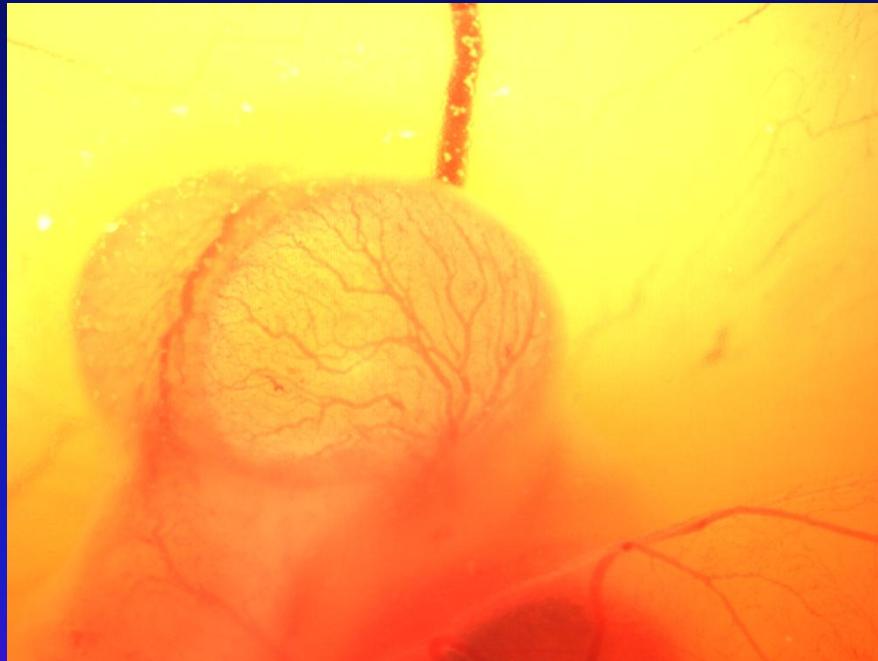
Ne pas oublier qu'il y a aussi le système lymphatique :
récupère les fuites de plasma.

Sylvia S. Mader, Inquiry Into Life, 8th ed. Copyright © 1997 Wm. C. Brown Publishers

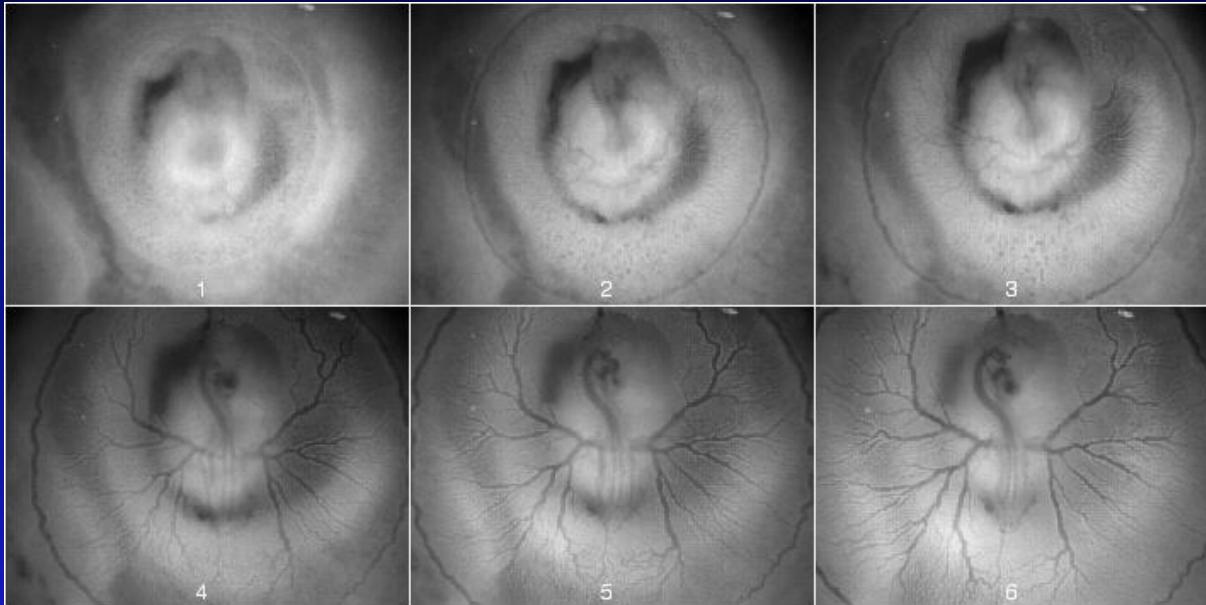
Lymphatic Vessels



C'est manifestement dynamique : ça permet aux animaux de grandir, et ça grandit avec les animaux.

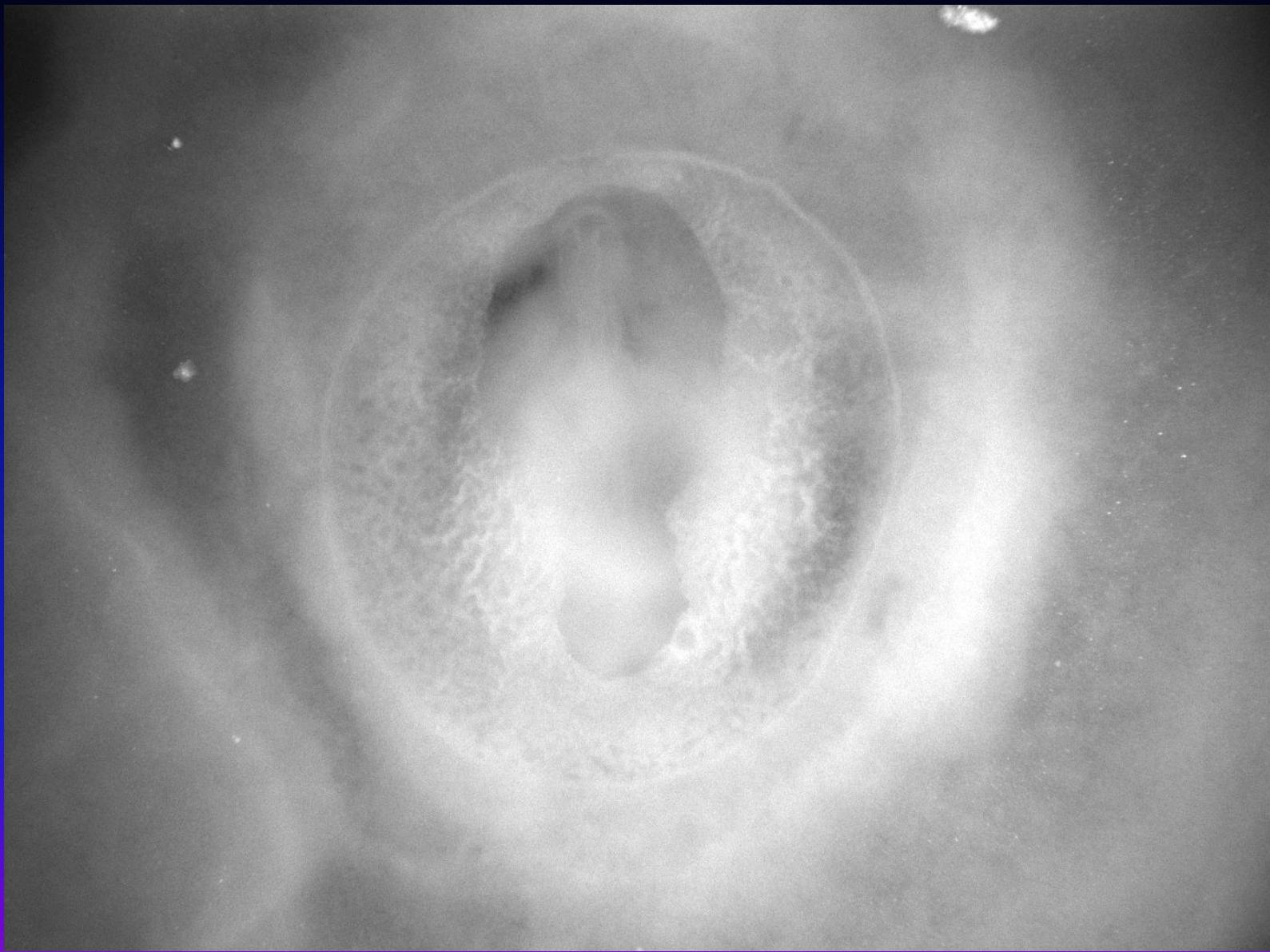


Mais les vaisseaux eux-mêmes ont une dynamique : changent beaucoup au cours du temps

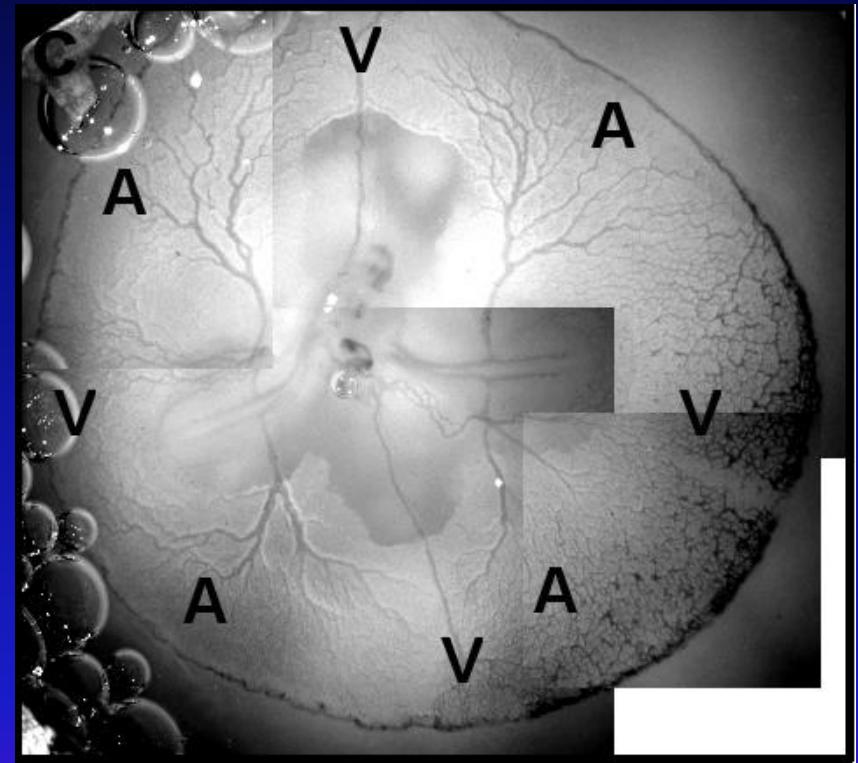
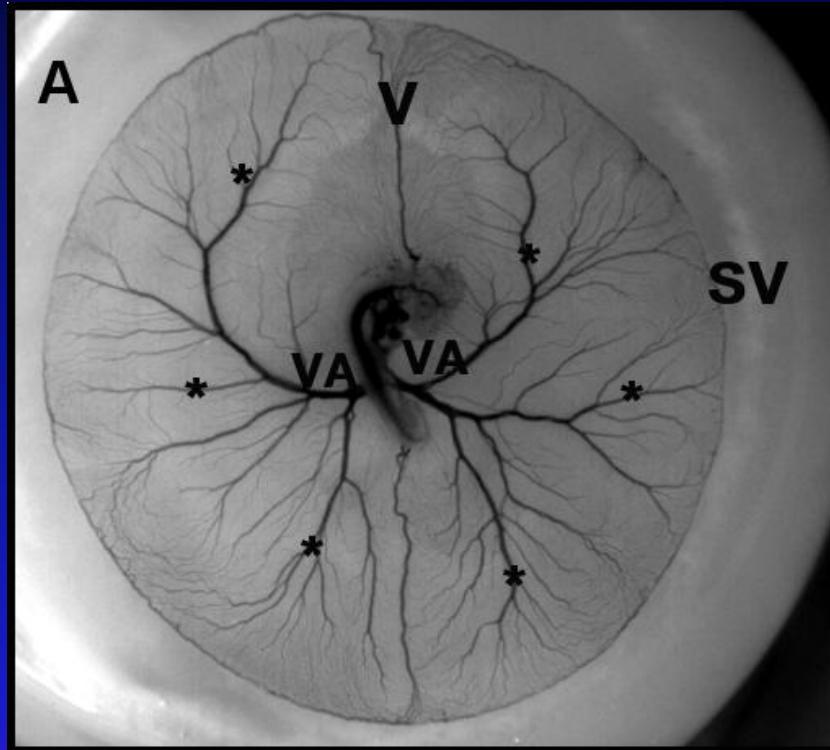


A l'échelle globale et locale

Pas d'état stationnaire=>jusqu'à la mort
(varices, anévrismes, sténoses, AVC, hypertension,
diabète, obésité etc.=>mortalité env. 50%)



Exemples spectaculaires de plasticité : cas du placenta des oiseaux (sac vitellin)



La vasculature s'adapte complètement aux conditions aux limites

On semble observer une composante aléatoire
(vaisseaux « touffus », « bruités »)

Une composante déterministe (ils vont quand même partout, *grosso-modo*)

⇒ Variabilité en fonction des individus

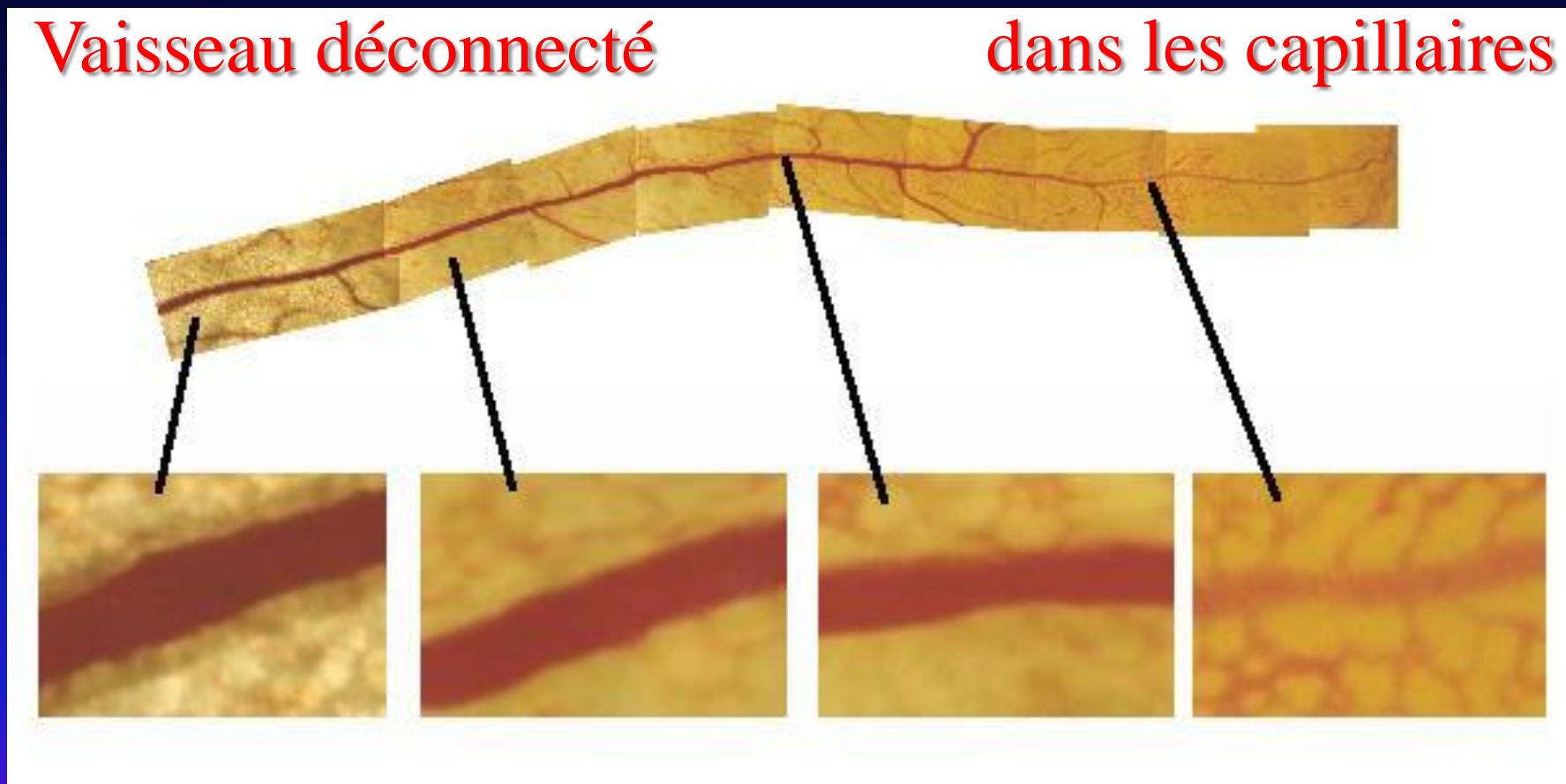
⇒ Pas de solution unique (problèmes non-linéaires)

⇒ Des vaisseaux petits, moyens gros

⇒ Il y a des changements d'échelle, et de morphologie

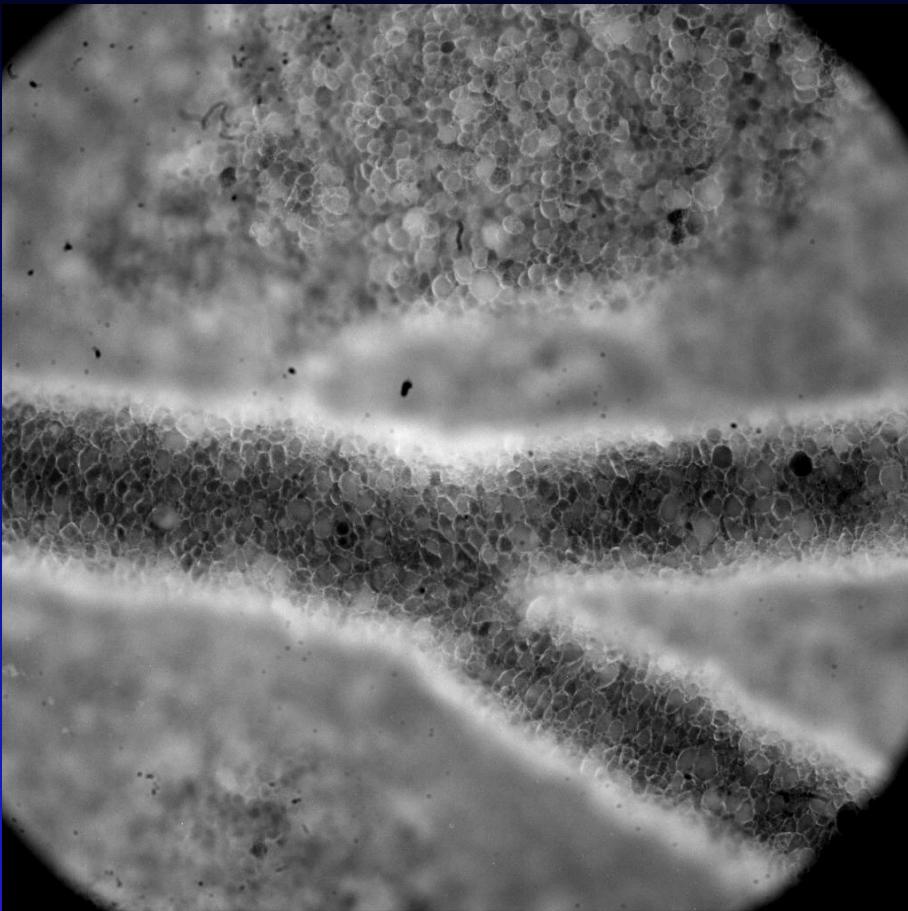
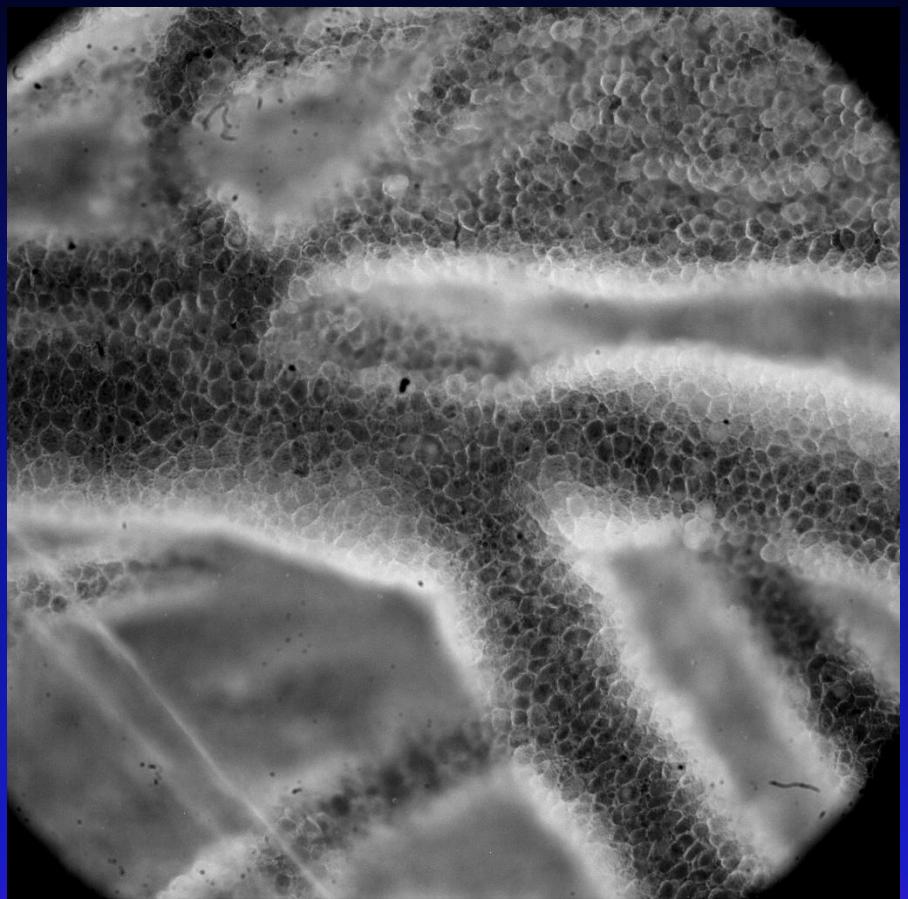
Zone proximale
Vaisseau déconnecté

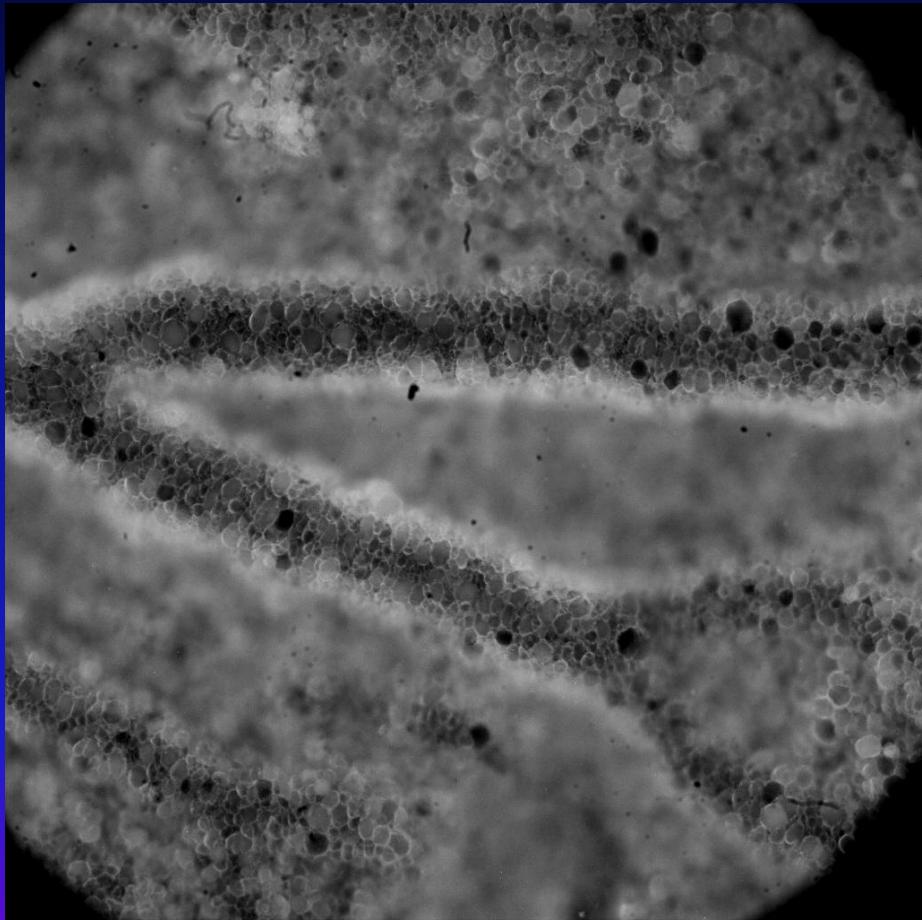
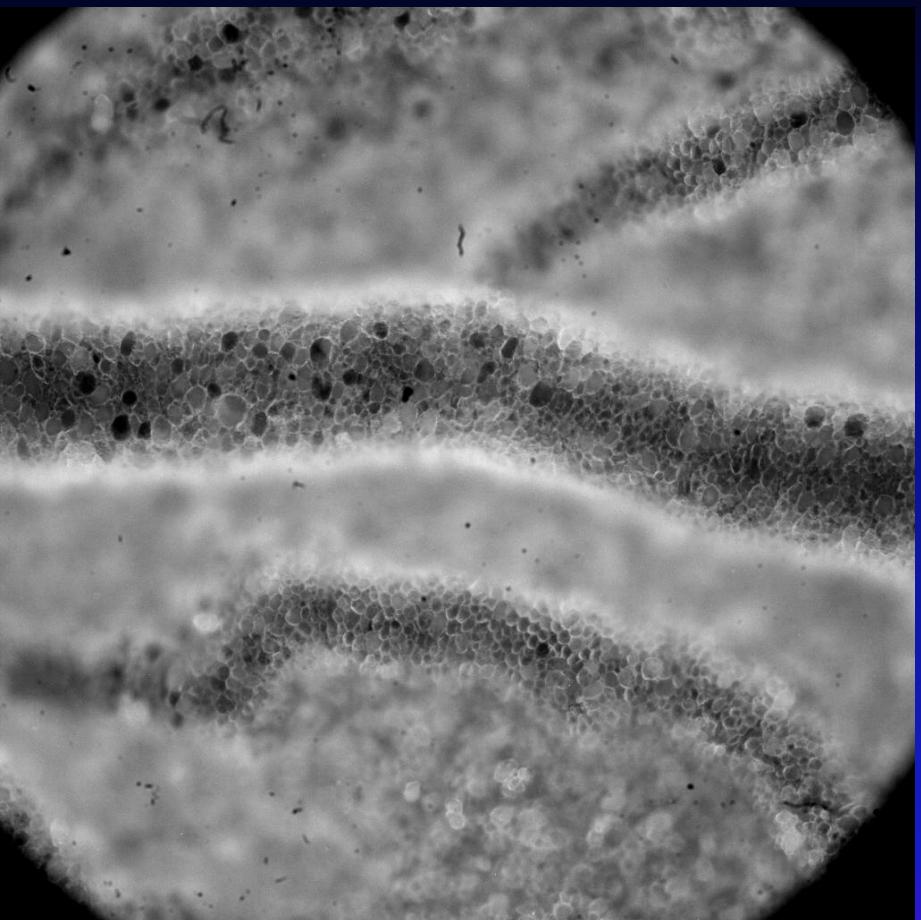
Zone « distale »
Vaisseau se fond
dans les capillaires

