



**HAL**  
open science

# Imagerie fonctionnelle de la ventilation et de l'inflammation pulmonaires lors d'agression pulmonaire aiguë expérimentale

Céline Pouzot Pouzot-Névoret

► **To cite this version:**

Céline Pouzot Pouzot-Névoret. Imagerie fonctionnelle de la ventilation et de l'inflammation pulmonaires lors d'agression pulmonaire aiguë expérimentale. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2010. Français. NNT : 2010LYO10234 . tel-00817838

**HAL Id: tel-00817838**

**<https://theses.hal.science/tel-00817838>**

Submitted on 25 Apr 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

pour l'obtention du DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

Présentée et soutenue publiquement le 9 novembre 2010

Par

Céline POUZOT-NEVORET

Née le 4 septembre 1979 à Paris

TITRE :

IMAGERIE FONCTIONNELLE DE LA VENTILATION ET  
DE L'INFLAMMATION PULMONAIRES LORS  
D'AGRESSION PULMONAIRE AIGUE  
EXPERIMENTALE.

Directeur de thèse

Professeur Claude GUERIN    Université Lyon I

JURY:        Mr le Professeur Claude GUERIN  
                 Mr le Docteur Jean-Christophe RICHARD  
                 Mr le Professeur Laurent PAPAZIAN  
                 Mr le Professeur Marc GAINNIER  
                 Mr le Docteur Sam BAYAT  
                 Mme la Directrice de Recherche Isabelle MAGNIN  
                 Mme le Docteur Isabelle GOY-THOLLOT

---

## RESUME

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est caractérisé par des lésions alvéolaires diffuses qui résultent d'une lésion de la membrane alvéolo-capillaire entraînant entre autres une réaction inflammatoire intense et une perte massive et hétérogène du volume pulmonaire aéré. La tomographie par émission de positons (TEP) et la tomographie par impédance électrique (TIE) sont deux techniques d'imagerie fonctionnelle permettant l'étude non invasive, quantitative et régionale du poumon.

Ce travail présente le résultat d'études expérimentales conduites dans le SDRA. Tout d'abord, nous avons comparé positivement la TIE à la TEP pour la mesure de la ventilation pulmonaire et du volume aéré. Nous avons ensuite décrit et validé une technique robuste d'obtention du volume aéré et de la ventilation spécifique en TEP sans prélèvement invasif. Enfin, nous avons étudié en TEP l'influence de la pression expiratoire positive (PEP) et du décubitus ventral (DV) sur la répartition de la ventilation, de la perfusion et de l'inflammation pulmonaires. Les poumons agressés par l'acide chlorhydrique inhalé ont une inflammation significativement plus élevée que le groupe contrôle. Aucune différence significative d'inflammation n'a été trouvée entre les groupes expérimentaux malgré des modifications importantes de la répartition de la ventilation et de la perfusion régionales lors de la mise en DV. Ces études donc ont permis le développement d'un modèle porcin stable d'agression pulmonaire aiguë et la validation de techniques d'imagerie permettant l'étude non invasive de paramètres physiologiques importants pouvant aider au réglage de la ventilation mécanique au cours du SDRA.

---

## DISCIPLINE

Sciences-Santé

---

## MOTS-CLES

SDRA, TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS, TOMOGRAPHIE PAR IMPEDANCE ELECTRIQUE, INFLAMMATION PULMONAIRE, VENTILATION PULMONAIRE, DECUBITUS VENTRAL

---

## INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE :

Laboratoire CREATIS-LRMN – INSERM 630 CNRS 5220  
7 avenue J Capelle, bat. Blaise Pascal  
F-69621 Villeurbanne cedex, France

---

TITRE en anglais

Functional imaging of pulmonary ventilation and inflammation in an experimental model of lung injury.