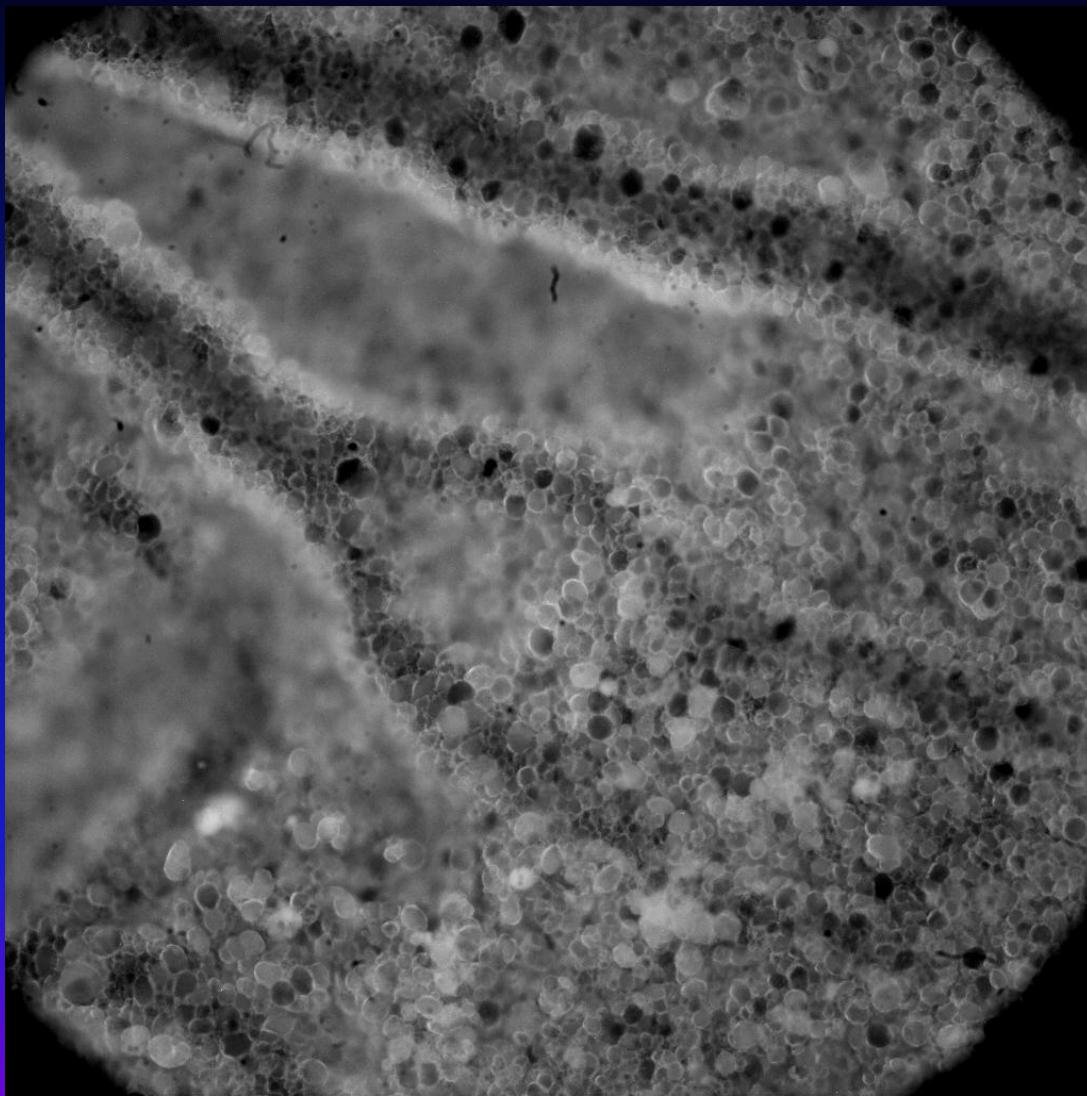


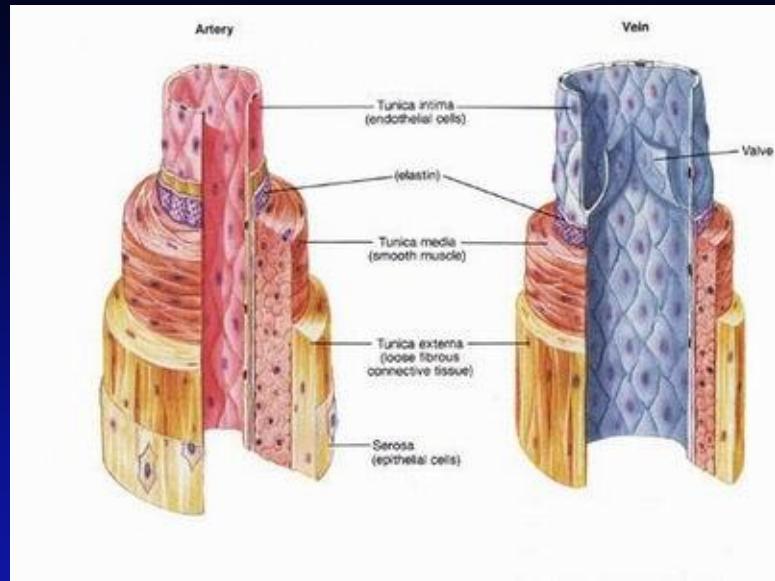
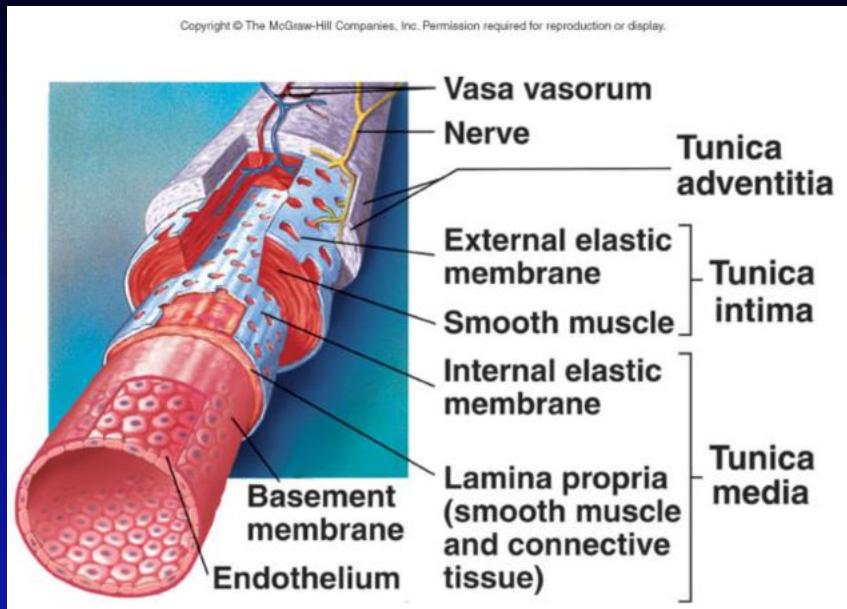
Tuyau
« Vieux vaisseau »

Filet
« vaisseau jeune »







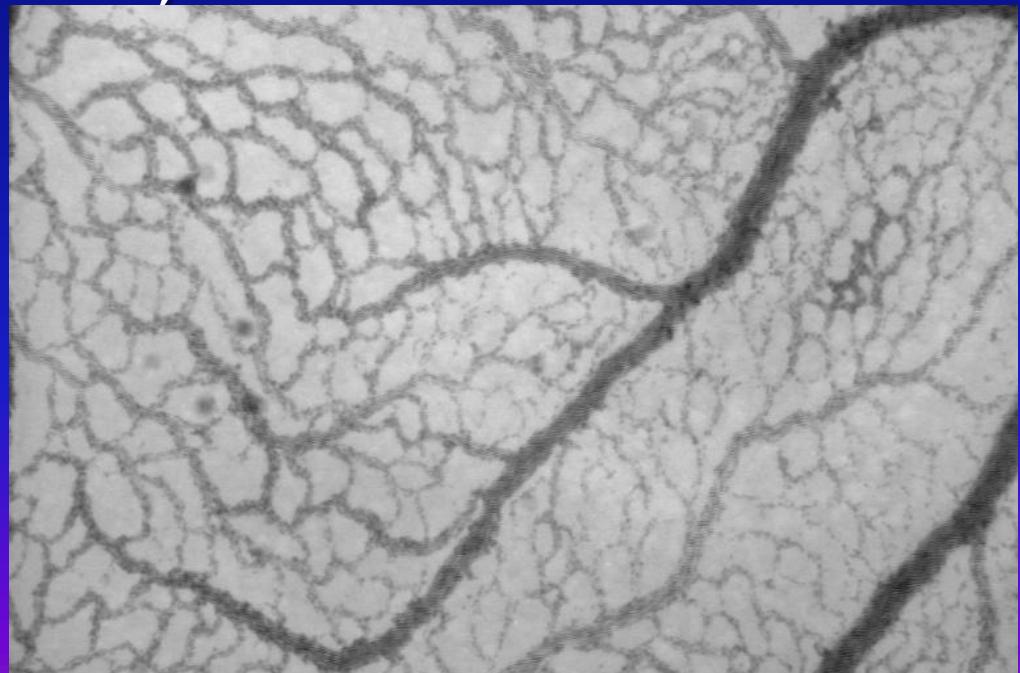


Les vaisseaux s'épaissent, et même s'équipent de leurs propres vaisseaux
(cas exemplaire du cœur : artères coronaires)
Couches concentriques en peau d'oignon
(cell. endothéliales, lame basale, cell. musculaires,
fibroblastes, etc.)

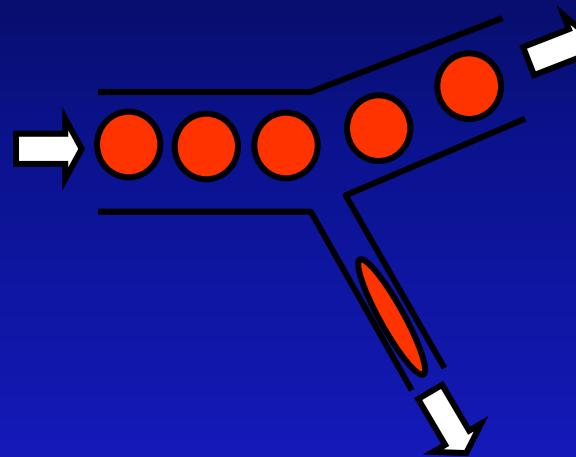
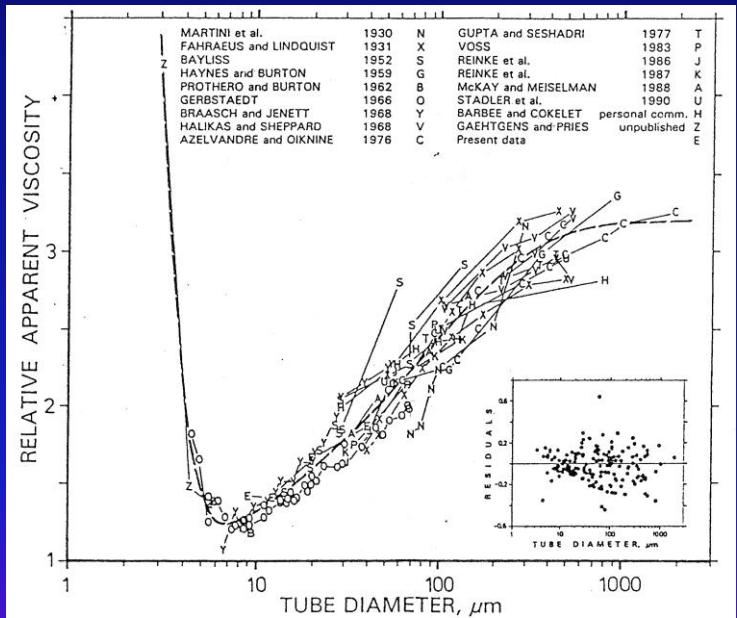
Le sang lui-même

=>Fluide complexe : hématocrite 50% environ
(phase liquide/phase solide)

=>Viscosité varie bizarrement
(important concrètement)



Cas du sang : très particulier, la viscosité dépend de la géométrie
 C'est dû à « l'hématocrite » effet de séparation de phase.
 Les globules ont des effets coopératifs (se regroupent au centre)

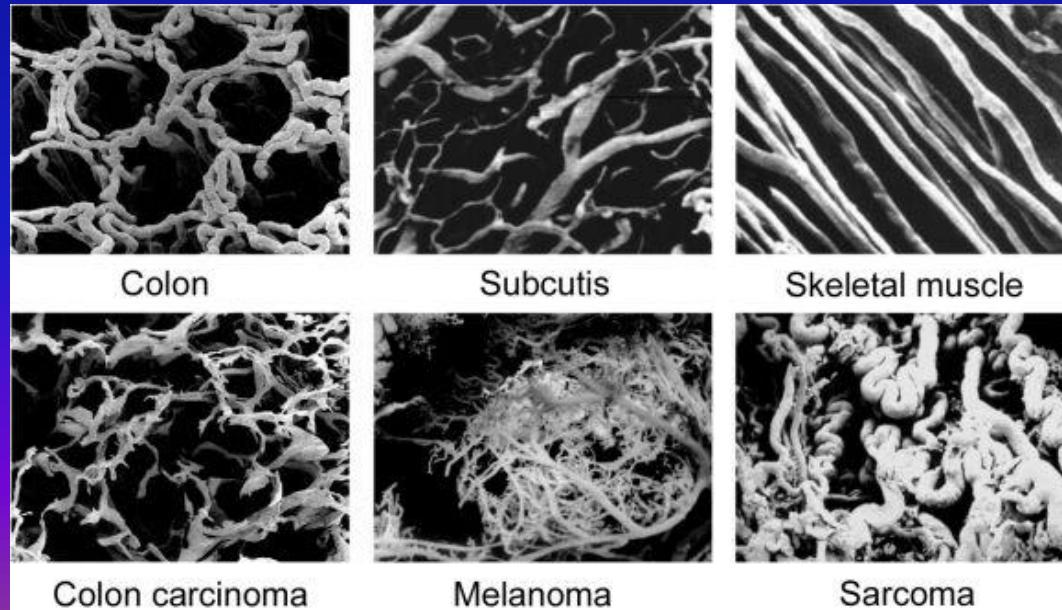


$$H_{s2} < H_e < H_{s1}$$

$$\mu_{app} = f(H, D)$$

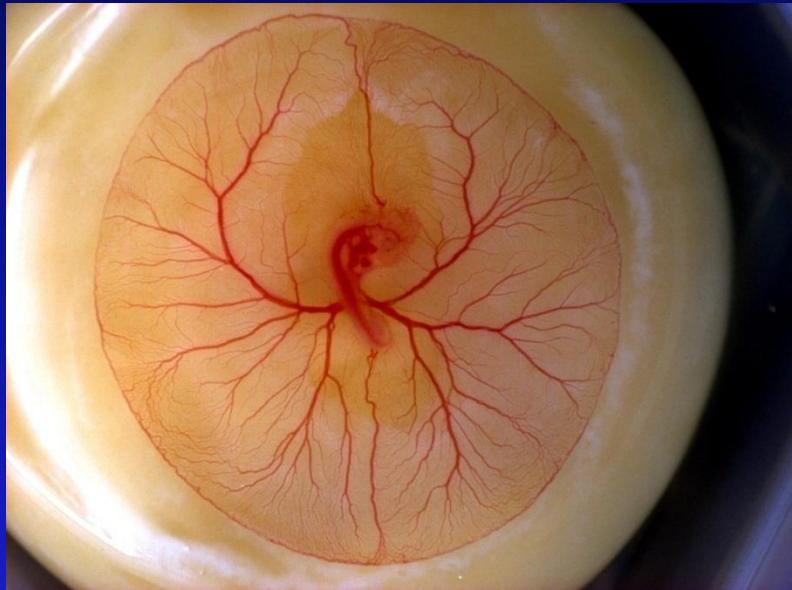
Pour que la formation d'une arborescence fonctionnelle soit possible (développement+ évolution).

Il faut des principes généraux de formation des vaisseaux, sous l'effet de l'écoulement
Règles simples qui s'adaptent à tout contexte



Partie II. Règles générales de construction de vasculatures auto-adaptables

Description aussi plate que possible des organes les plus simples, (ronds)



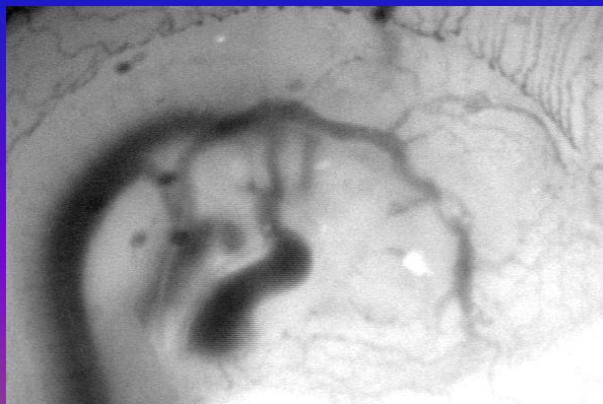
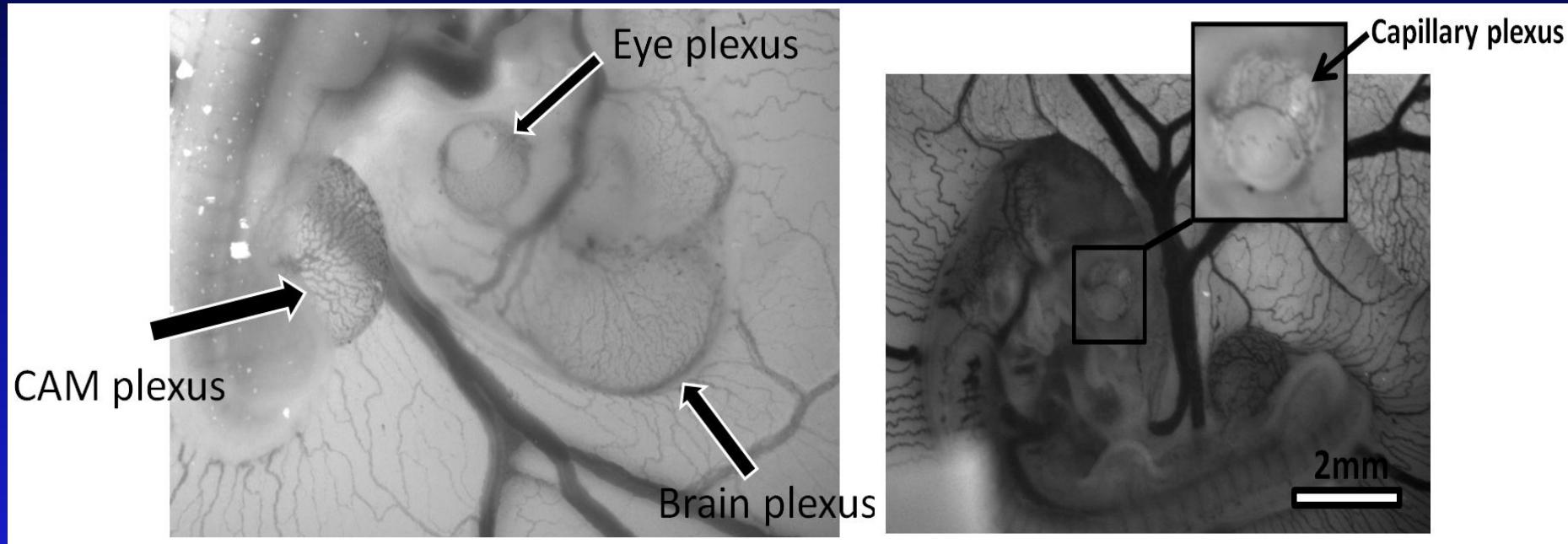
Sac vitellin, le plus simple
des organes : disque
Quasi 2D

Se forme très vite
Beaucoup de
physique,
très « visible »

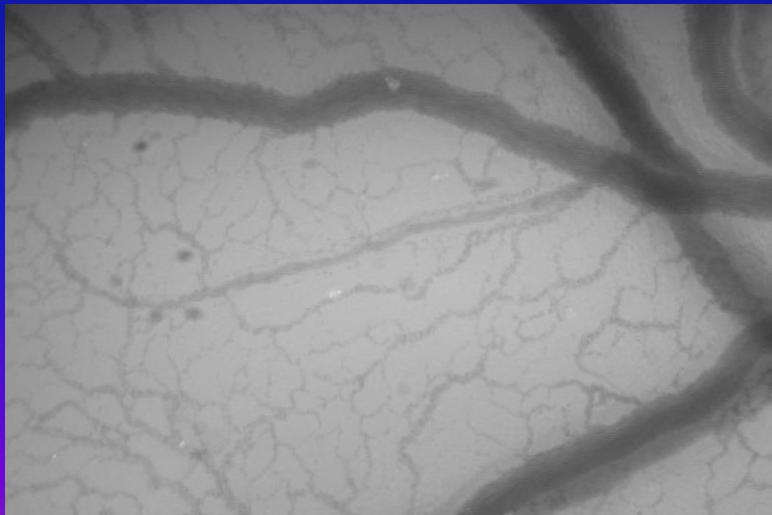
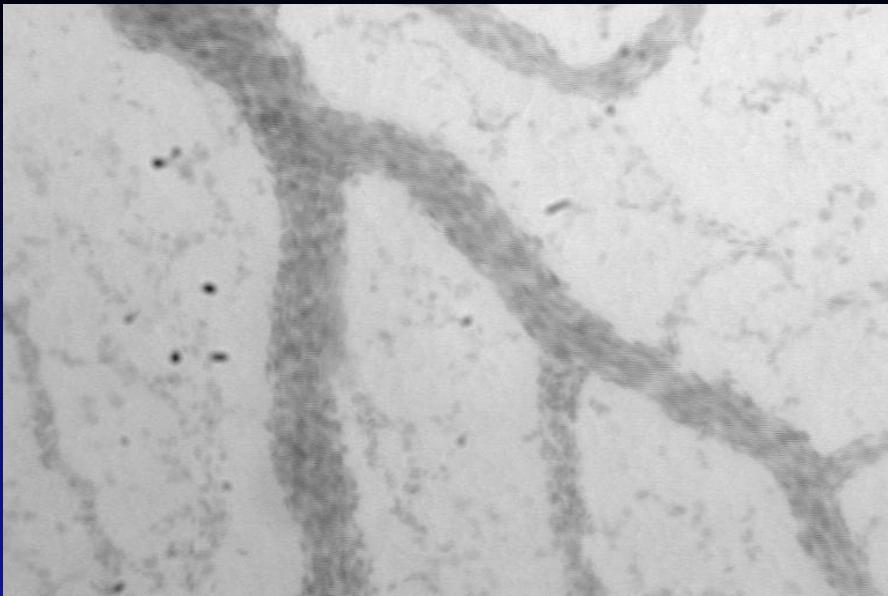
Placenta=>



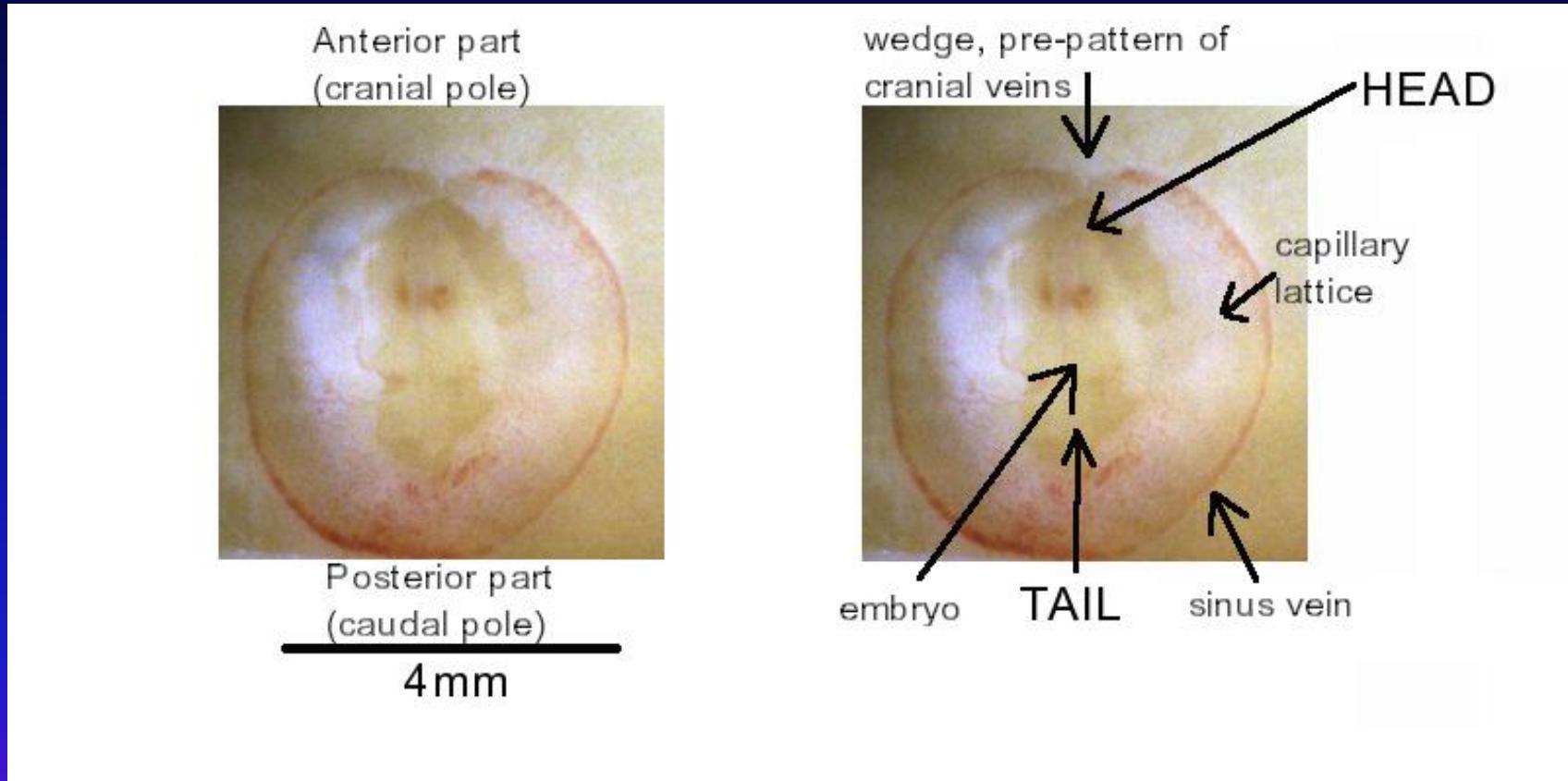
Mécanisme général : un lacis capillaire poreux, se transforme en arbres vasculaires sous l'effet des forces

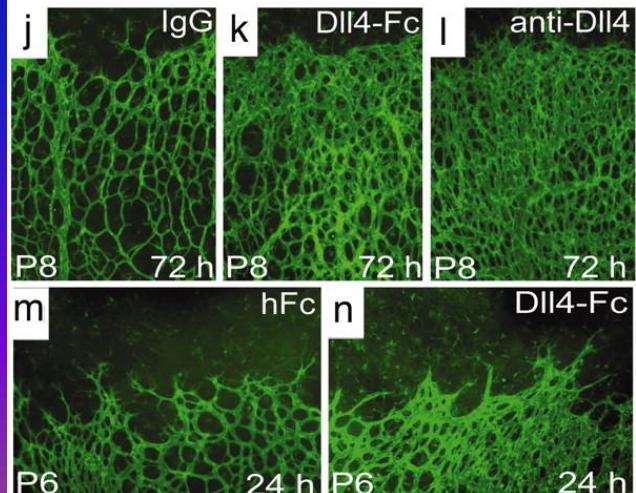
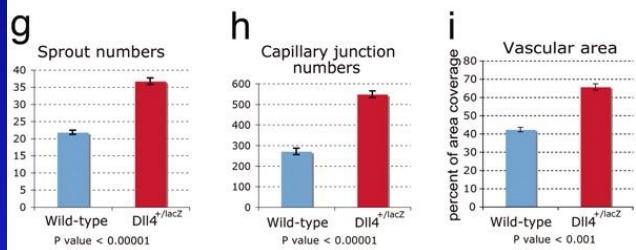
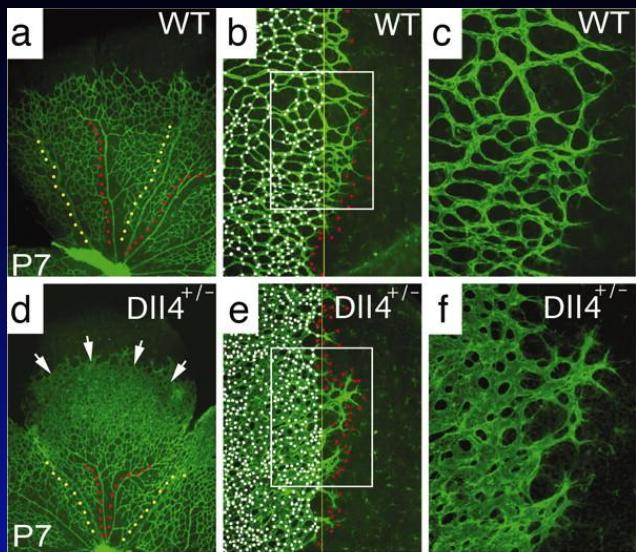




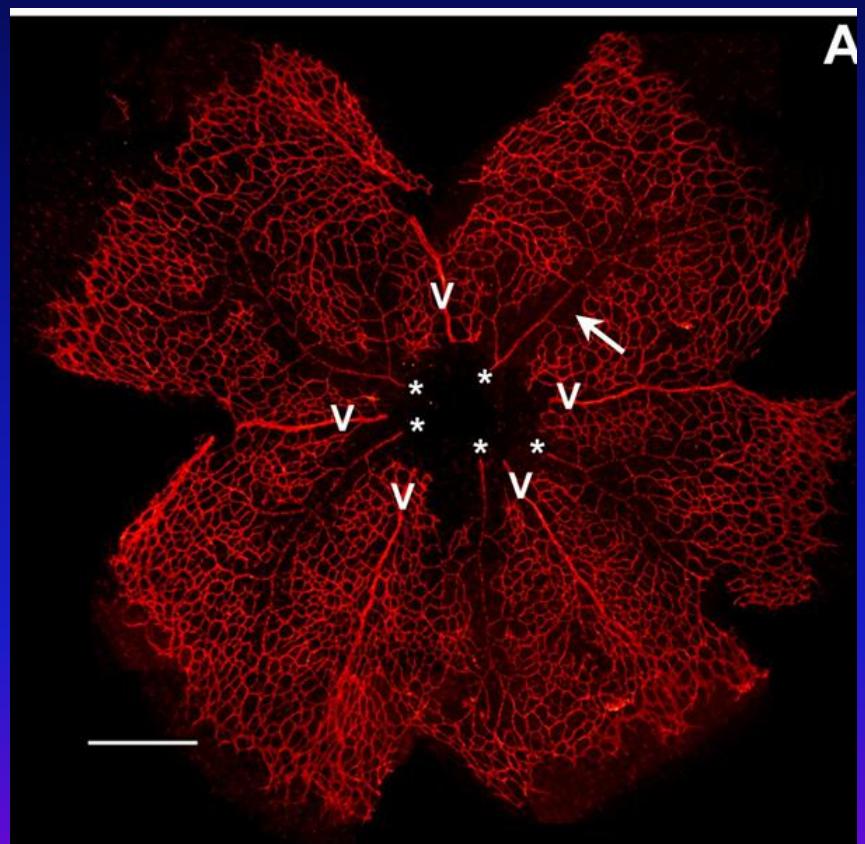


Le lacis capillaire=cellules endothéliales,
s'immiscant à travers le mésoderme+sang



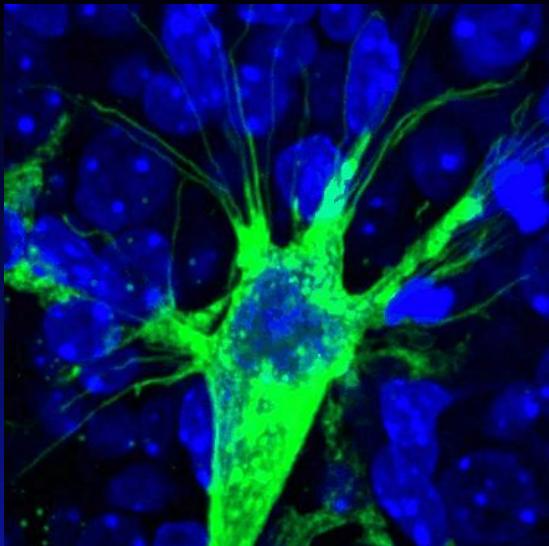


Delta-like ligand 4 (Dll4) is induced by VEGF as a negative regulator of angiogenic sprouting, PNAS 2007.

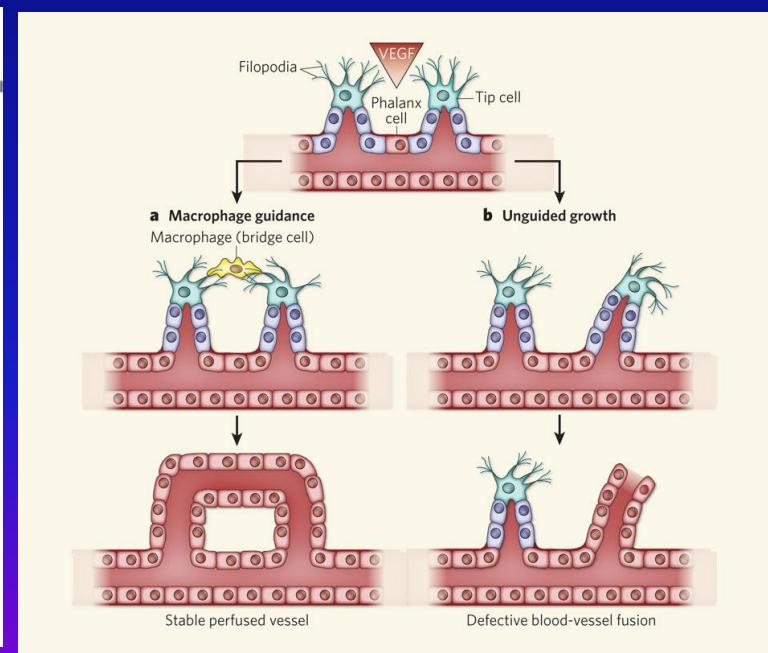
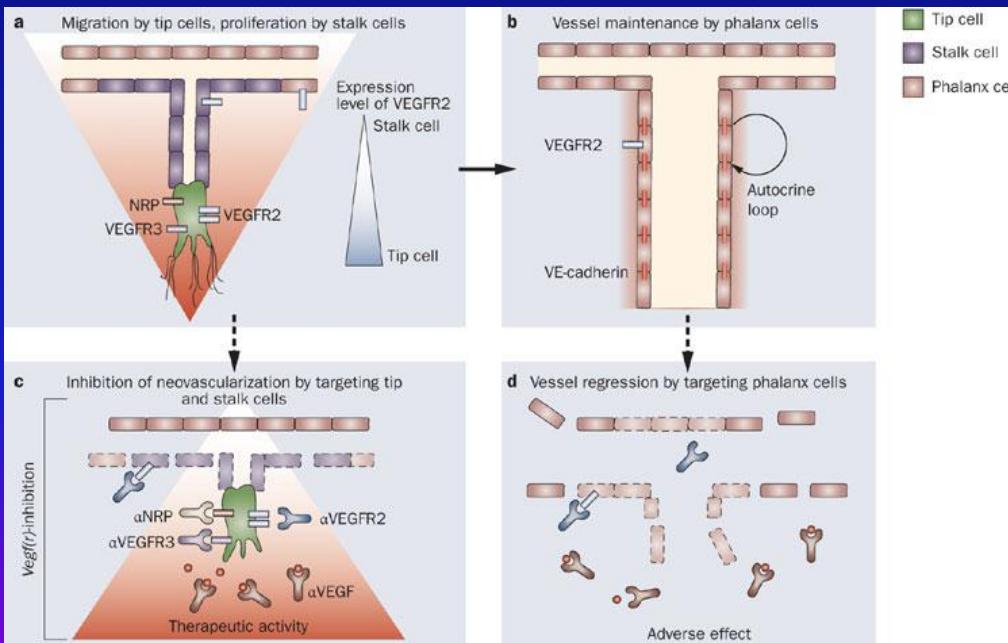


Angiogenèse=plutôt réseau

Photo F. Le Noble



Bentley et al. PLOS 2009



Carmeliet et al. Nature Reviews 2009

Schmidt and Carmeliet Nature 2000

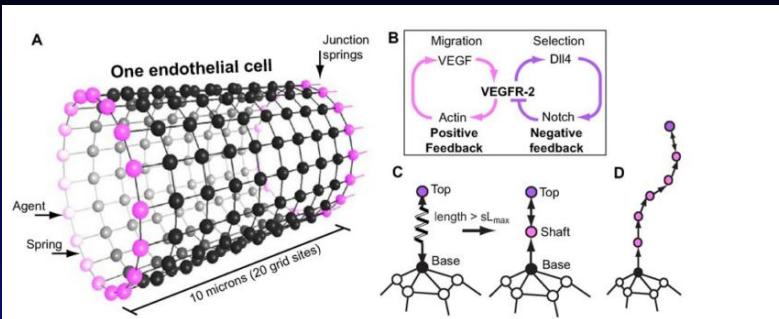


Figure 1. Overview of the spring-agent model. (A) An endothelial cell is represented by a cylindrical, single layer square lattice mesh of agents, connected by springs, the physical properties for which follow Hooke's Law. At either end (adjacent cells not shown) specialised junction springs and agents (pink) connect the cell to its neighbour cells along the vessel. (B) The underlying pathways modelled. VEGF activates VEGFR-2 receptors leading to both upregulation of DII4 ligands and activation of actin polymerisation. Actin-based filopodia create positive feedback by increasing the cells surface area and aiding migration up the VEGF gradient, resulting in increased VEGF exposure. DII4 binds to Notch receptors on neighbouring cells generating negative feedback by down regulating VEGFR-2 receptors. (C) To grow a filopodia a new agent and spring are created, see text for more details. When a filopodia spring exceeds the threshold length (sL_{max}) a new node is inserted half way along the spring. It is given state 'shaft' and a focal adhesion. The original spring/s are deleted and new ones are created to reconnect the agents. Upon insertion of new nodes a spring connecting the top node back to the next node is also created. This is needed if the filopodia top node begins to retract. (D) As the filopodia extends shaft adhesions are created at regular intervals.
doi:10.1371/journal.pcbi.1000549.g001

Parameter	Definition	Setting	Reference
X_g, Y_g, Z_g	lattice width, length, depth	$l_v, 80, 15 \mu\text{m}$	model specific
w_c	width of EC agents	$10 \mu\text{m}$	[35]
l_v	vessel length	$w_c * cells$	simulation specific
r_v	radius of vessel	$6 \mu\text{m}$	[35]
g	gap between vessel and lattice boundary	$2 \mu\text{m}$	model specific
V_{max}	max VEGFR-2 receptors	31740	calculated from [61]
V_{min}	min VEGFR-2 receptors	690	estimated
N	Notch receptors	10,000	estimated
D_{max}	max DII4	10,000	estimated from [27]
D_{min}	min DII4 ligands	0	estimated
f_{max}	max time before memAgent collapses filopodia	10 timesteps	estimated from [62]
V_{sink}	proportion of VEGF left by VEGFR-1	0.11	estimated
t_{ext}	Actin tokens required for filopodia extension	3	estimated
δ	DII4 expression change due to VEGFR-2	2	evaluated in [31]
σ	VEGFR-2 expression change due to Notch	15	evaluated in [31]
ρ	significance range for pattern stability	$V_{max}/6.6$	model specific
C	strength of VEGFR-2 actin activation signal	2	evaluated in [31]
k_n	Mesh spring constant	0.05	optimised
k_j	Junction spring constant	0.4	optimised
k_f	Filopodia advancing spring constant	0.7	optimised
k_r	Filopodia retraction spring constant	0.95	optimised
L_n	Mesh ideal spring length	1.0	optimised
L_j	Junction ideal spring length	0.5	optimised
L_f	filopodia ideal spring length	0.1	optimised
sL_{max}	filopodia shaft spring length	$2 \mu\text{m}$	[33]
F_{tot}	maximum total length of filopodia on a cell	256 μm	estimated

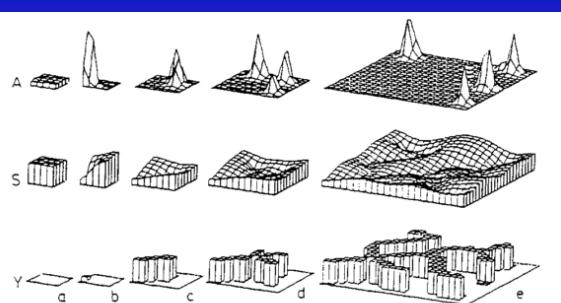
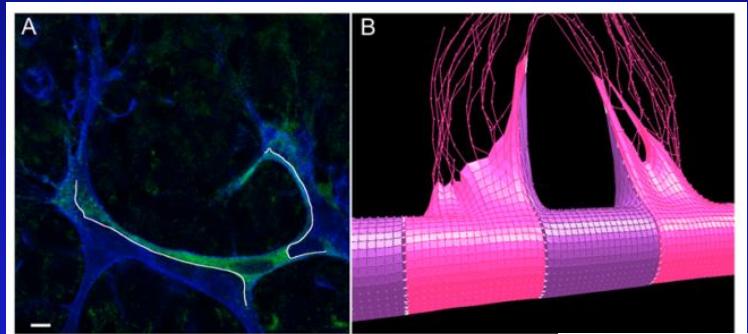


FIG. 1. Branching pattern obtained from a model analogous to Eqs. (1)–(3), reprint from the original work of Meinhardt [Differentiation (Berlin) **6**, 117 (1976), copyright Springer-Verlag] [12].

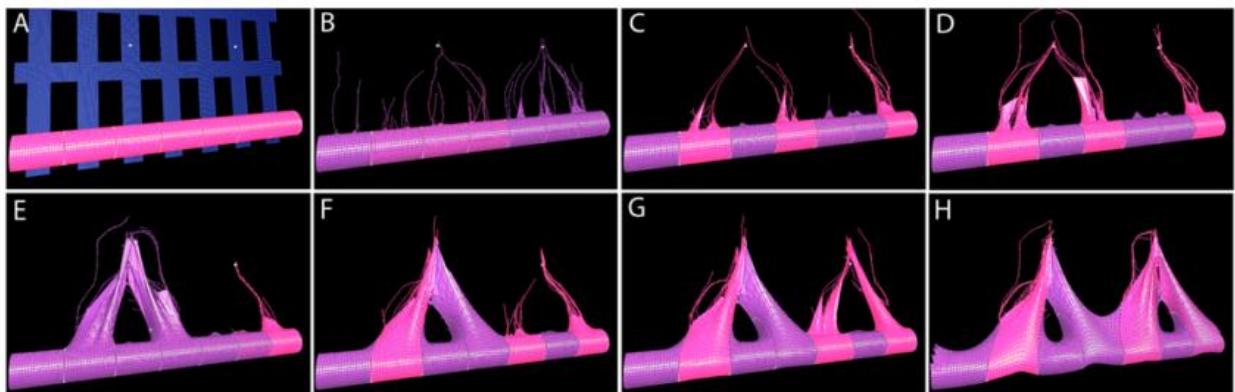
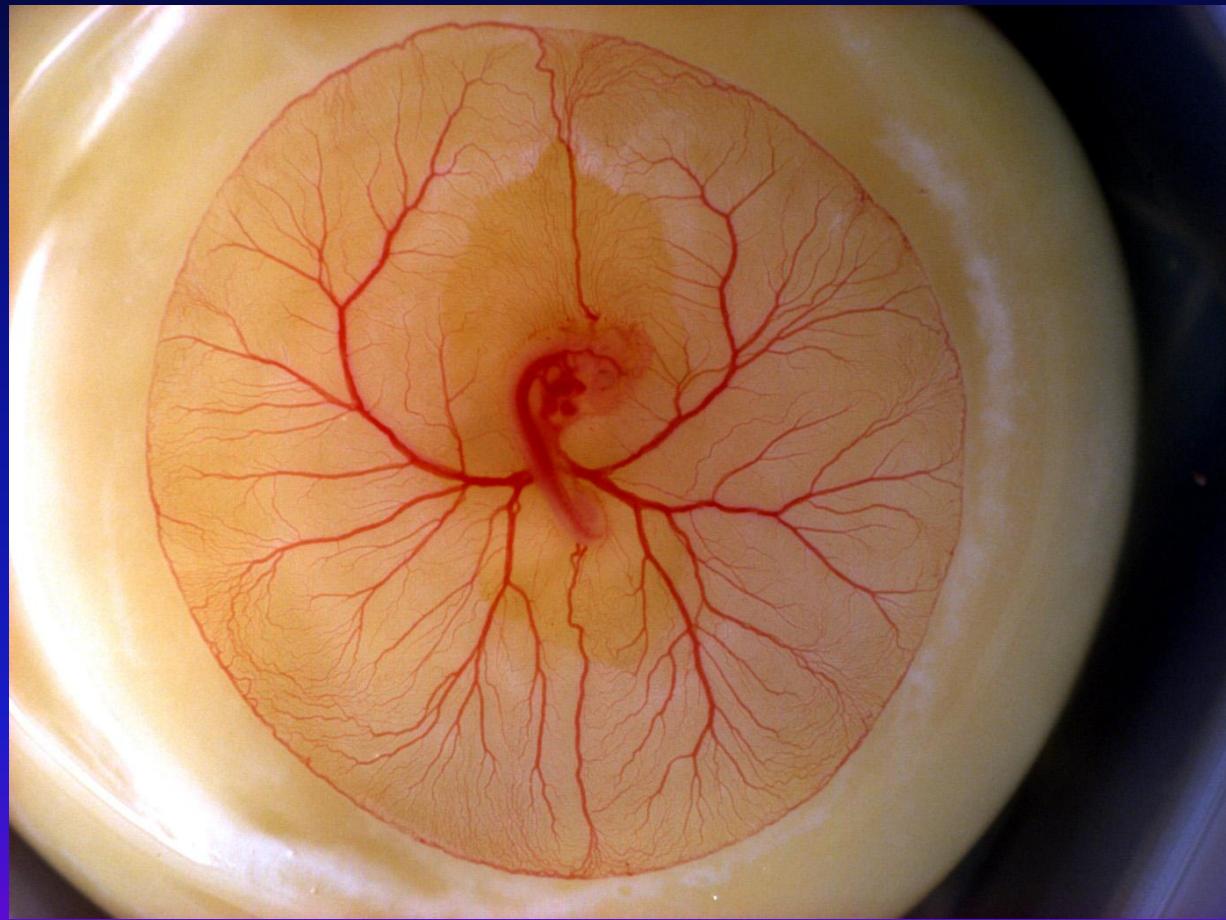
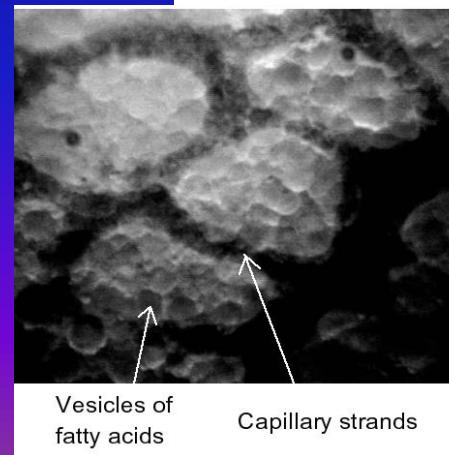
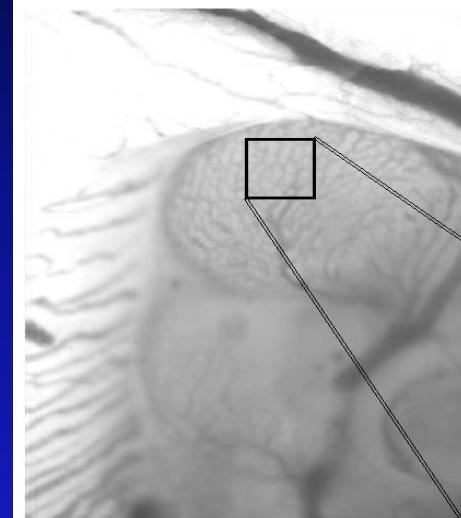
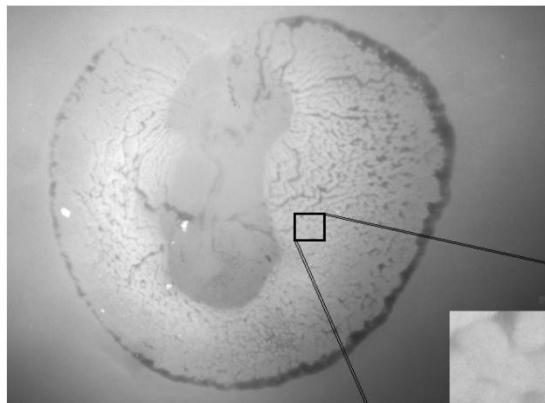
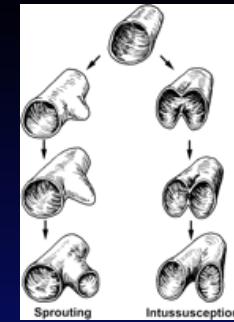


Figure 4. Simulation showing stalk cells flip fate upon anastomosis. Screenshots of a simulation with seven cells on a square astrocyte lattice (blue) with two local VEGF point sources (white dots). Cell colour indicates VEGFR-2 receptor levels: pink = high (tip cells), purple = low (stalk cells). (A)

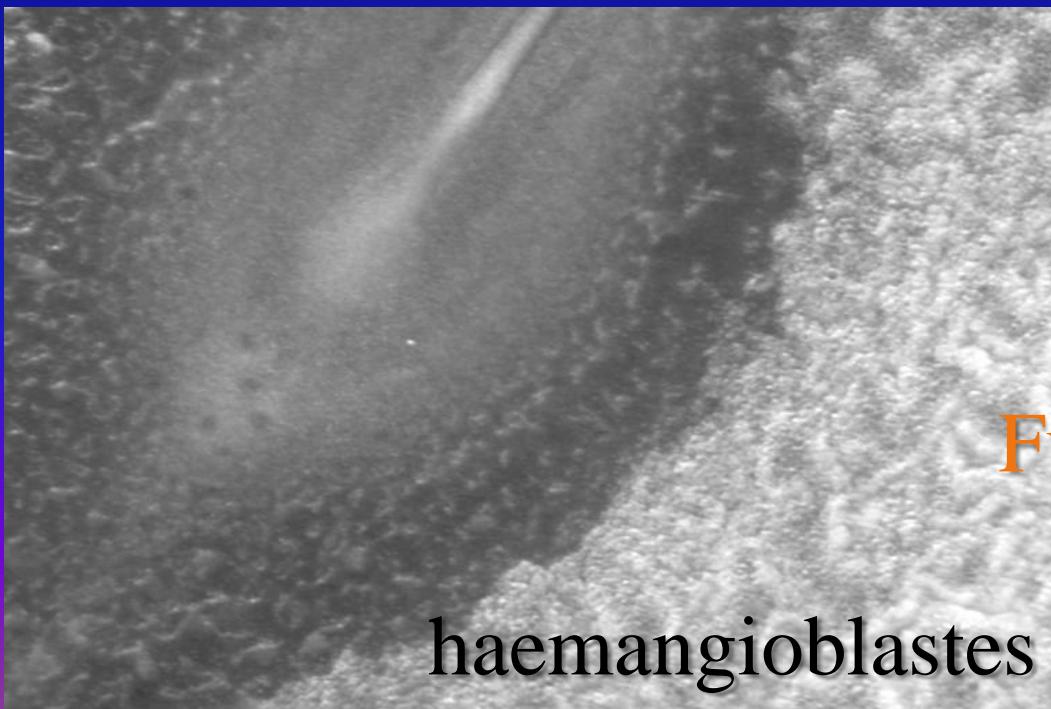
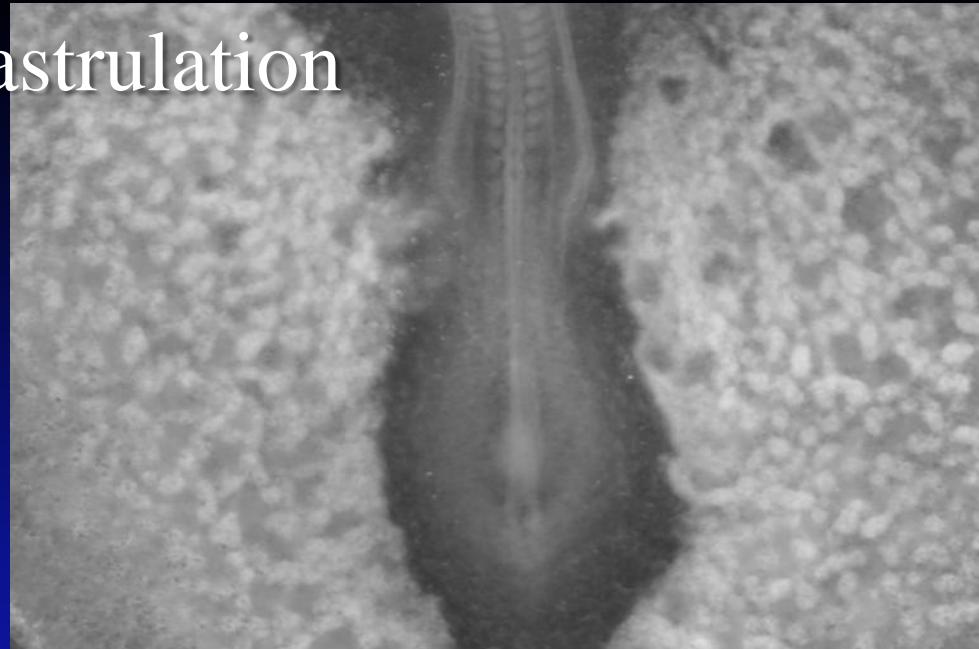
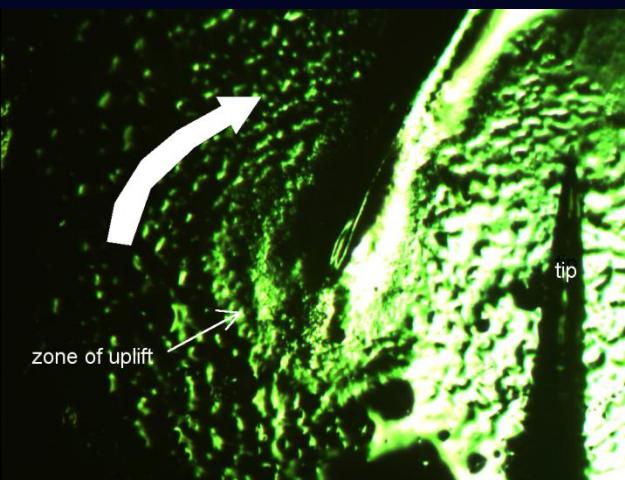


Remodelage=plutôt arbre (photo VF)

Capillaires se forment *in situ* par differentiation cellulaire, ou bien par sprouting, ou bien par intussuception : ils héritent de la gastrulation un ordre spatial (anisotropie, dans le sens de la contrainte)



Mouvements de gastrulation

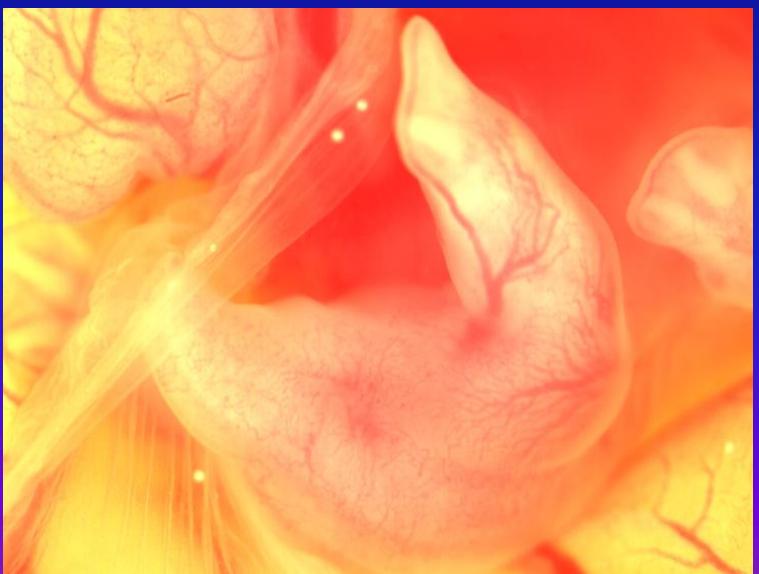


Future patte

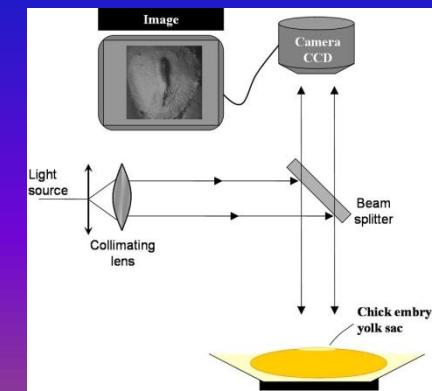
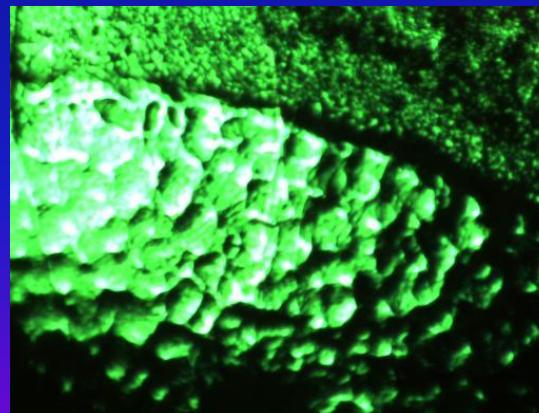
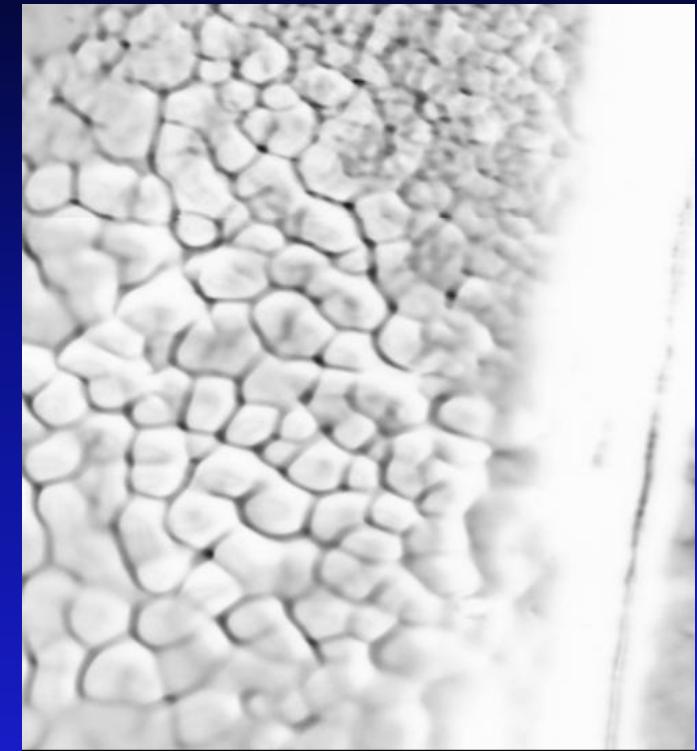
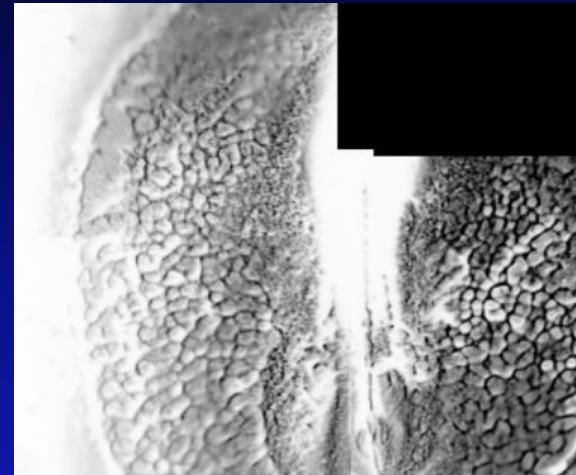
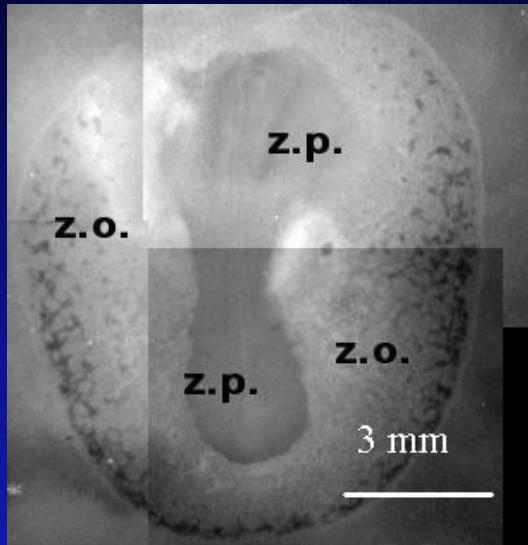
haemangioblastes

capillaires

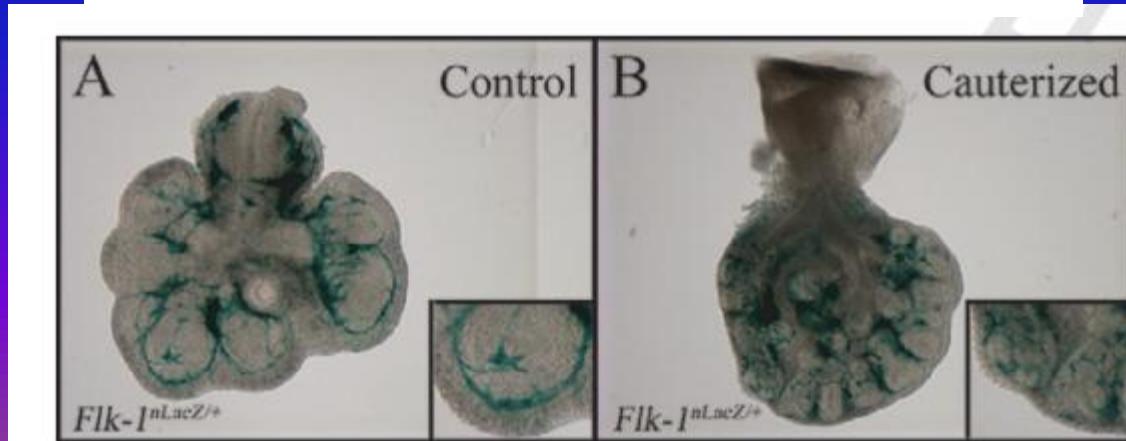
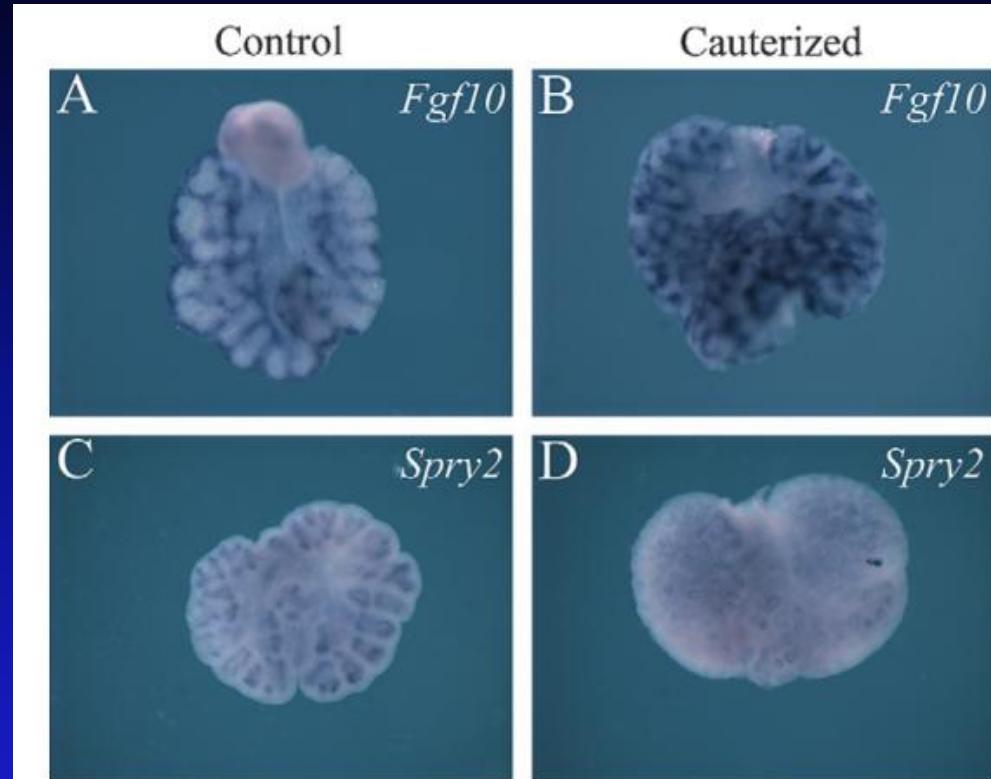




Observation des capillaires par ombroscopie: image de la pression dans le tissu

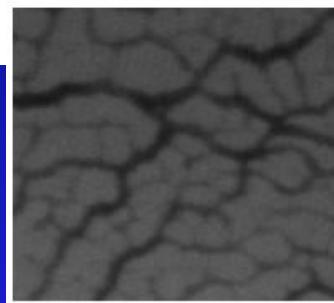
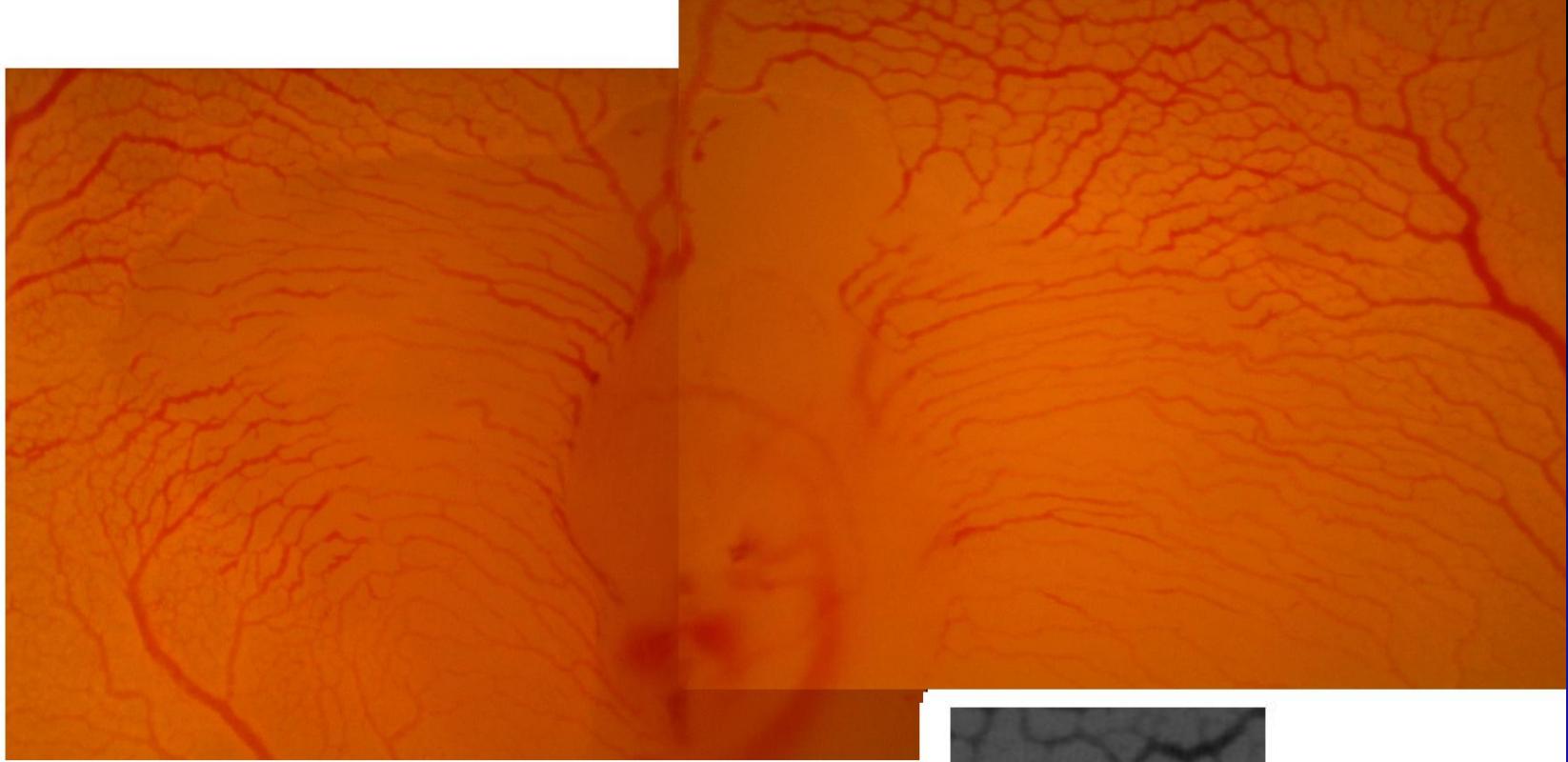


Cas intéressant des poumons : ajustement des expressions à l'origine des capillaires au contraintes développementales

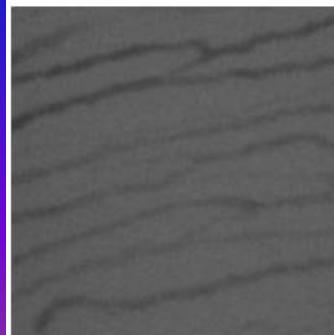


Règle 1: formation d'un lacis ou réseau de capillaires.

- 1.a Différentiation *in situ* des cellules en petits îlots sanguins entourés de cellules endothéliales (Wang et al. . cisaillement).
- 1.b Navigation des « sprouts » un peu comme des vers formant un plat de vermicelles connectées (Gerhardt et al.)
- 1.c Séparation par des colonnes ou parois, des vaisseaux (Djonov et al.)
- 1.d Le lacis capillaire hérite une influence des mouvements ayant précédé son établissement et des clusters de cellules contournés, (VF et al.),
- 1.e Origine exacte de la forme « réseau » pas très clair : tout chimique? rôle mécanique du substrat.
- 1.f multiples facteurs biochimiques : O₂, VEGF etc.



Zona Opaca

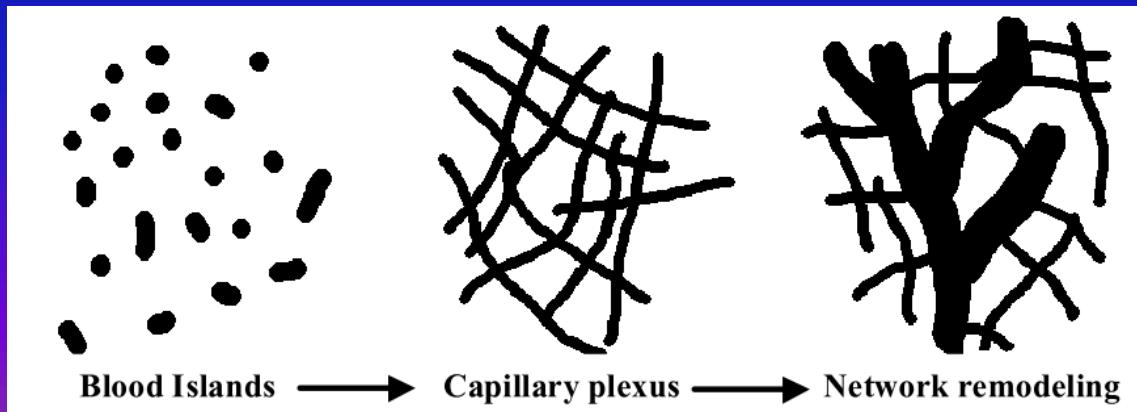


Zona Pellucida

Morphogenèse des systèmes vasculaires des mammifères.

Partie II. Règles générales de construction de vasculatures auto-adaptables

La croissance (élargissement) des tuyaux a lieu sous l'effet du cisaillement , « dans le sens de la force de l'écoulement » : processus proche de la formation des rigoles dans le sable, Formellement identique à la croissance dendritique (claquage diélectrique, dendrites ,etc.)

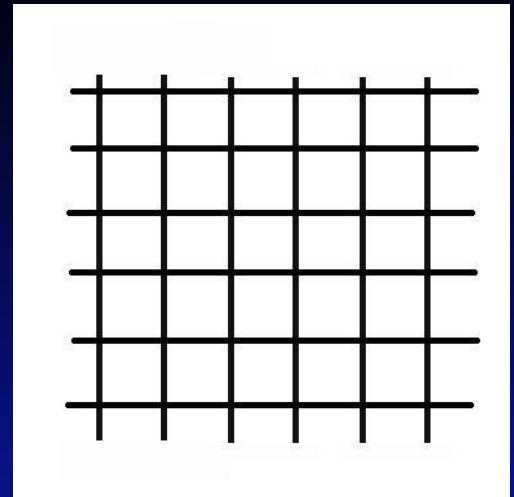
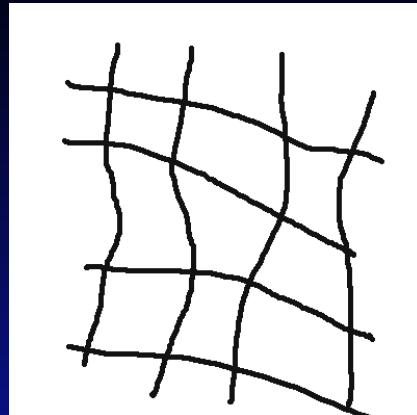
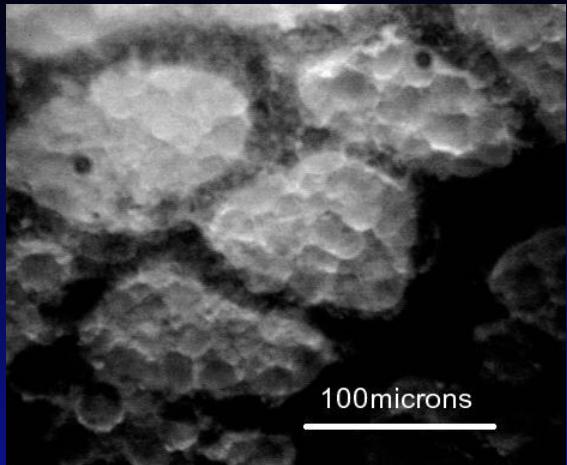


Physique de ce type de phénomène = auto-organisation fractale d'un phénomène de croissance.

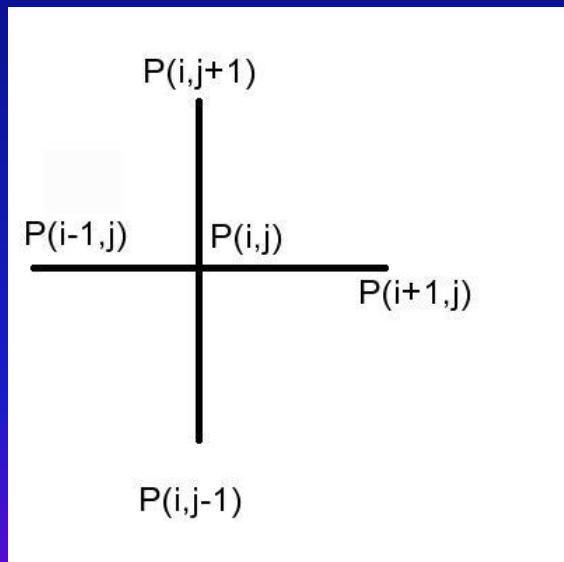
- 1-Etat initial : des petits tuyaux, un point d'entrée, un point de sortie
- 2-Résoudre l'écoulement partout
- 3-Calculer où il y a beaucoup de cisaillement
- 4-Elargir le tuyau là où il y a beaucoup de cisaillement
- 5-Retourner en 2



Réseau réel : si le réseau a une forme en tenir compte.



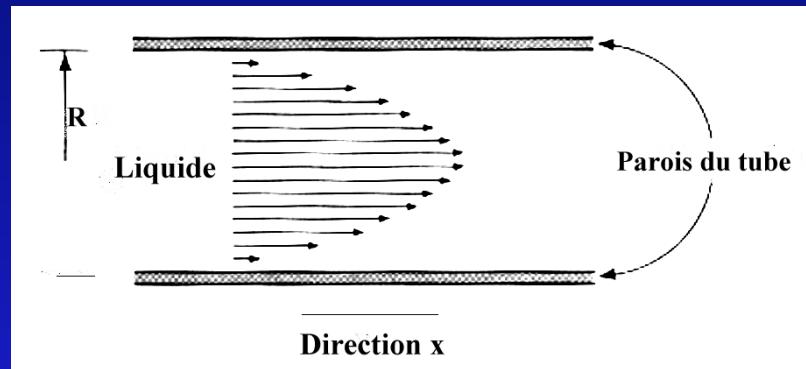
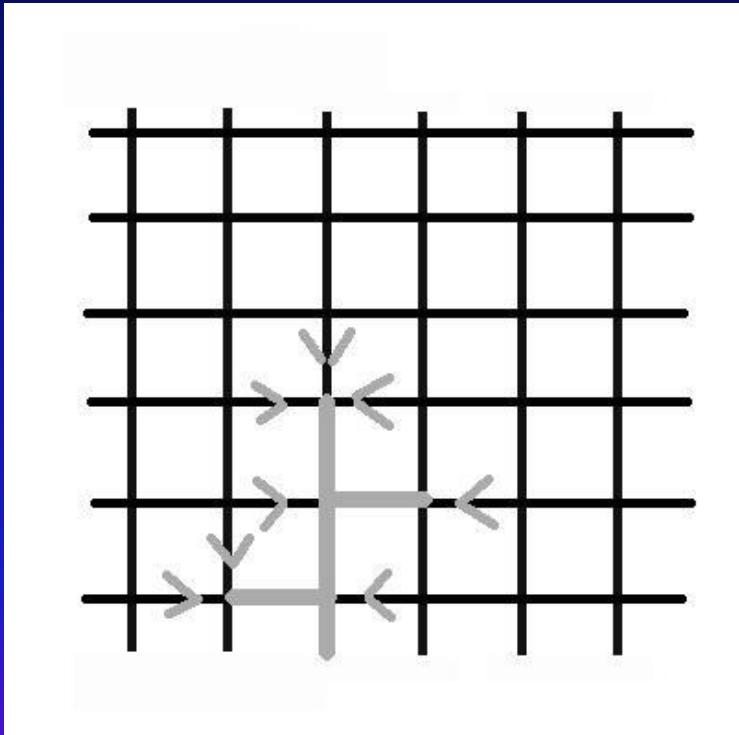
Réseau idéalisé



V vitesse de formation des tuyaux proportionnelle à
-gradP dans le liquide;
incompressibilité
Impliquent $\Delta P=0$ mais sur réseau :
Conservation du courant aux nœuds
($\text{div}(V)=0$ est équivalent à $\Delta P=0$) .

Soit $P(i,j)$ une grille de pressions aux nœuds d'un réseau. Dans les brins, les écoulements sont de type Poiseuille donc de type
 $-\text{grad}(P) \sim P_i - P_{i+1}$

Croissance de l'arbre= remplacement des brins fins par des vaisseaux, là où $\text{grad}P$ est trop fort. Dans les vaisseaux, le rayon est large, la pression est uniforme (ça varie comme la puissance quatrième du rayon)



$$Q = \int v dS = \pi \frac{R^4}{8\eta} \text{grad } P$$

$$t = -h \frac{\partial v}{\partial y} = 2 h / R V_{\max}$$

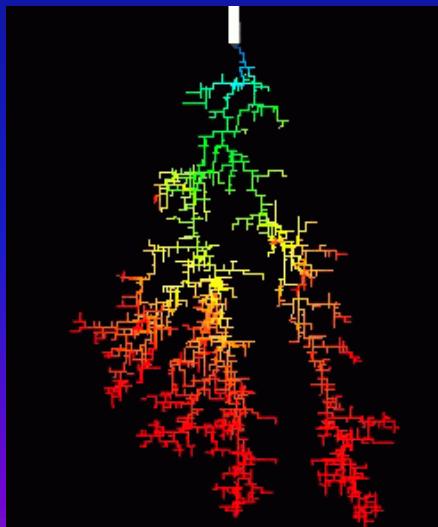
Champ Laplacien possède toute sortes de propriétés remarquables

Effet de pointe : champ aux pointes très grand

Effet d'écrantage : décroissance exponentielle dans les fjords (il faut pousser tout le liquide devant, ça frotte)

Inversement : effet de pointe : au bout y'a moins d'effort à fournir : le champ de vitesse est plus grand

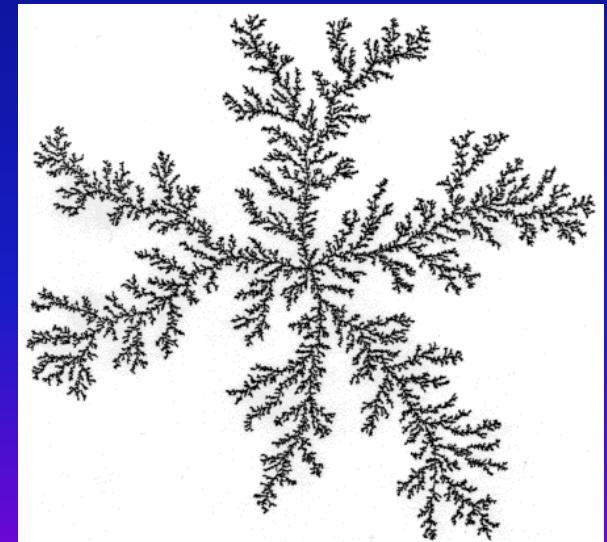
En géométrie radiale, on fait toujours de l'ordre de 5 branches

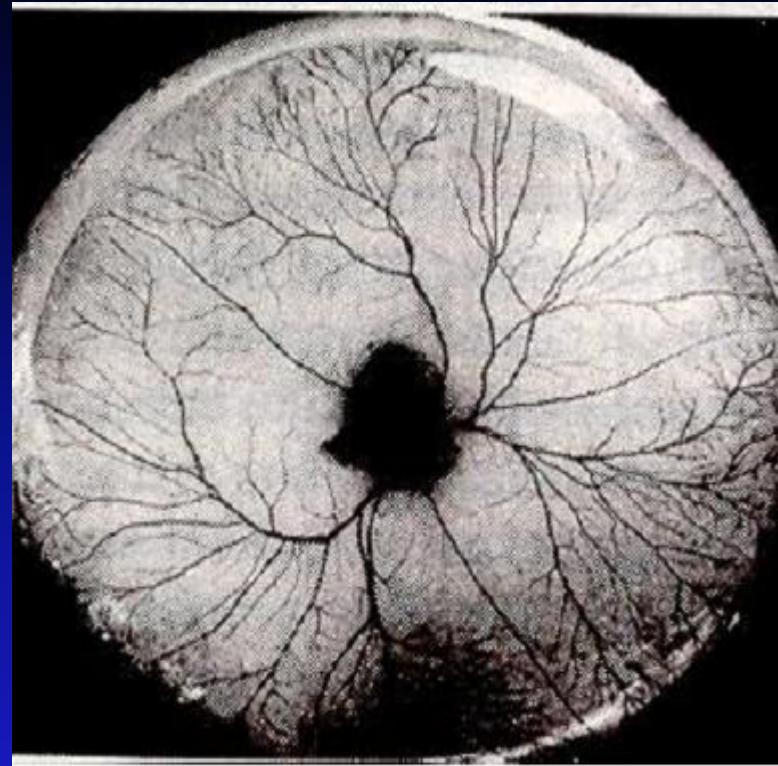


Important en électricité
(électrostatique, claquage diélectrique)

Attention, tout n'est pas Laplacien : à 3D écoulement pas Laplacien

Claquage diélectrique en général $v \sim (\text{grad}P)^{\frac{1}{2}}$





Simulation la plus simple dans la configuration « sac vitellin »

NB : simulation de type Monte Carlo, P est construite avec du mouvement brownien (marcheurs aléatoires)

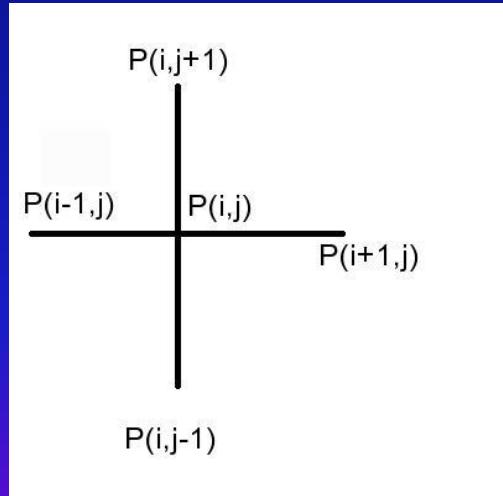
Simulation de type Monte Carlo :

on remplace le calcul effectif des champs de pression
par des marcheurs aléatoires

ça vient de l'analogie mathématique entre champ de pression et mouvement brownien

Si $\Delta P = \partial^2 P / \partial x^2 + \partial^2 P / \partial y^2 = 0$, alors $P(i,j) = 1/4(P(i+1,j) + P(i-1,j) + P(i,j+1) + P(i,j-1))$

En effet : $P(a_i+a, a_j) = P(a_i, a_j) + a \partial P / \partial x(a_i, a_j) + a^2 / 2 \partial^2 P / \partial x^2(a_i, a_j)$



Soit P la probabilité d'aller quelque part entre le pas N et le pas $N+1$

$$P(N+1 \text{ pas}, i, j) = (1/4(P(N \text{ pas}, i+1, j) + P(N \text{ pas}, i-1, j) + P(N \text{ pas}, i, j+1) + P(N \text{ pas}, i, j-1)))$$

On remplace donc le calcul du champ et la croissance par

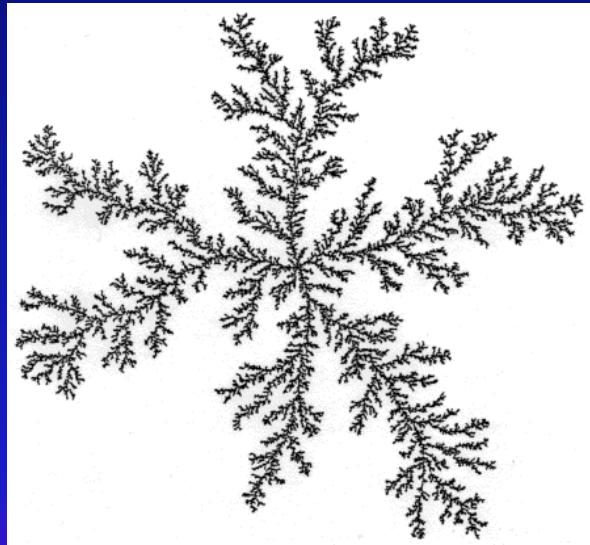
- 1-Etat initial : un réseau, des points sources, un point arrivée
- 2-Lâcher un marcheur aléatoire
- 3-Faire marcher au hasard jusqu'à contact
- 4-Laisser le marcheur au dernier point visité avant contact
- 5-Retourner en 2



Ce type de problèmes, très en vogue en science des matériaux
(années 90)

Modèles dits de croissance dendritique (de *dendron arbre*)
Pas mal du point de vue évolutif

Modèles « discrets »



DLA Witten and Sander



Claquage diélectrique
(dielectric breakdown)

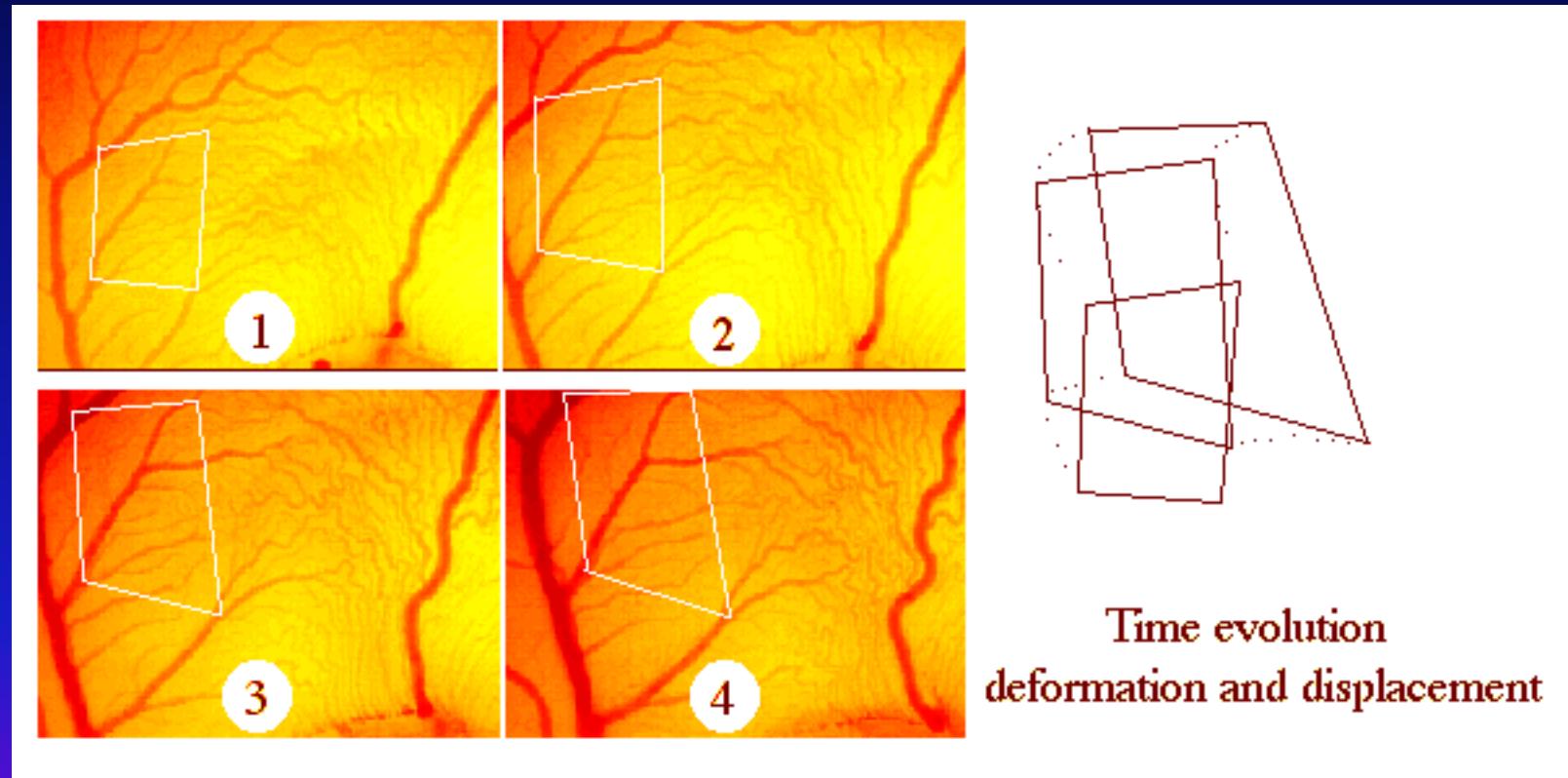


Croissance électrochimique

Règle 2 : croissance dans le sens de l'écoulement

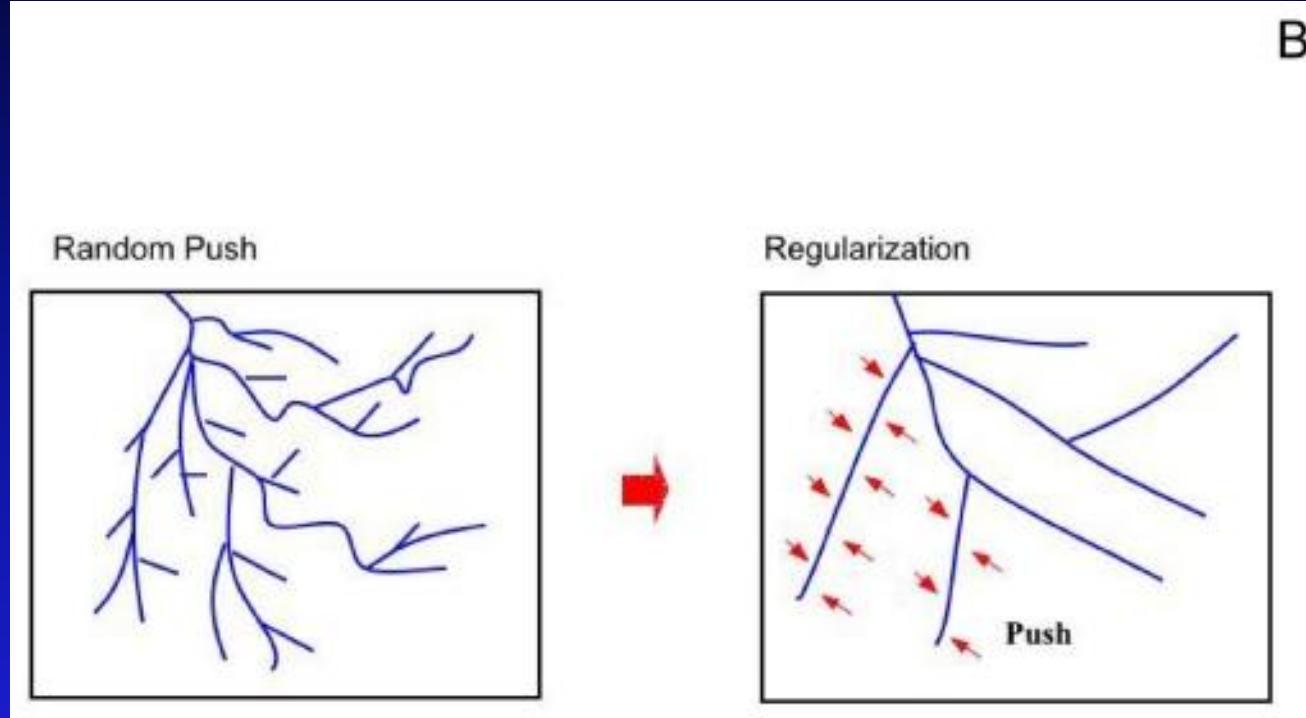
2. a Une croissance dans la direction de fort cisaillement
- 2.b Tous les gros vaisseaux ont été un jour des petits vaisseaux
- 3.c Les artères croissent vers l'aval, les veines vers l'amont.

On observe cependant également que ça se dilate au cours du temps : les vaisseaux et le tissu se poussent les uns les autres constamment



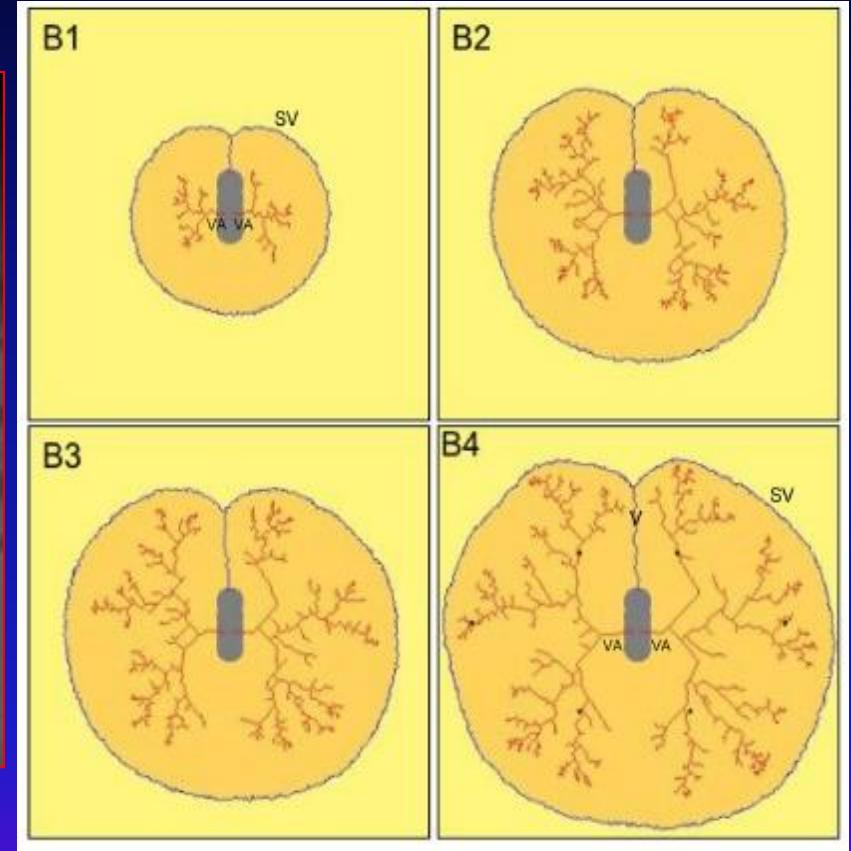
La dilatation du tissu écarte et régularise les vaisseaux, mais ça peut venir aussi de l'intérieur (c'est lié, en fait)

L'effet de poussée tend à régulariser les vaisseaux.
(attention : il peut y avoir d'autres effets, type méandre)

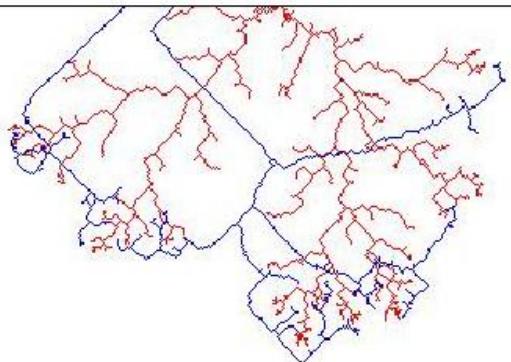


Règle N°3 pour chaque événement de croissance il y a n événements de poussée.

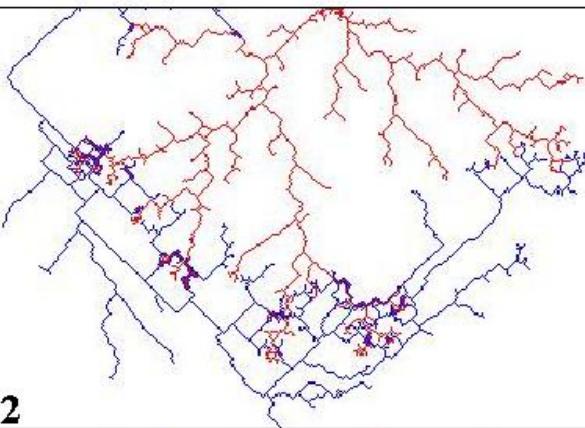
Ça permet de modéliser assez bien la morphogenèse : on fait croître avec de la croissance dendritique, on dilate le tissu (Thèse Thi-Hanh Nguyen), le tout avec des marcheurs aléatoires



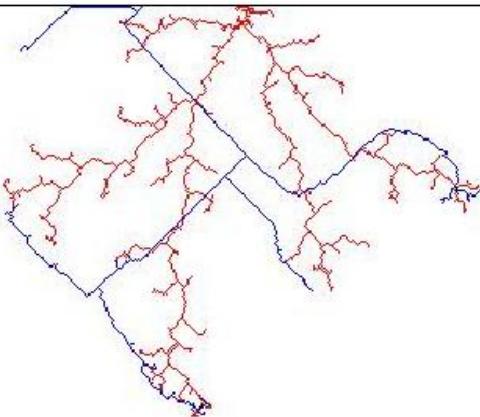
Les marcheurs de déplacement exercent une pression de dilatation :
les brins se comportent comme des parois de mousses;
l'arbre comme un DLA régularisé par la tension de ligne



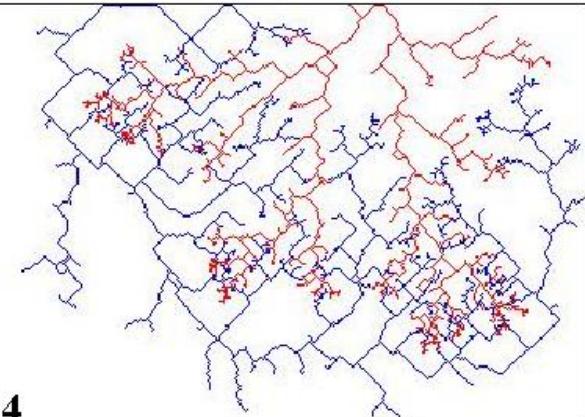
1



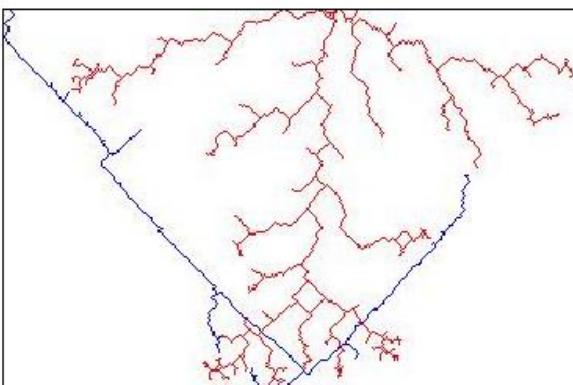
2



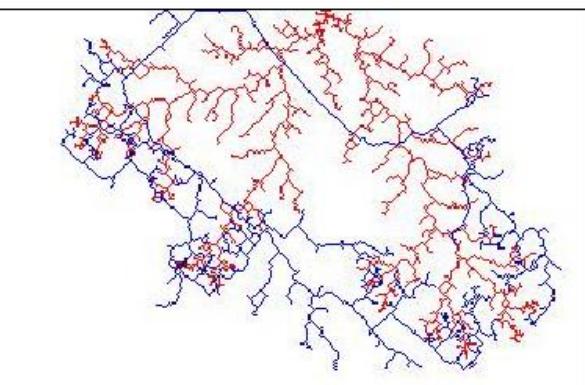
3



4



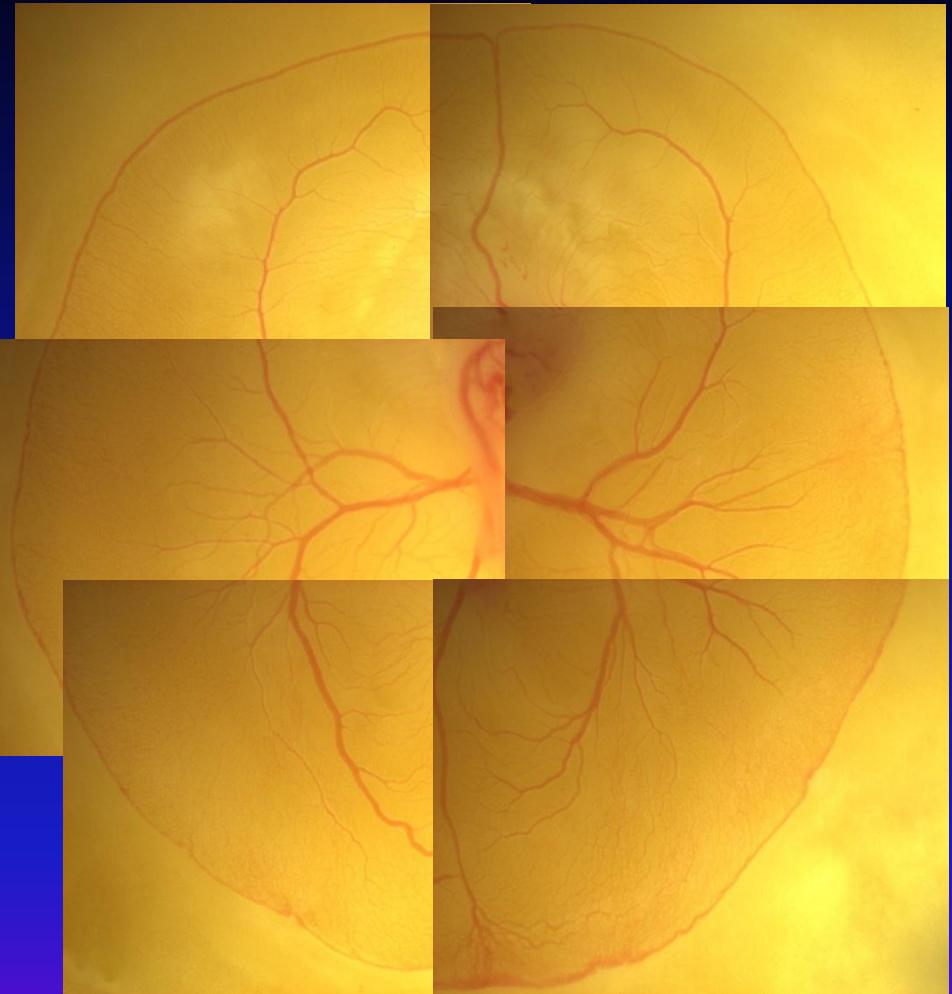
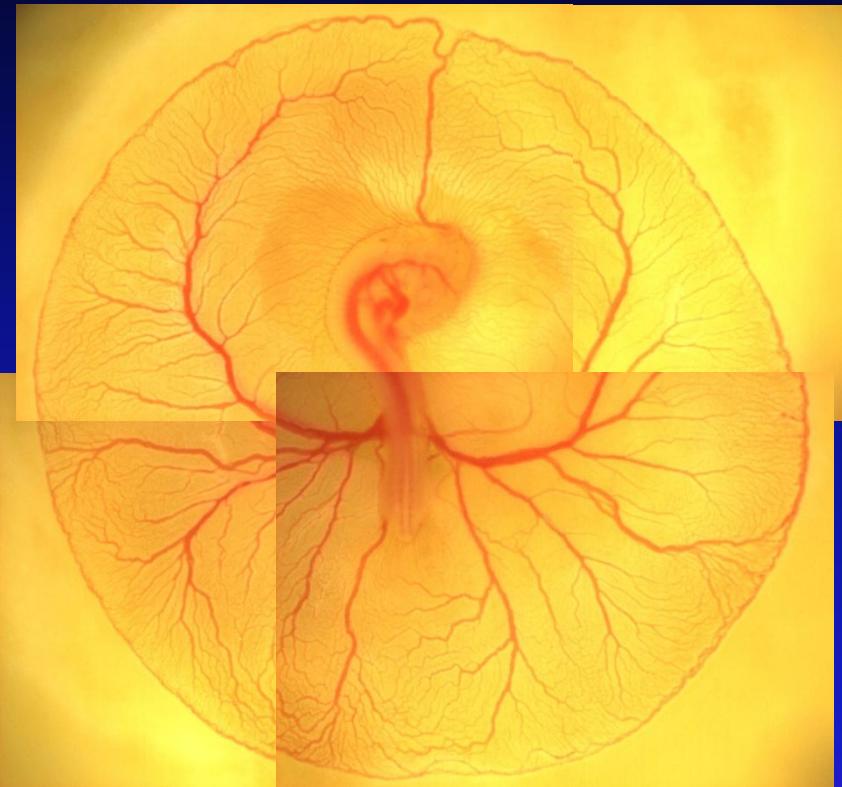
5



6

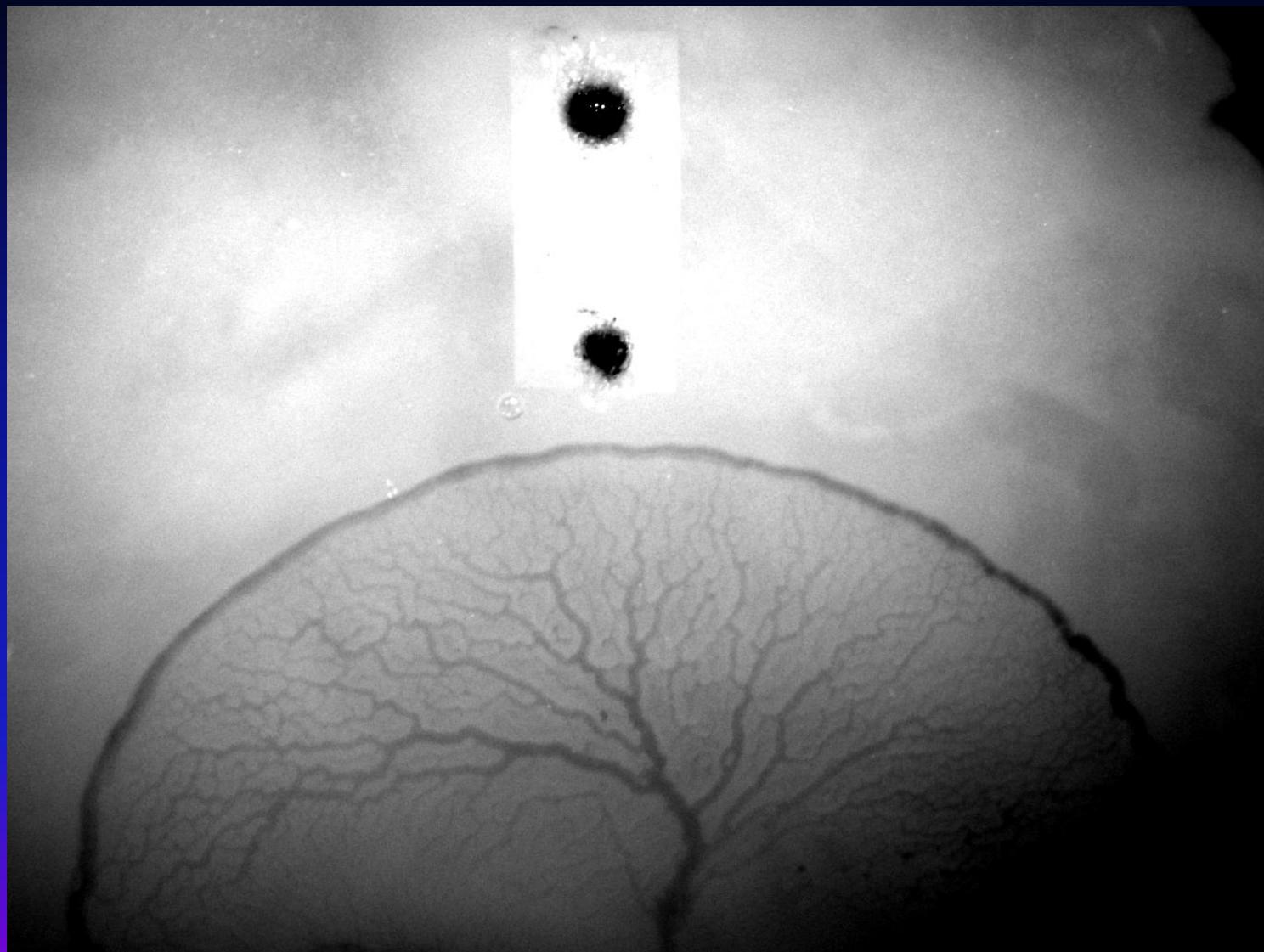
Morphologies
variables
en
fonction des
Paramètres :
Événements de croissance
Evénements de dilatation
Evénements de déconnexion

Embryon normal
(ici en dessous)

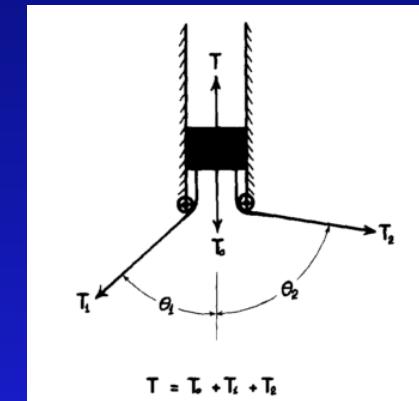
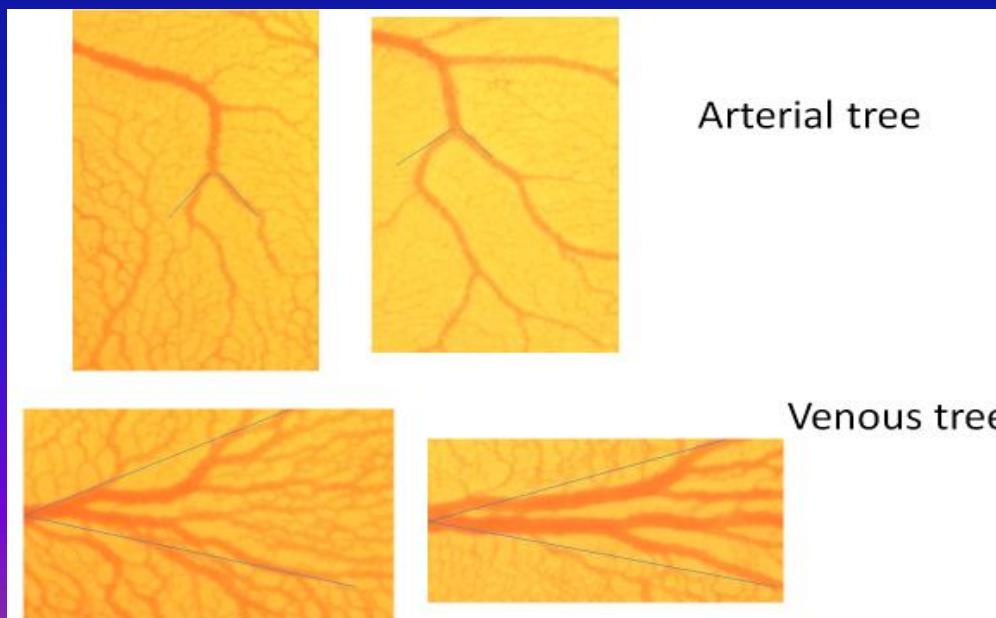
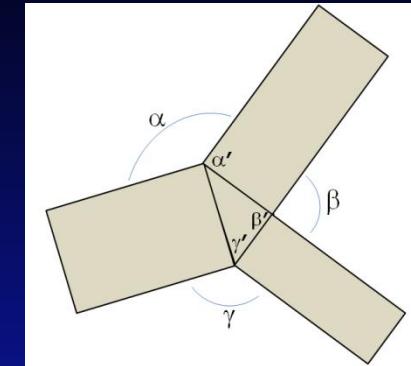
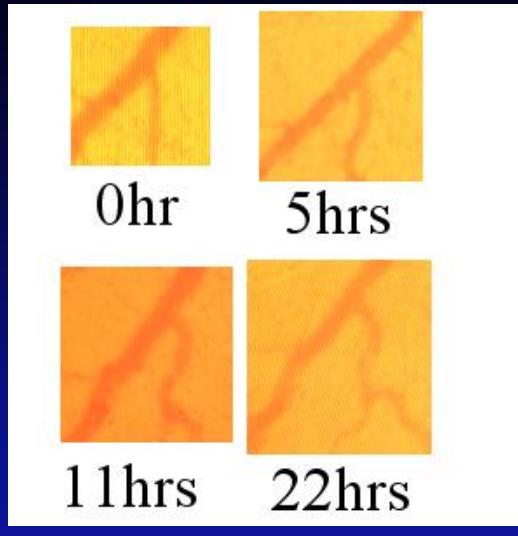
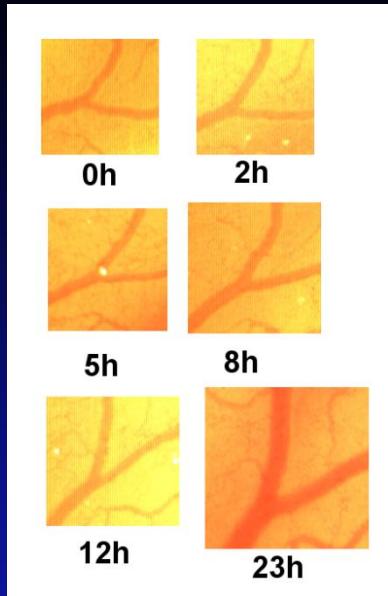


Rôle important de la déformation
visco-élastique du tissu

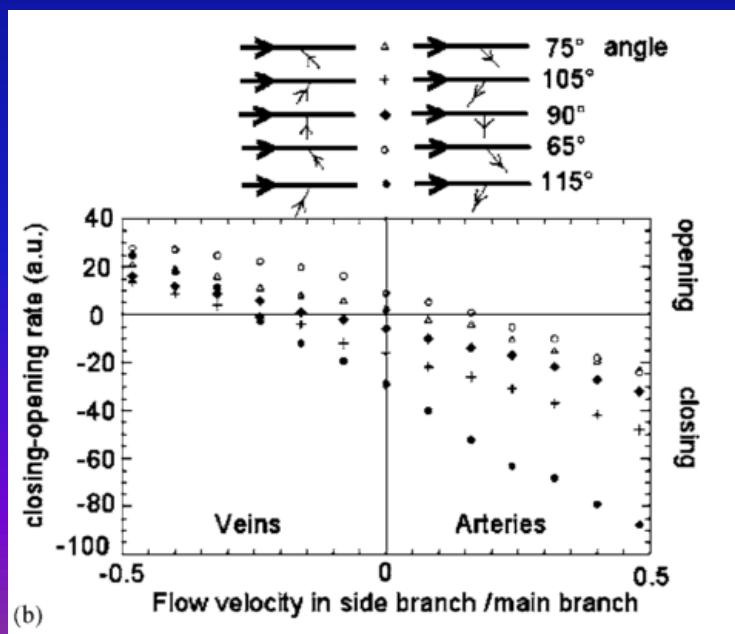
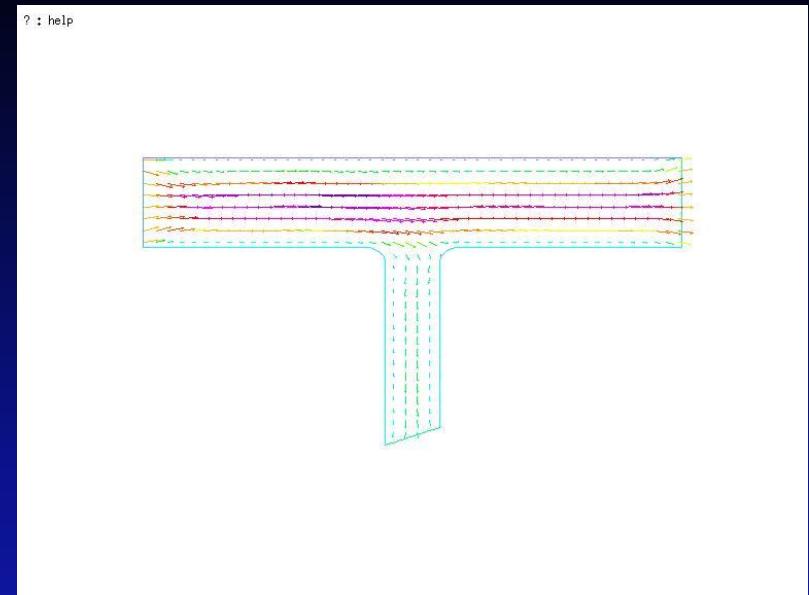
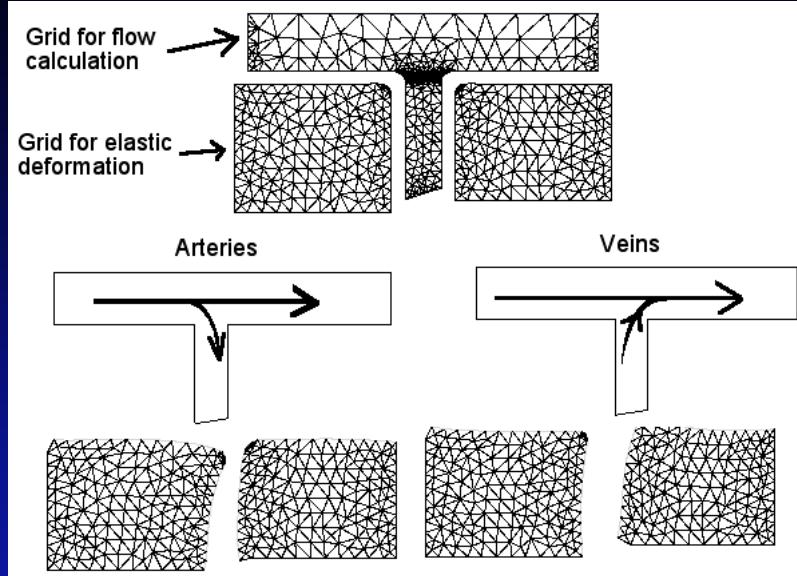
Embryon tendu (ici au-dessus)



On observe aussi que les angles changent au cours du temps

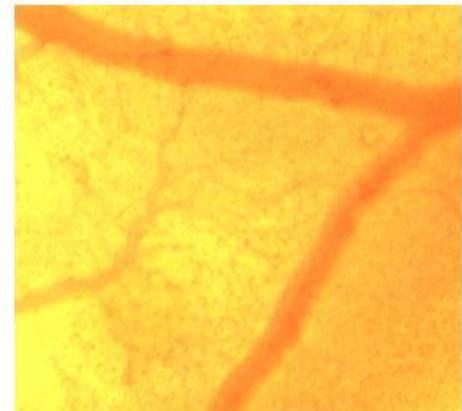
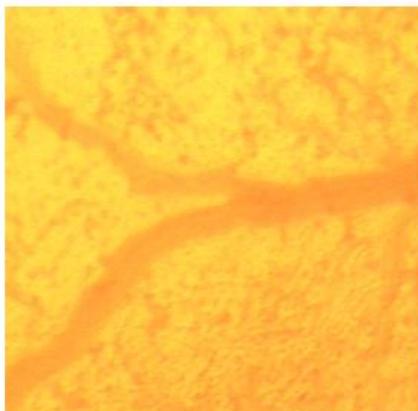
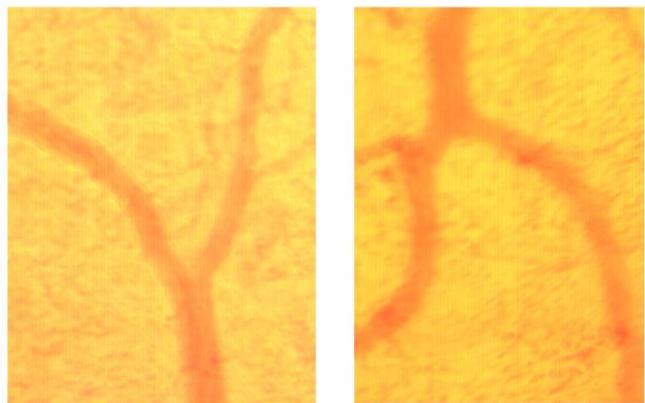
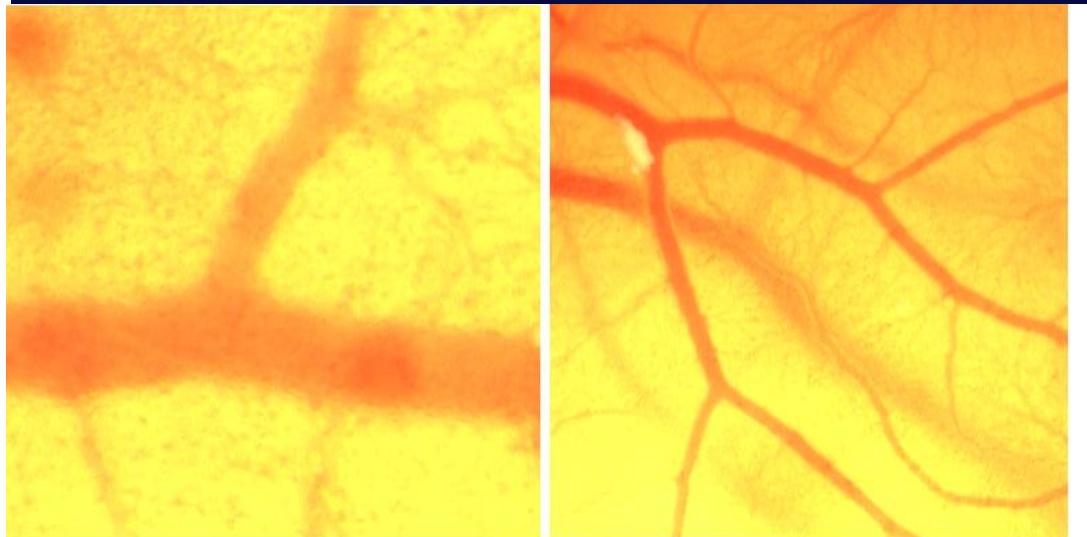
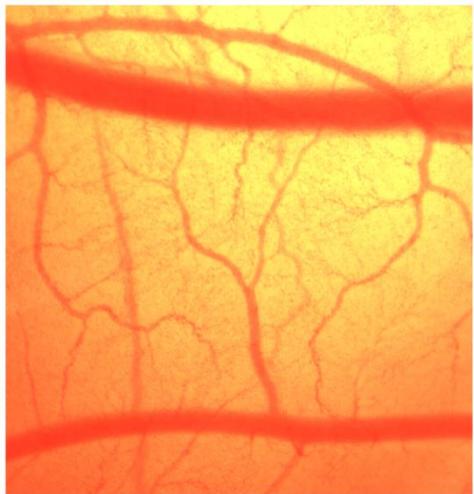


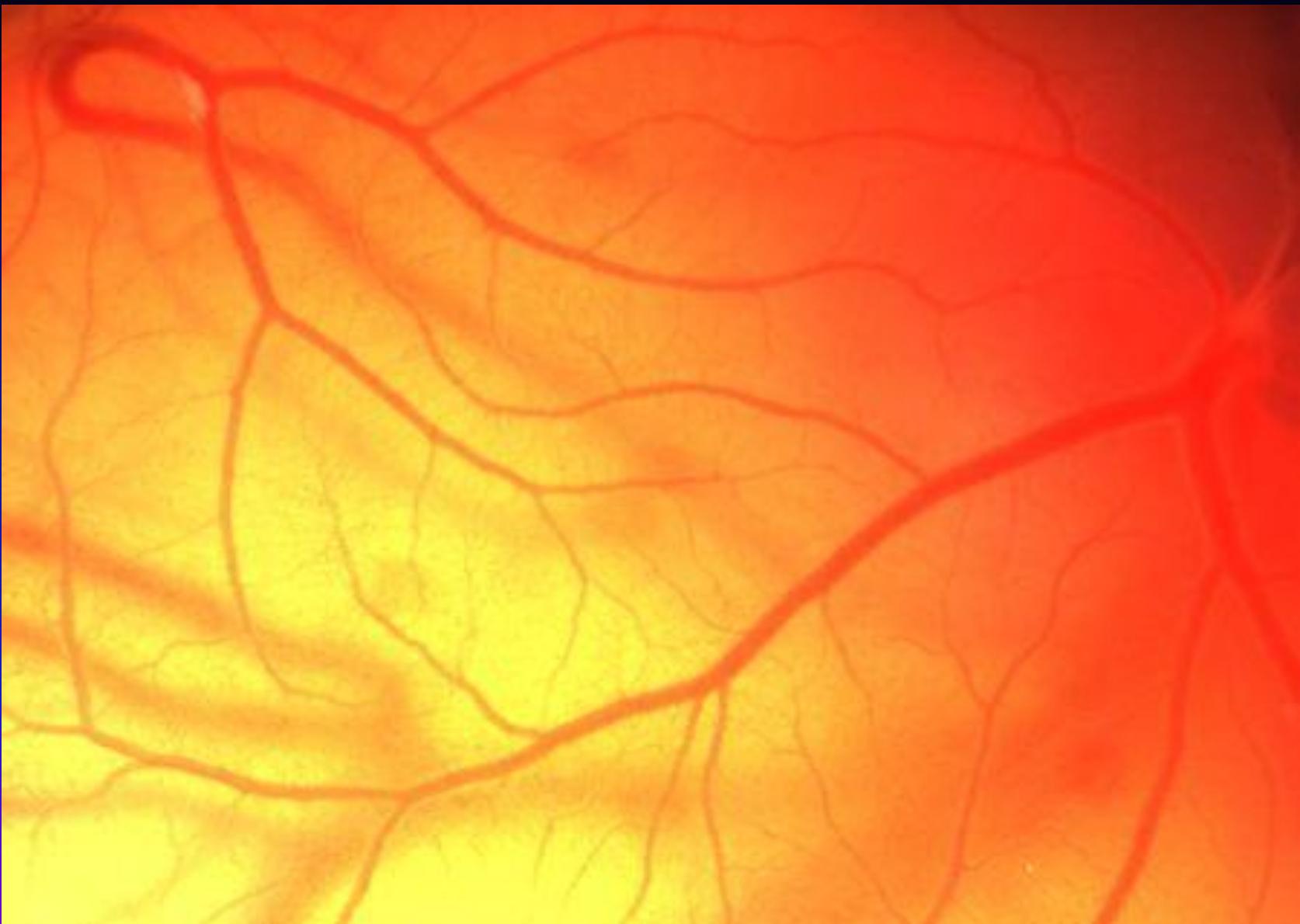
Problème d'interaction fluide-structure : dépend du sens de l'écoulement



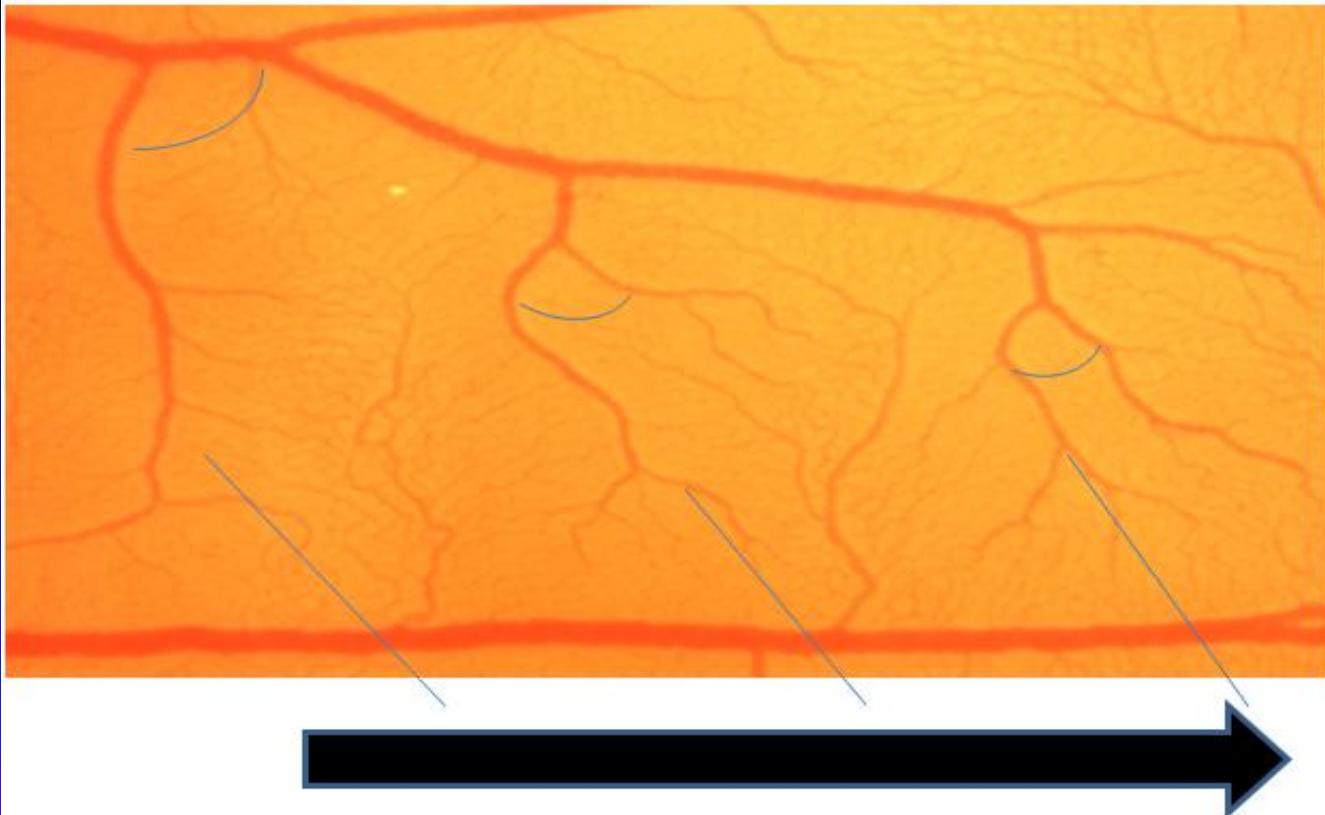
Incidence sur la tendance à s'ouvrir
ou bien se fermer
(résistance de vertex due à l'écoulement)

Biomécanique des branchements





Fanning out of arteries



Global stretch

C'est donc un « gros » problème de plomberie visco-élastique, auto-organisée

Auto-adaptative,

Sans véritable état stationnaire limite
(et donc ça peut se réparer)

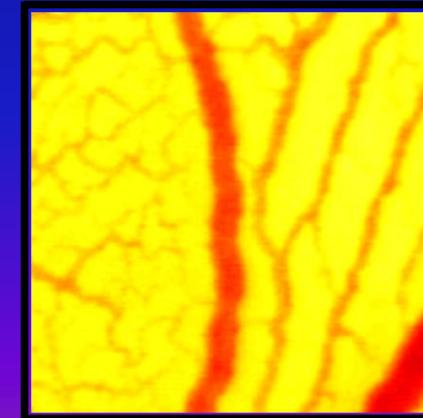
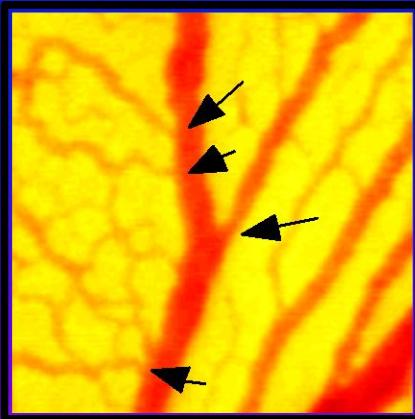
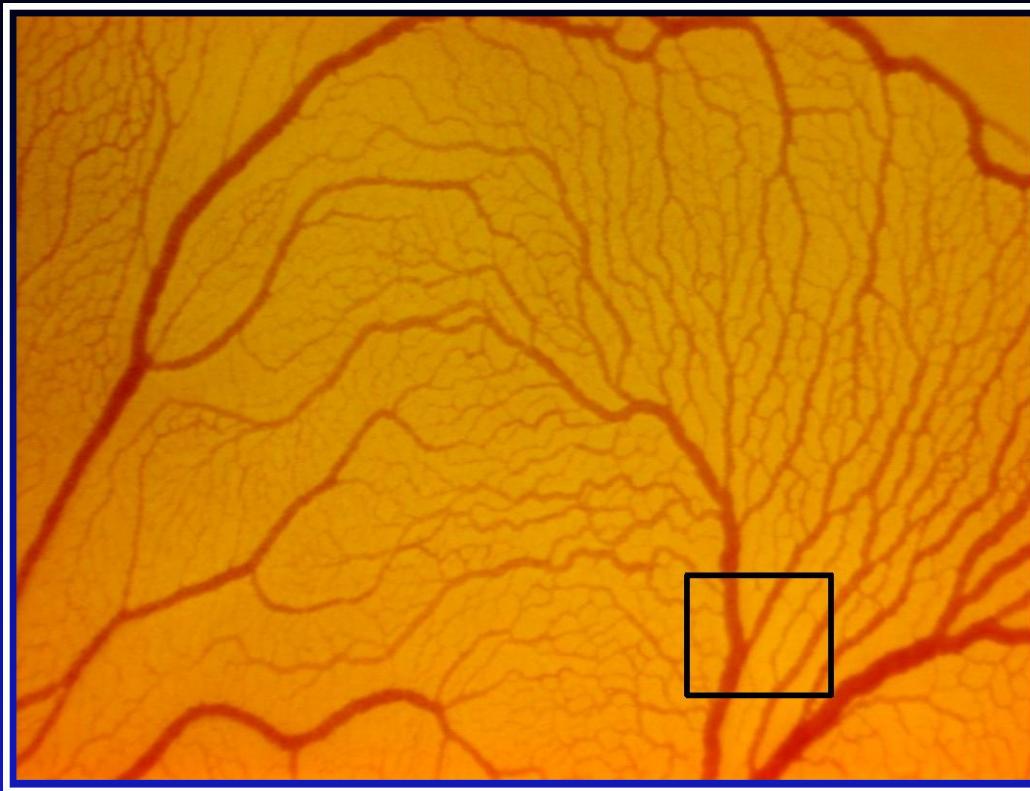
Le problème de tout ça : les artères devraient finalement se jeter directement dans les veines, or ce n'est pas observé (heureusement).

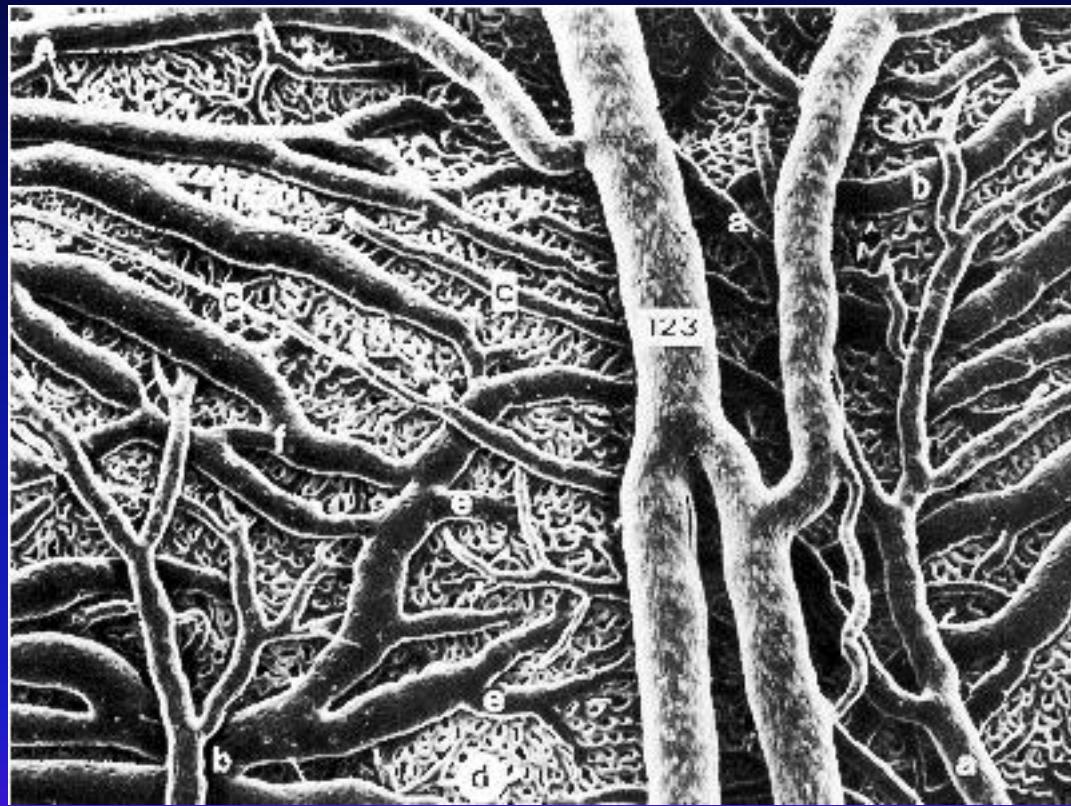
Il n'y'a pas de « shunts » directs.

=> Il y a « une chose » en plus : les capillaires artériels fonctionnent comme des résistances.

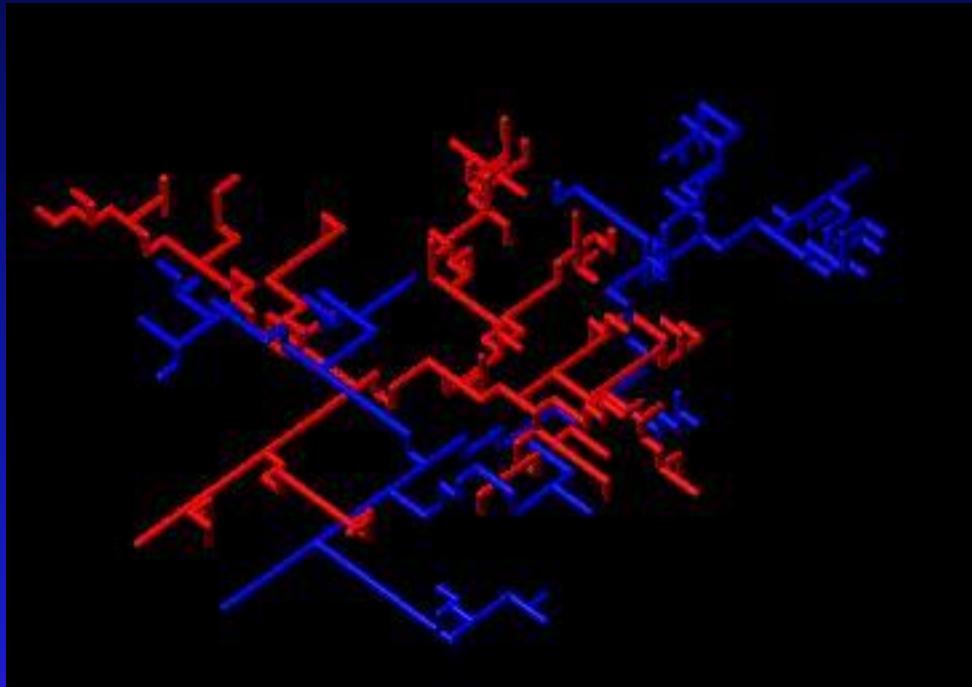
Dit autrement : les capillaires voisins des artères sont étranglés et se déconnectent

Et ça permet aux vaisseaux de se croiser





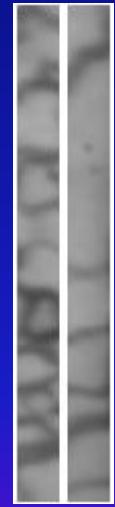
Modélisation à 3D de « rigoles entrelacées »



Artères en rouge, veines en bleu :
Les veines poussent « sans voir » les grosses artères,
car elles sont déconnectées

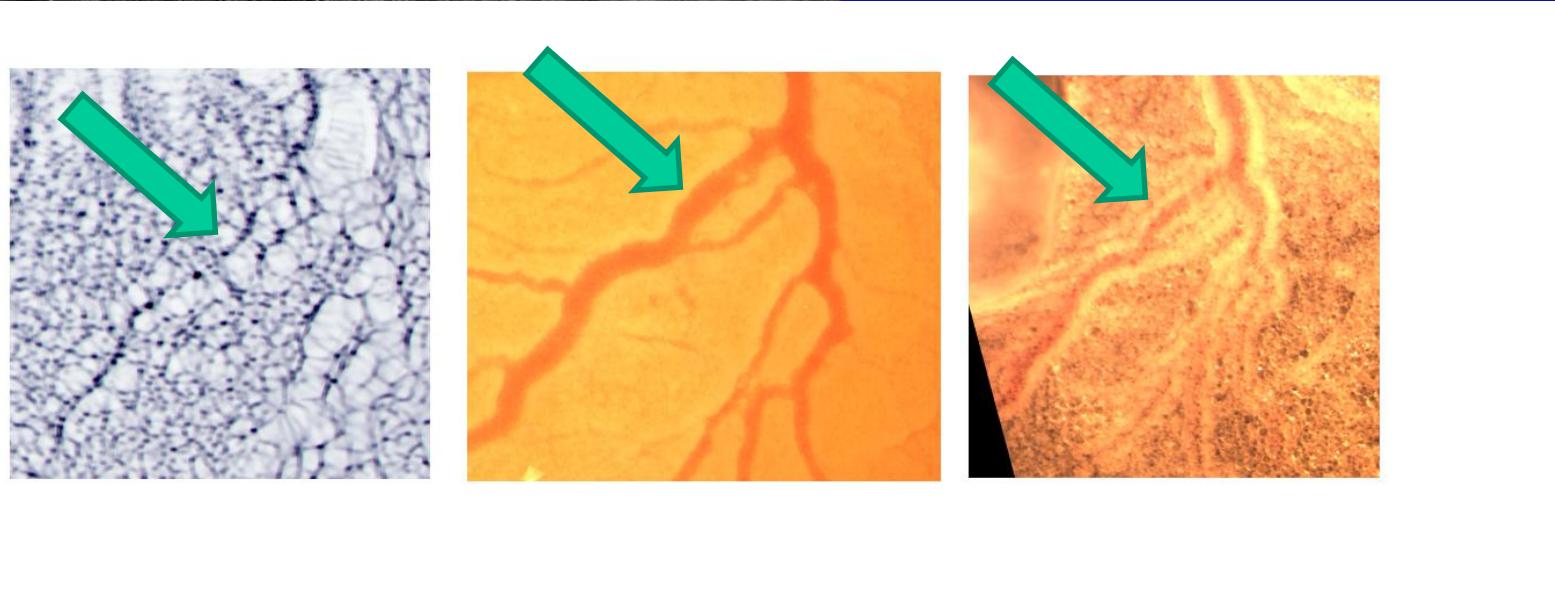
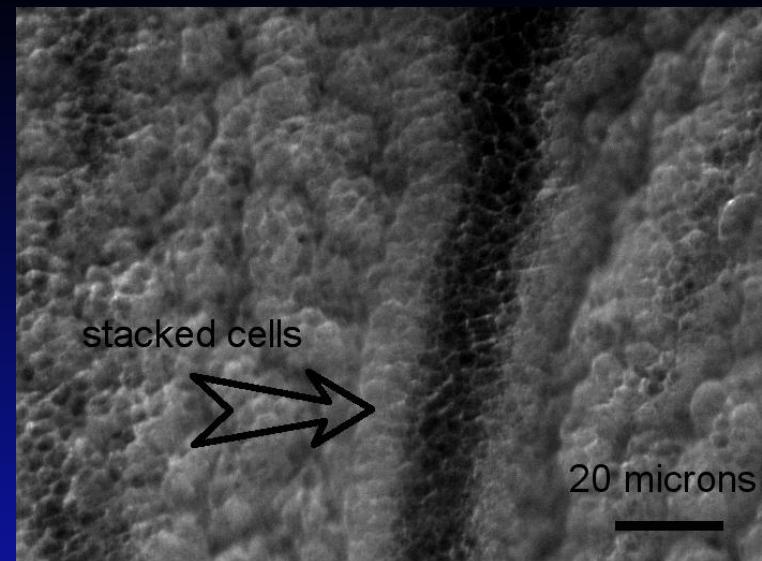
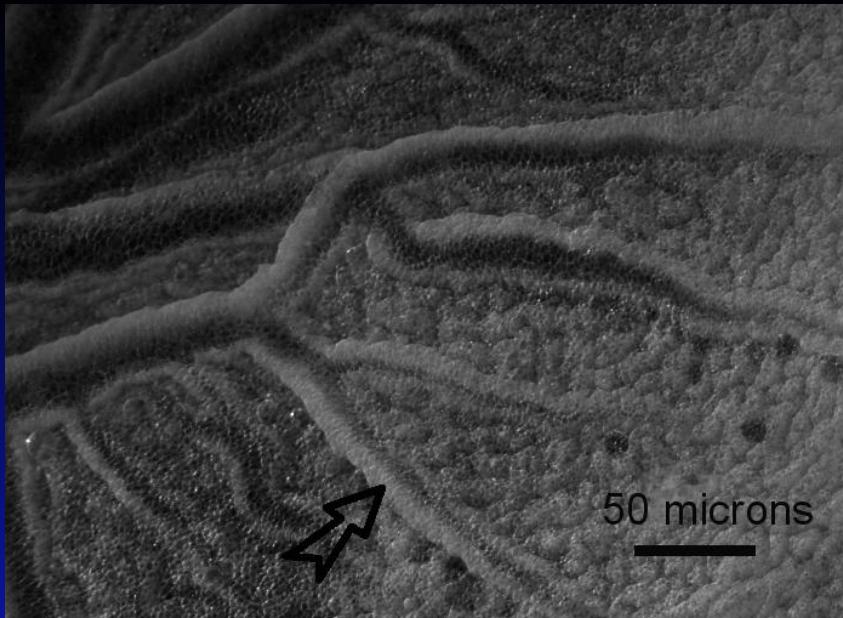
Paysage vasculaire

loin près

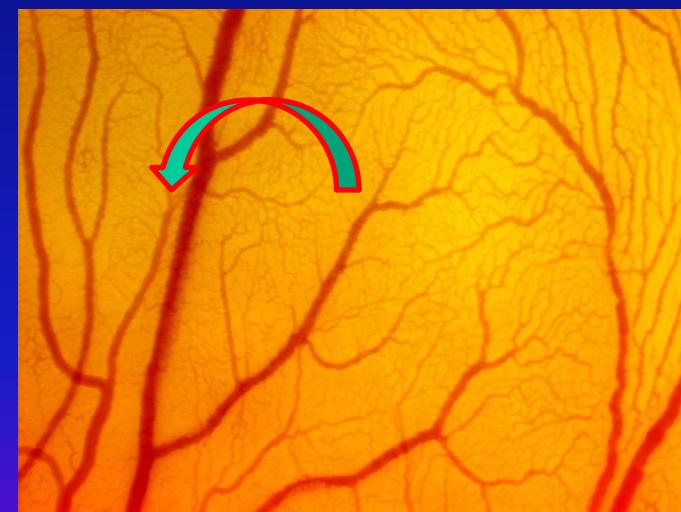
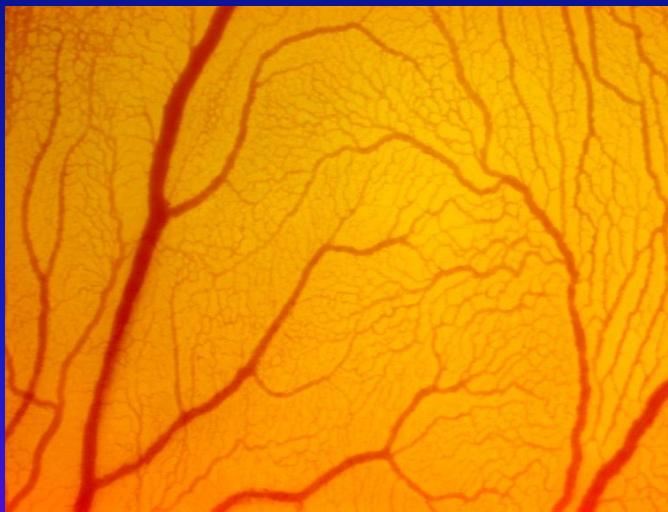
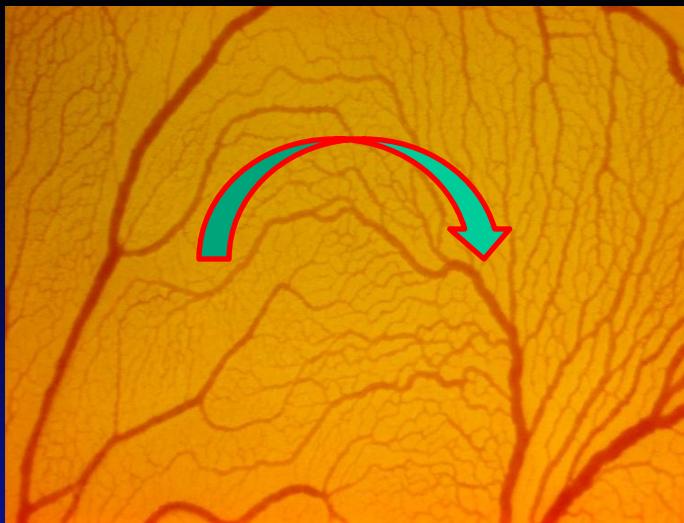


La raréfaction des capillaires est un phénomène crucial pour la physiologie du réseau => physico-chimie de la dilatation des cellules.

Trop de raréfaction = pathologie (étranglement des capillaires)=> hypertendus, diabétiques etc. : le paysage vasculaire change

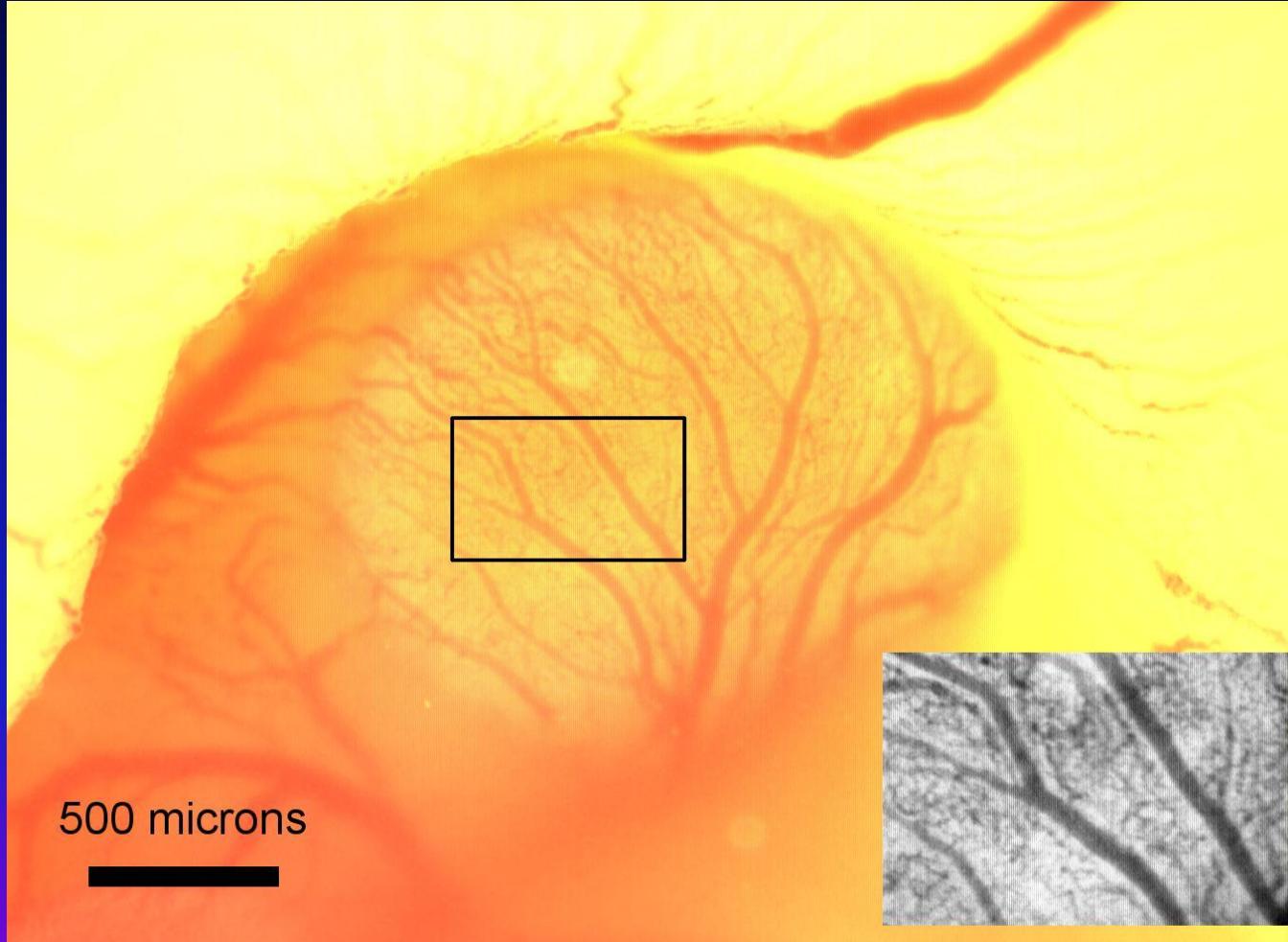


Dans la zone gonflée, les travées de cellules écrasent les capillaires.



Conséquence de la déconnexion :
changement de sens et de tuyaux du retour veineux

Apparition de tuyaux veineux empruntant les capillaires situés « à une certaine distance »



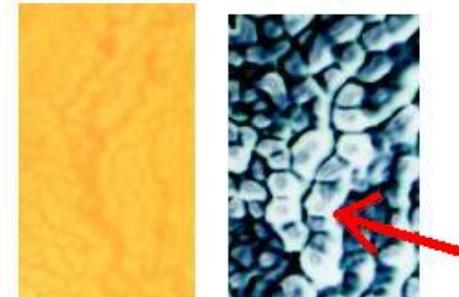
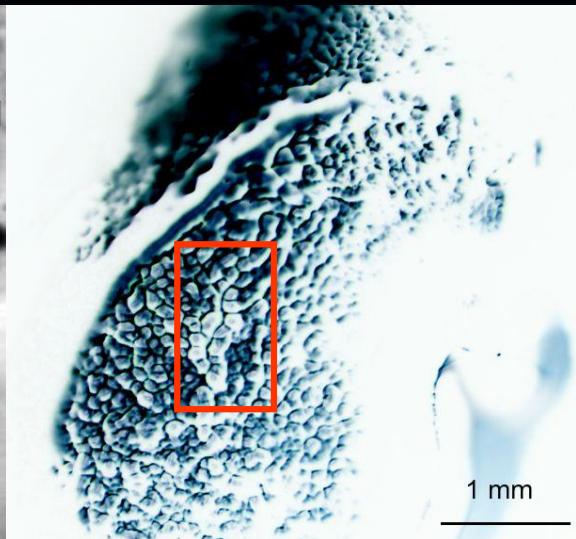
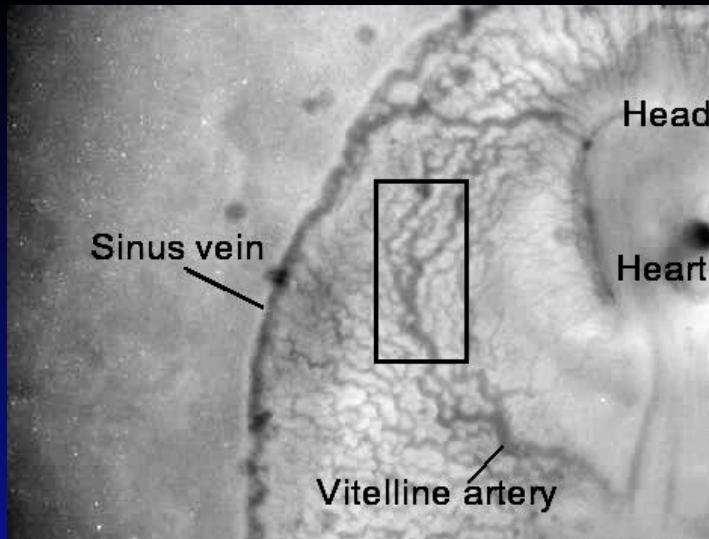
C'est ce qu'on appelle la transition cis-trans en biologie vasculaire :

la formation de vaisseaux exactement parallèles,

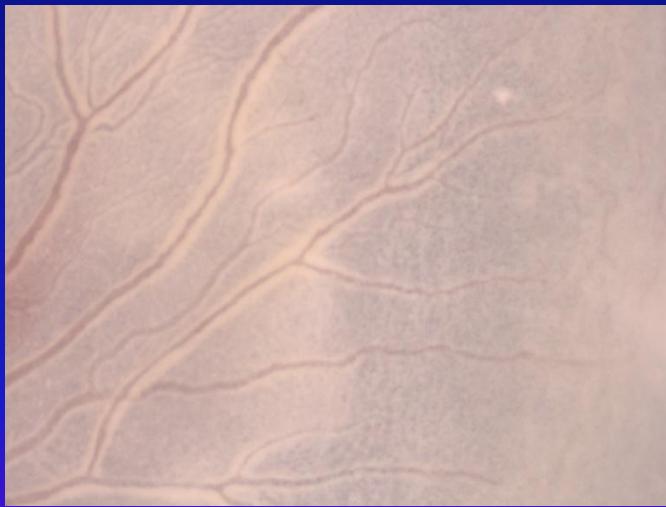
où le sang circule *en sens inverse*
(Thèse Alia Al-Kilani).

Ce sont les artères qui servent de « template »,
comme pour le cordon ombilical (voir aussi nerfs et vaisseau

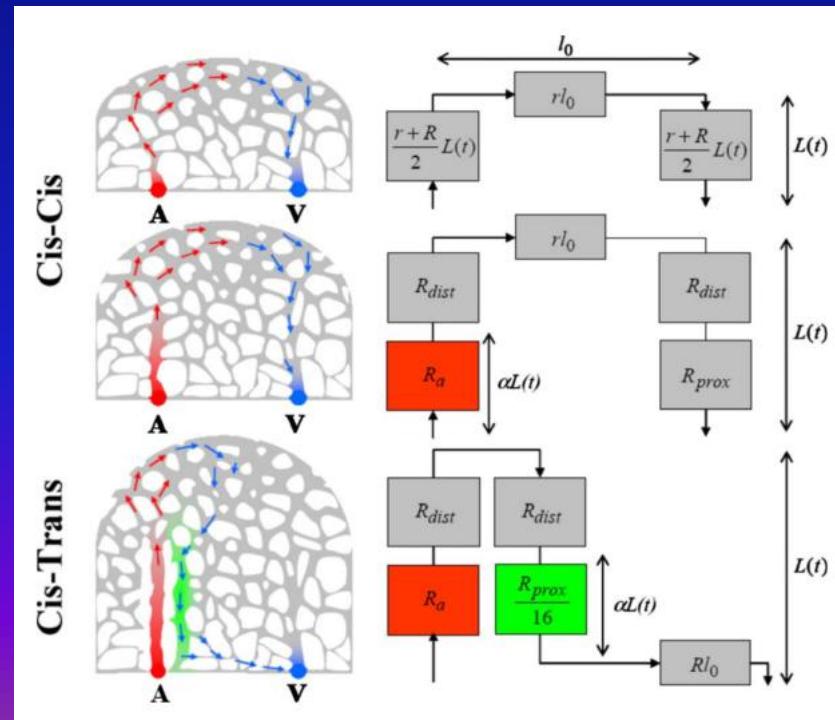
Couples activateur/inhibiteur? (EphrinB2, Ephrin B4, Notch, O2, HIF, VEGF...)



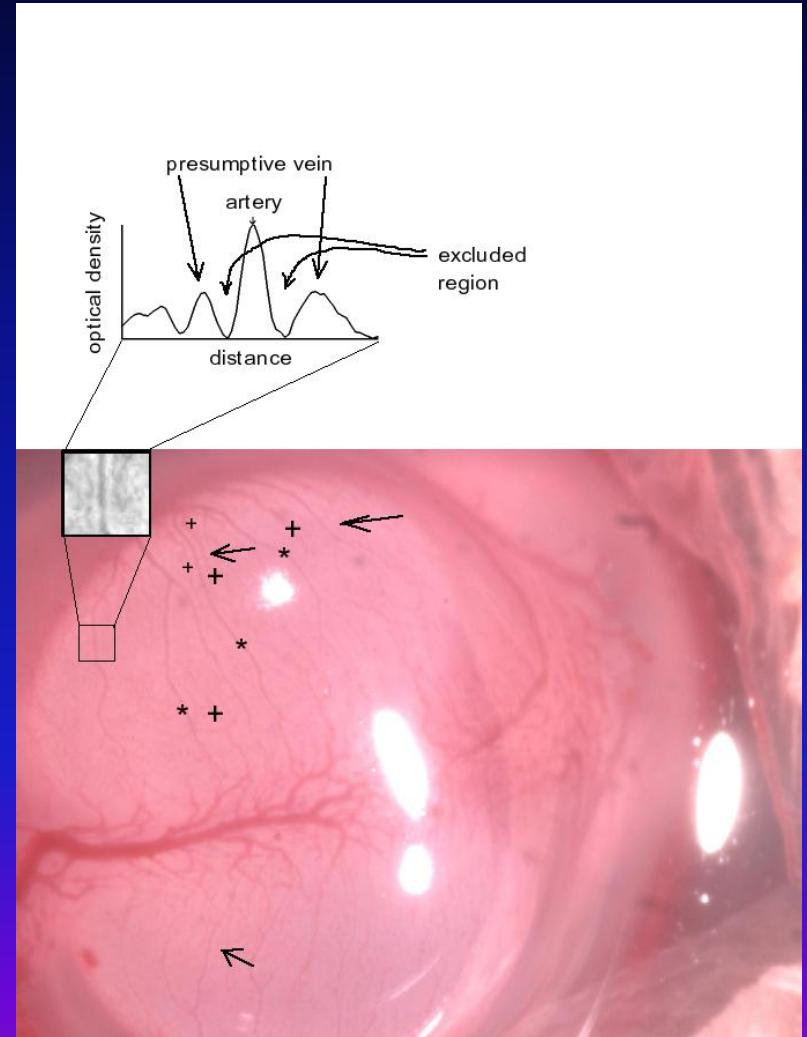
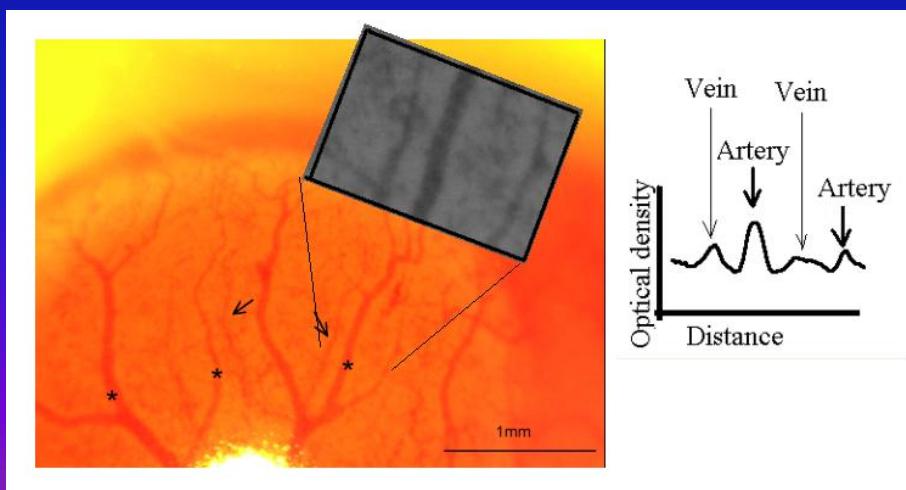
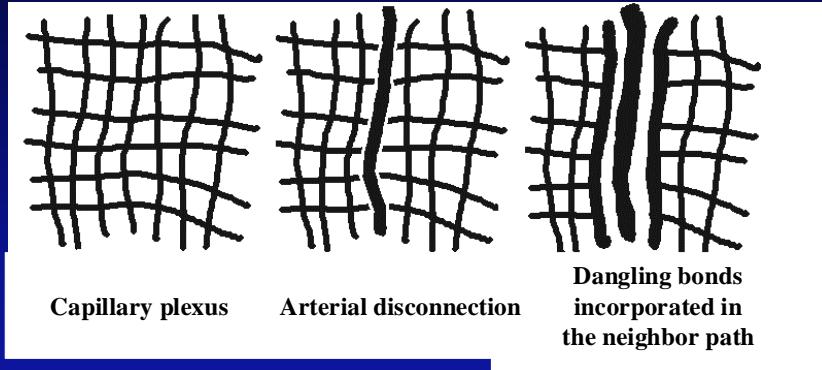
Ombroscopie



Le voisinage des artères
est gonflé : résistance hydrodynamique
au voisinage



Les capillaires se déconnectent. Les veines se forment au loin des artères, ou même « à travers », à 3D, et du bas vers le haut.



Règle 4 : les capillaires où le courant est trop faible se déconnectent, sous la pression exercée autour du vaisseau

4.1 Les artères se séparent et deviennent des tubes sans fuites.

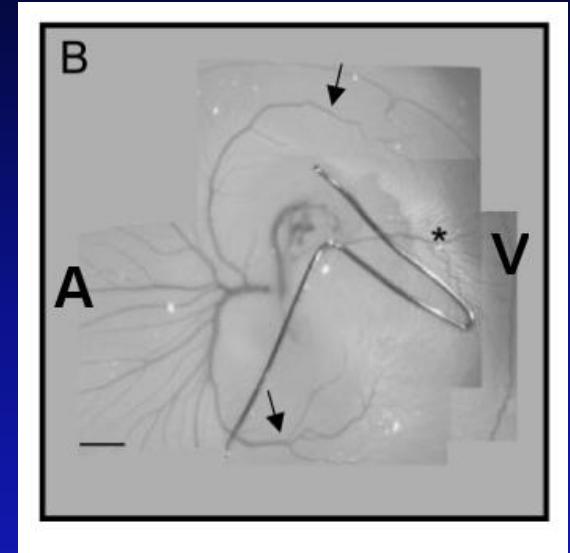
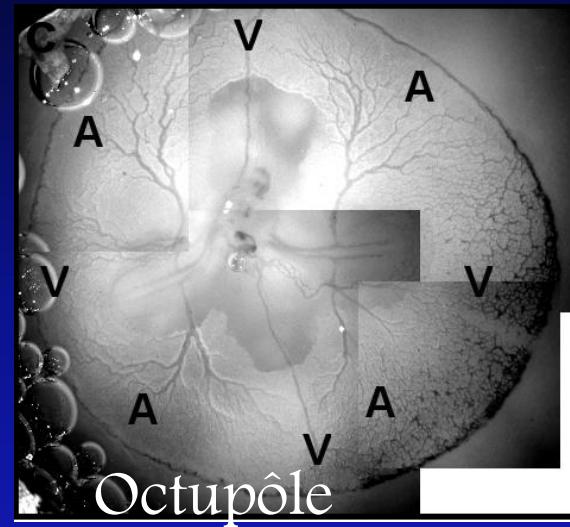
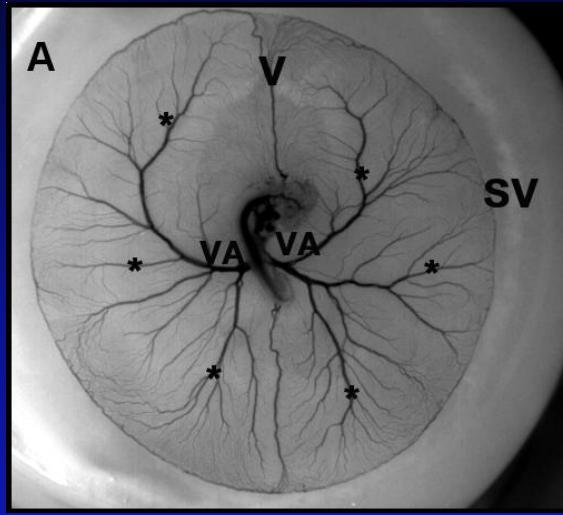
4.2 Les veines peuvent croiser les artères.

4.3 Les veines tendent à passer *au-dessus* des artères

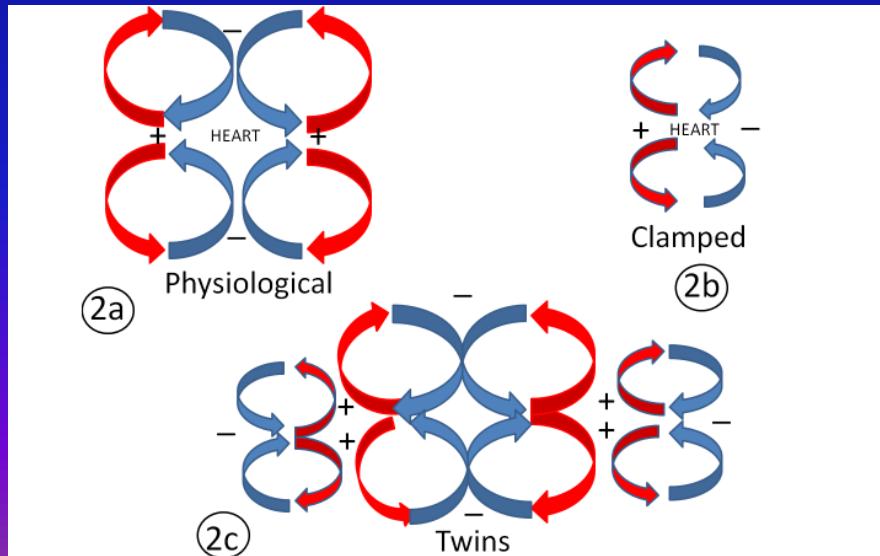
4.4 Les veines empruntent des chemins parallèles aux artères

4.5 Le sens de l'écoulement change dans la partie veineuse.

Règle 5 : les conditions aux limites déterminent la forme globale pour l'écoulement. Exemple : retour sur le cas des jumeaux.

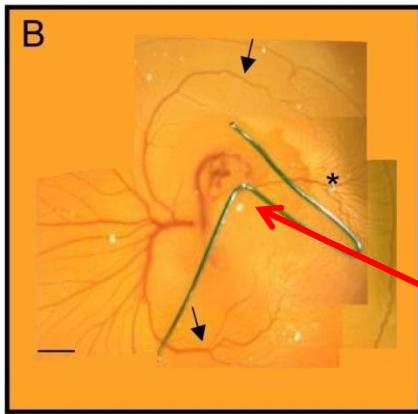
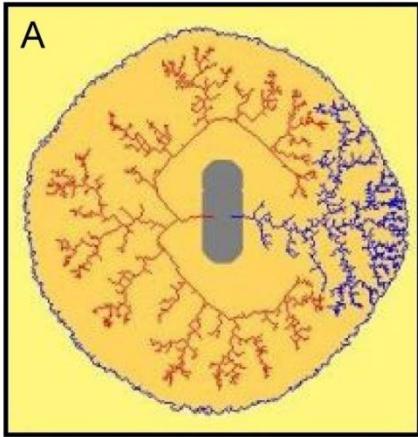


Quadrupôle



Dipôle (F. Le Noble)

La distribution des points d'entrée ou de sortie principaux définit la structure à grande échelle



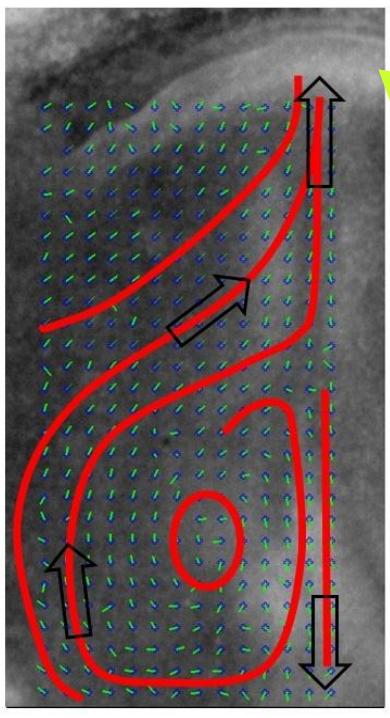
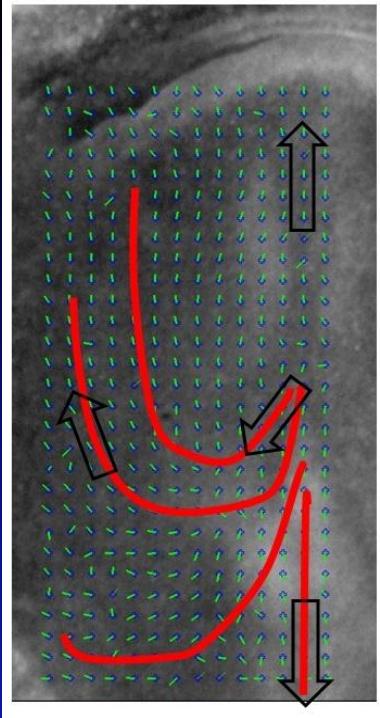
Changement complet de la vasculature, en cas d'occlusion d'un vaisseau >
Idée de ce qui se passe en cas de blessure.

Vaisseau coupé ici

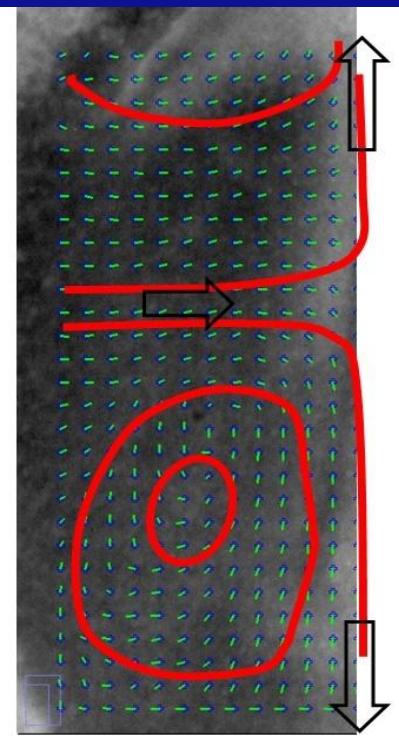
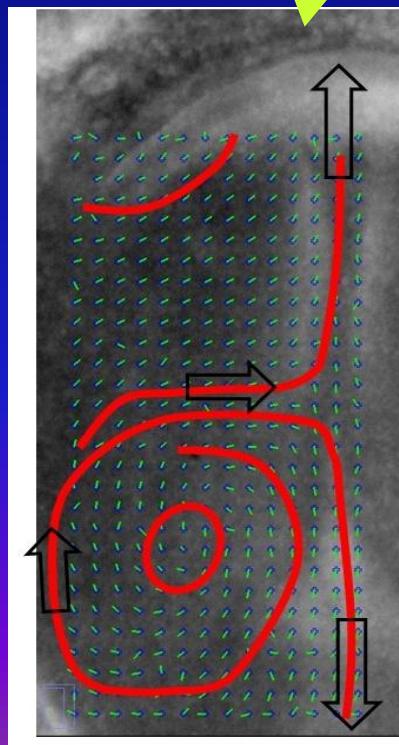
Problème des conditions aux limites de l'ensemble de l'animal : conditions initiales

Pour comprendre la formation du cœur, et le raccordement de tout le système,
Il faut regarder les premières étapes de la morphogenèse :
flambage visco-élastique de la surface.

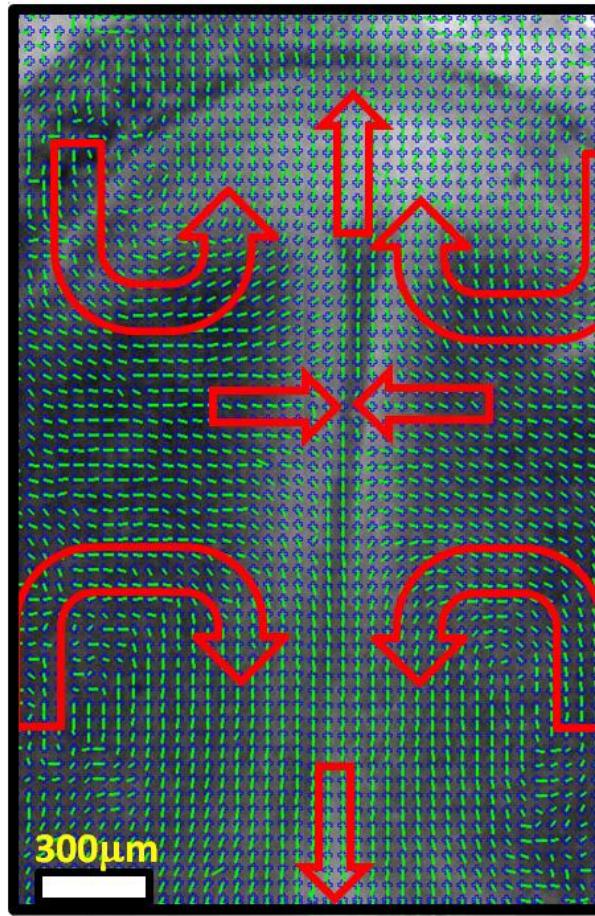
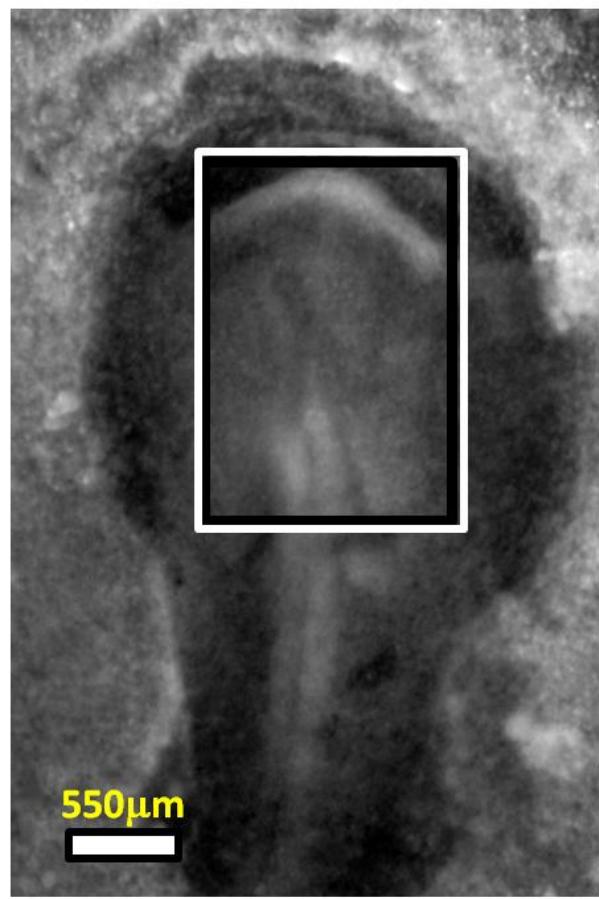
Ce flambage fixe la position du cœur, et les premiers tuyaux artériels et veineux



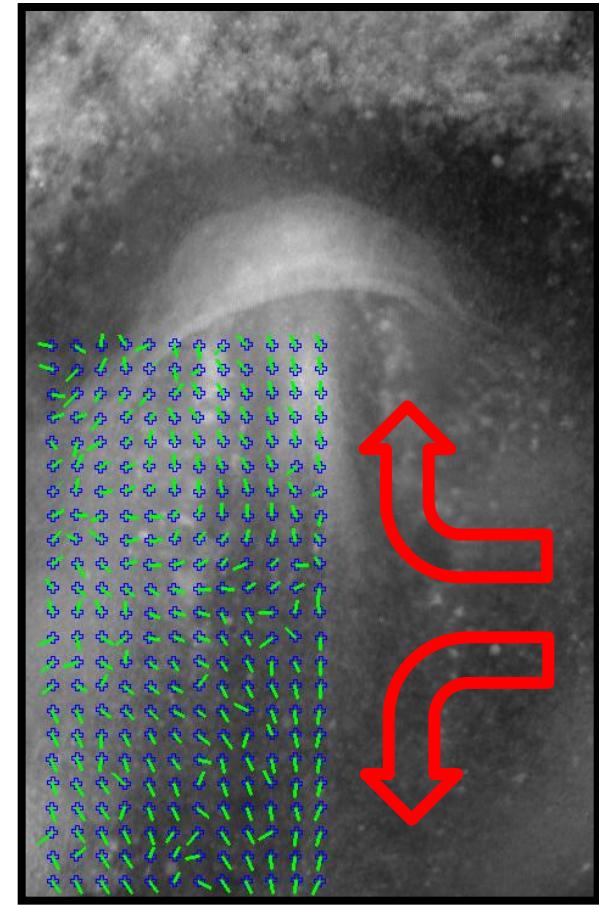
La dynamique de formation
du cœur naît ici



L'animal se forme par une succession
de plis visco-élastiques, dans le sens
de l'écoulement des tissus.
En particulier « devant ».



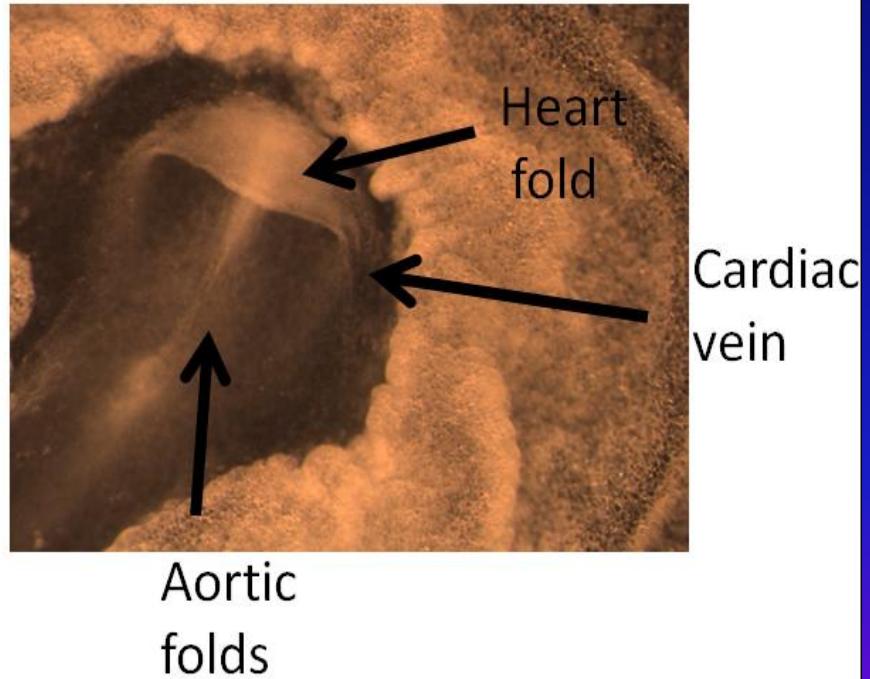
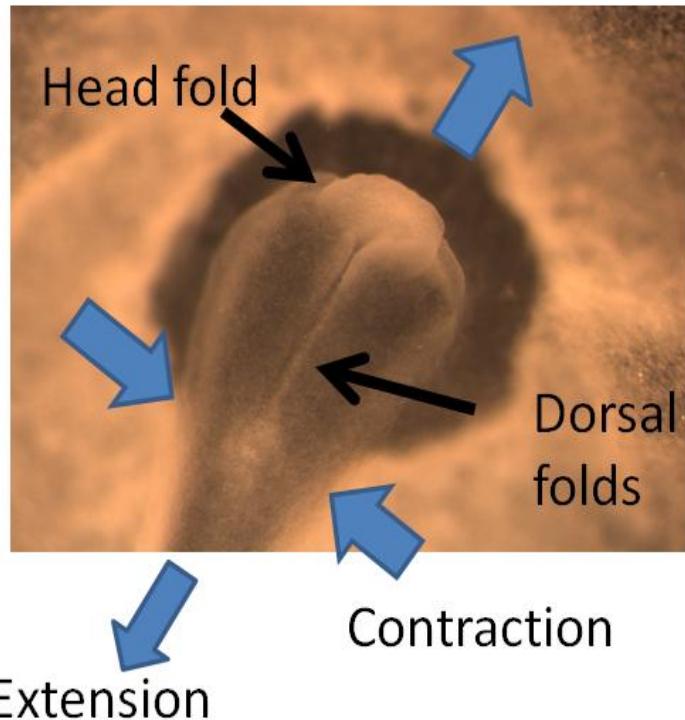
Vue de dessus

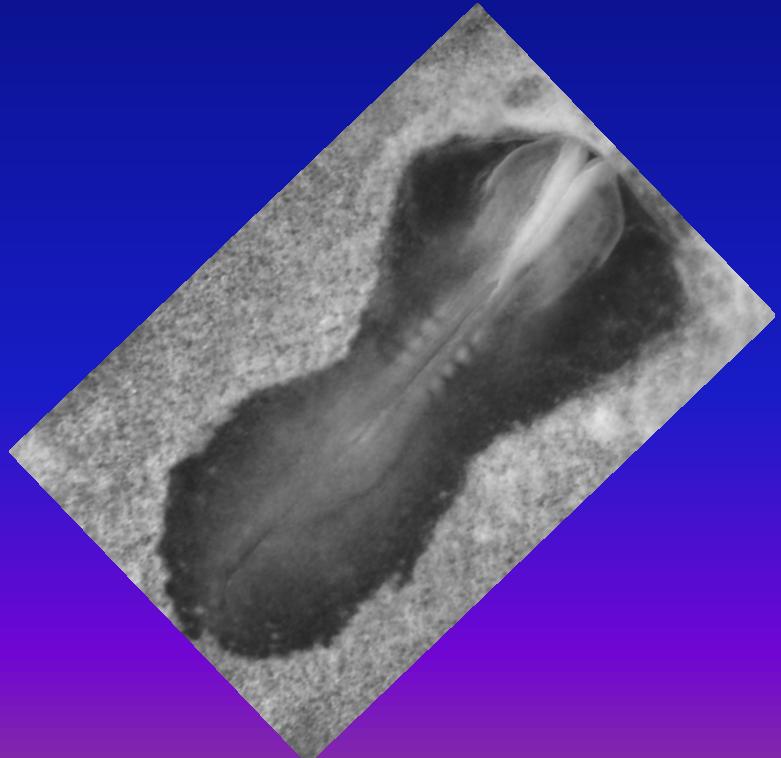
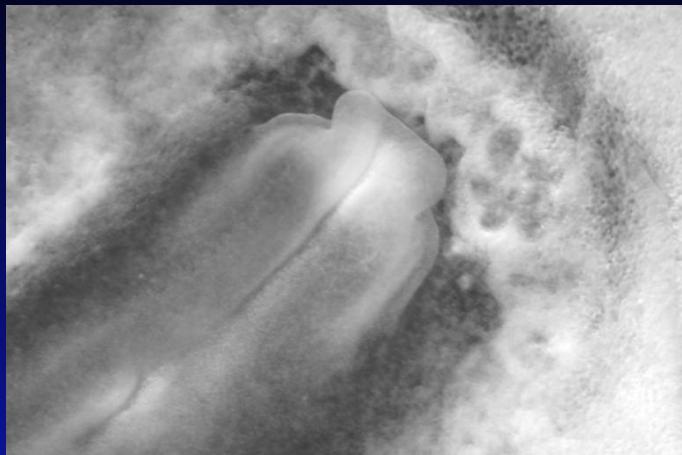


Vue de dessous

La (future) tête passe au dessus du plan de la blastula en créant le (futur) cœur

Dorsal view (ectoderm) Ventral view (endoderm)

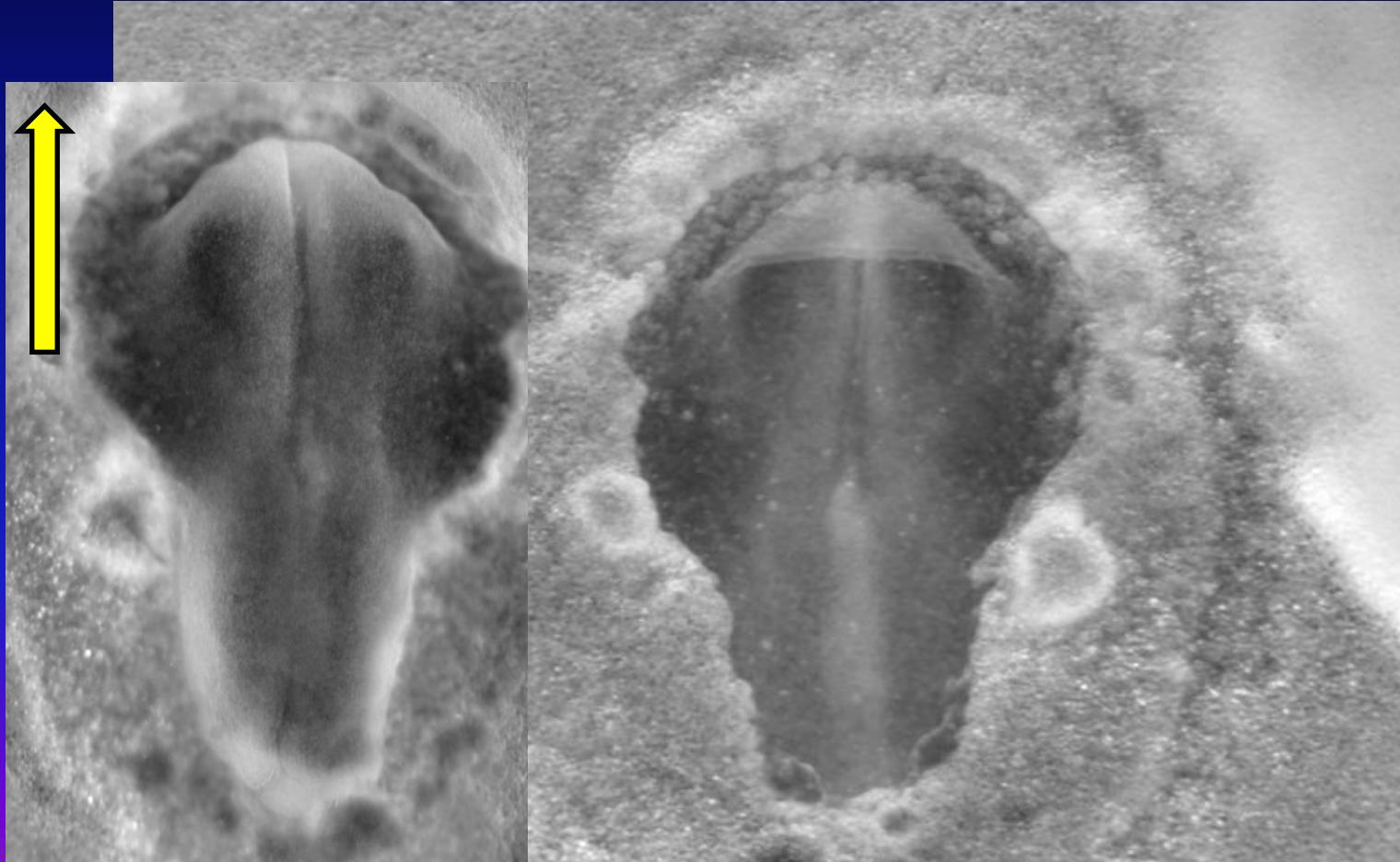


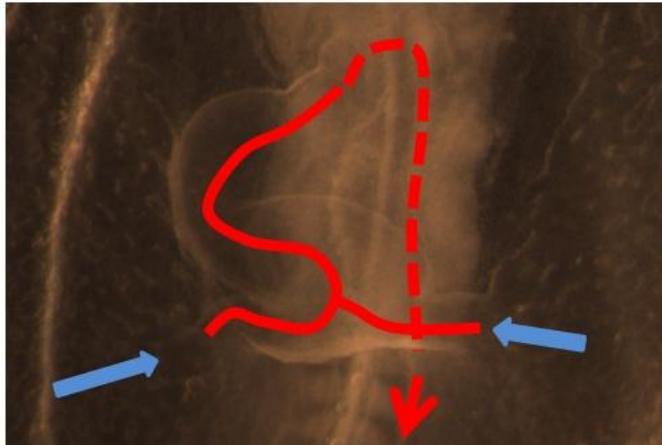


**La tête pend dorénavant
par-dessus le plan initial de la blastula.
Le fond du pli donnera le cœur**

**La tête et le cœur ont pour « origine dynamique »
deux plis situés dans la région antérieure**

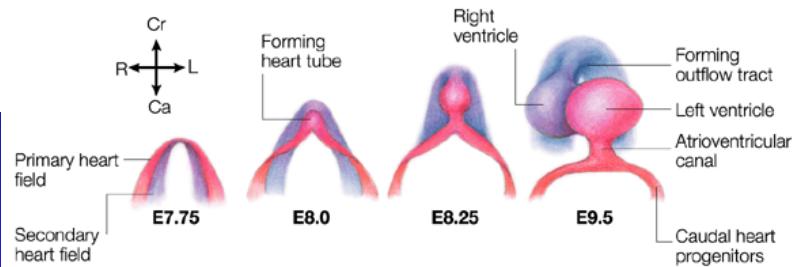
Head and heart are two folds located anteriorily





Le cœur aura sa propre histoire biomécanique(Tbx5, FGF2 etc.)

Le pli cardiaque se contracte comme un « lien de porte-monnaie »

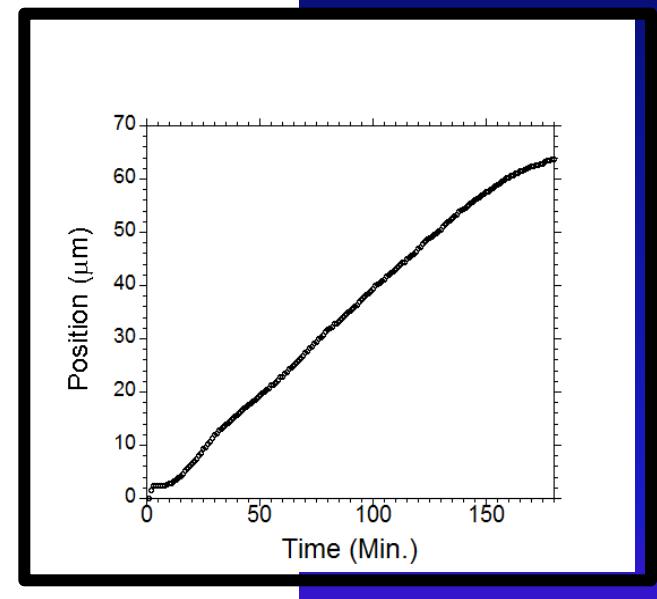
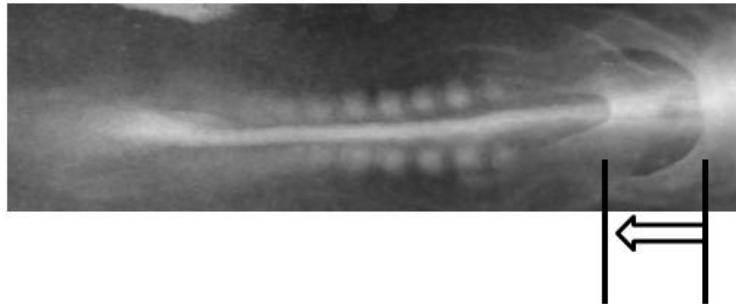
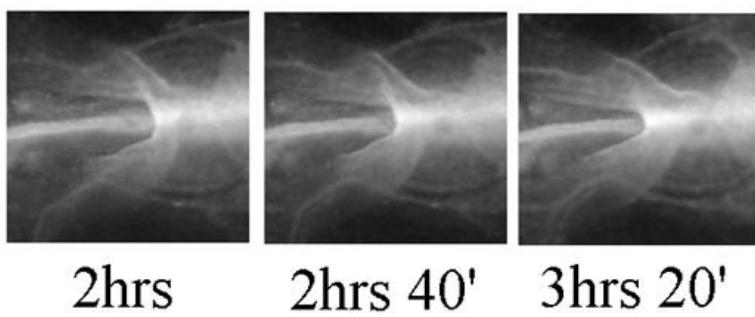
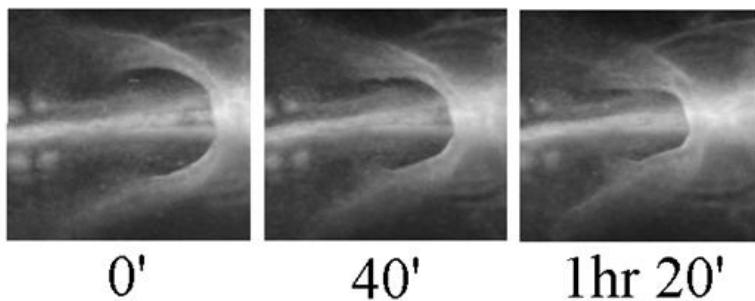


IVI. HARVEY, UNSW

Fibroblast growth factor-2 mediates pressure-induced hypertrophic response

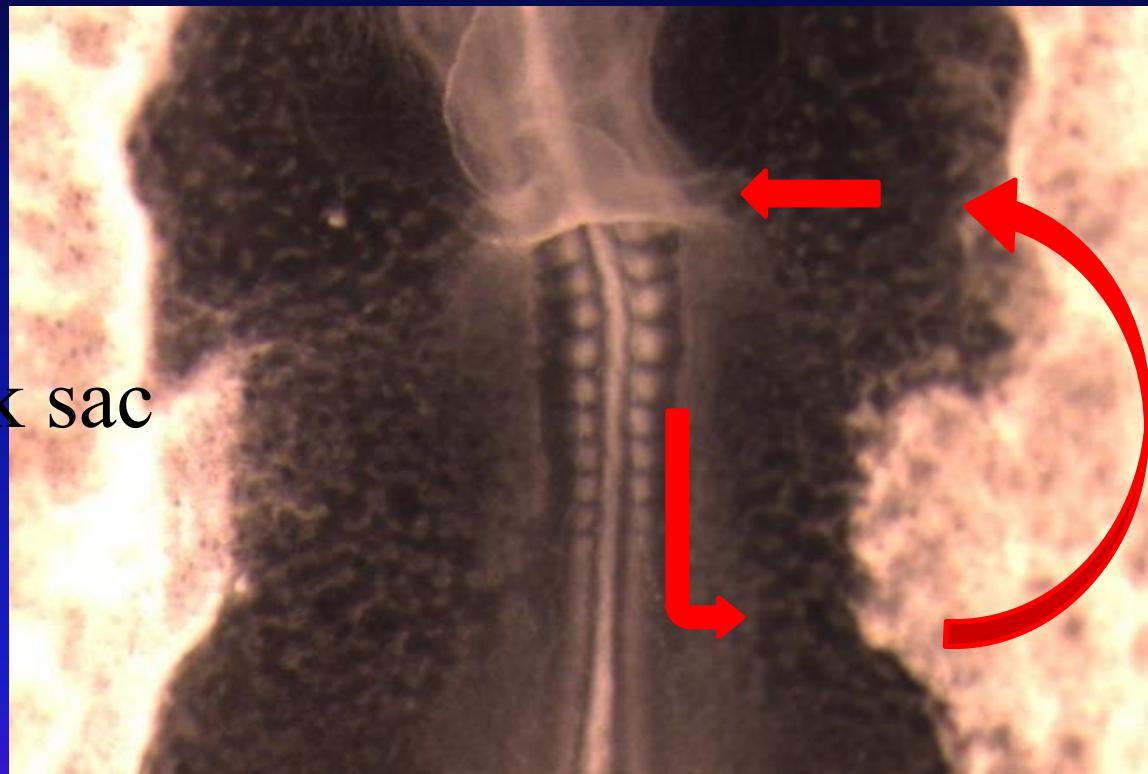
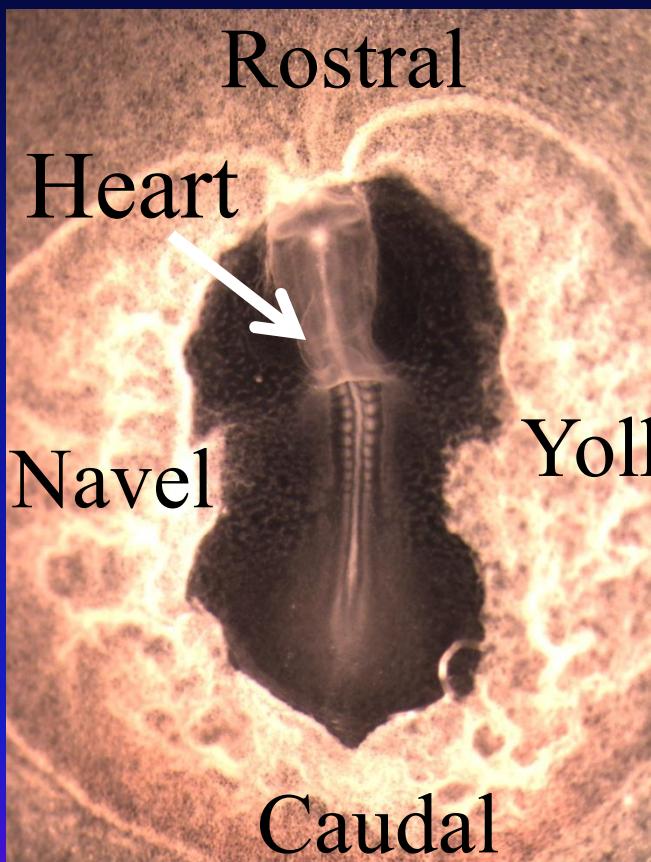
Jo El J. Schultz,¹ Sandra A. Witt,² Michelle L. Nieman,³ Peter J. Reiser,⁴ Sandra J. Engle,¹ Ming Zhou,^{1,5} Sharon A. Pawlowski,¹ John N. Lorenz,³ Thomas R. Kimball,² and Thomas Doetschman¹

Nature Reviews Genetics

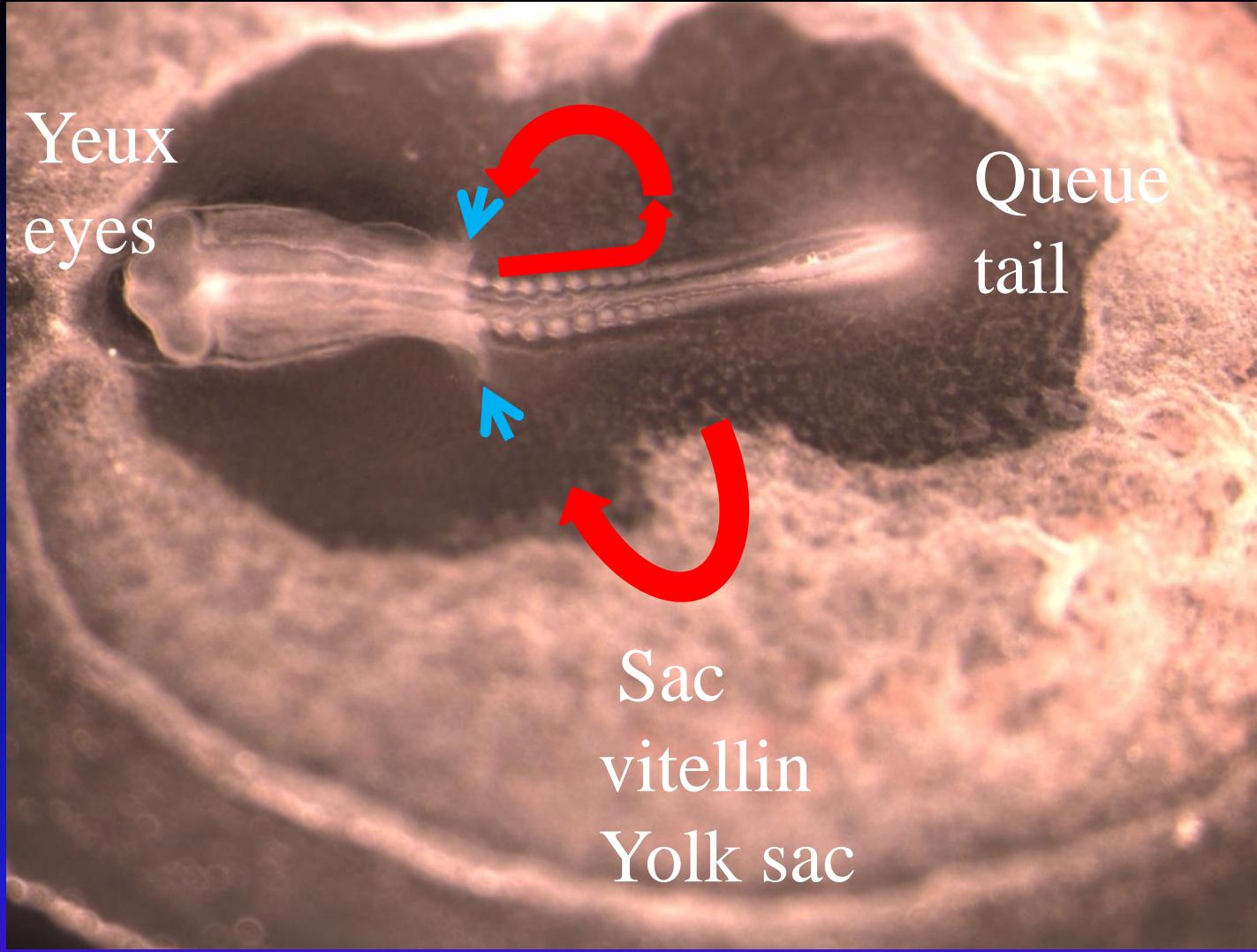


Formation du cœur : linéaire: vitesse constante.
Cause linéaire (traction) effet non-linéaire (plis)
C'est un pli en arc qui se contracte

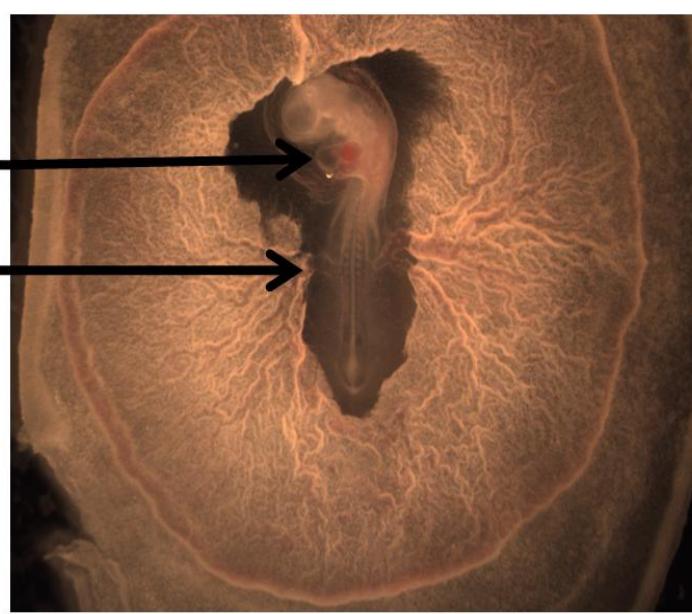
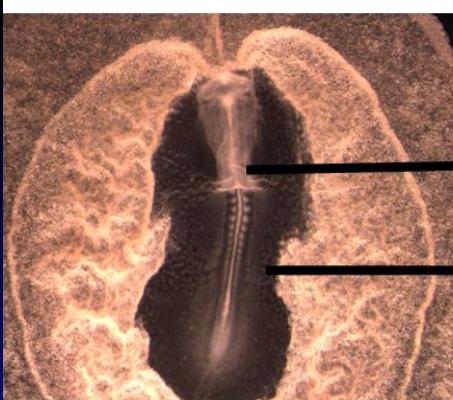
La première circulation est fixée par
L'écoulement hyperbolique, le corps s'enroulant au
dessus du cœur



Vue ventrale de l'embryon
Ventral view of the embryo



NB : la tête et le cœur poussent en directions opposées
NB: head and heart grow in opposite directions.



Capillary lattice
forming a funnel

Funnels matures to
become
the vitelline arteries

Remerciements

A. Cornelissen
S. Lorthois
T-H. Nguyen
A. Al-Kilani
M. Unbekandt
F. Le Noble
Y. Melezhik.