---

RESUME en anglais

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is characterized by diffuse alveolar damage and resulting from an increased permeability of the alveolar-capillary membrane. Of notice, there is an intense lung inflammation. Positron emission tomography (PET) and electrical impedance tomography (EIT) allow noninvasive assessment of pulmonary ventilation, perfusion and inflammation. We use these techniques to decipher the impairments of ventilation and inflammation throughout the lungs in an experimental model of acute lung injury by hydrochloric acid inhalation in pigs.

In a first study, we compared EIT to PET in quantifying pulmonary aerated volume and ventilation, using PET as a gold standard. We found that lung ventilation and volume were accurately measured with EIT over a wide range of lung volume and minute ventilation. We have then described and validated a new model to obtain lung aerated volume and ventilation with PET, without the requirement of gas sampling in the respiratory circuit. Finally, we conducted a controlled study with PET to evaluate the effects of positive end-expiratory pressure and body position on regional lung inflammation, ventilation and perfusion. Inflammation was significantly higher in injured groups than in control. However, there was no significant change in inflammation across ALI groups despite significant difference between ventilation and perfusion repartition.

We have developed in this work a stable experimental model of acute lung injury and validated noninvasive imaging tools allowing studying of important physiologic parameters that could help setting up mechanical ventilation.

---

KEY WORDS

ARDS, PET, EIT, lung inflammation, lung ventilation, prone position

Ce travail a été réalisé :

- au sein du laboratoire CREATIS-LRMN – INSERM 630 CNRS 5220
- en collaboration avec le Centre d’Exploration et de Recherche médicale par Emission de Positons (CERMEP) - 59 boulevard Pinel - 69003 LYON

## Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement le Professeur Claude Guérin pour avoir accepté de m’encadrer d’abord en master II et ensuite pour cette thèse.

Je remercie chaleureusement le Docteur Jean-Christophe Richard pour les heures passées à m’encadrer lors ce travail de thèse, pour la patience et la gentillesse dont il a toujours fait preuve.

Je tiens aussi à remercier sincèrement les membres du jury qui ont bien voulu accepter de juger cette thèse.

Je remercie également toutes celles et ceux qui ont permis de mener à bien ce travail expérimental, et en particulier à Franck Lavenne, Didier Le Bars, Christian Tourvieille, Véronique Berthier, Nicolas Costes.

Je remercie enfin le Dr Isabelle Goy-Thollot qui m’a énormément aidée et soutenue tout au long de ce travail de thèse.

A ma famille et mes amis.

A Damien et Paul.

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>15</b>
<b>PREMIERE PARTIE : RAPPEL DES CONNAISSANCES BASES THEORIQUES.....</b>	<b>18</b>
I. LE SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUE.....	19
A. La définition de 1994 et ses limites.....	19
B. Prévalence .....	20
C. Physiopathologie .....	21
D. La ventilation mécanique dans le SDRA .....	23
1. L'apport des études cliniques.....	23
i. Pour le réglage du volume courant.....	23
ii. Pour le réglage de la PEP .....	24
iii. Pour la mise en décubitus ventral.....	26
2. Méthodes de réglage de la PEP - courbe Pression-Volume .....	27
II. LA TOMOGRAPHIE PAR IMPEDANCE ELECTRIQUE.....	34
A. Bases physiques de la TIE.....	34
B. Acquisition et reconstruction des images de ventilation.....	35
C. Intérêt de la TIE pour la mesure du volume pulmonaire aéré et de la ventilation.....	38
D. Limites de la TIE.....	39
III. LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS .....	40
A. Bases physiques de la TEP.....	40
B. Facteurs entravant la fiabilité des mesures de la TEP .....	43
1. Atténuation photonique .....	43
2. Le rayonnement diffusé.....	43
3. Les coïncidences aléatoires .....	43
4. L'effet volume partiel.....	44
5. L'effet spill-over .....	44
C. Acquisition et traitement des images d'atténuation .....	44
1. Acquisition .....	44
2. Détermination des RI .....	45
3. Traitement des images d'atténuation.....	45
D. Acquisition et traitement des images d'émission de [ <sup>13</sup> N]-N <sub>2</sub> .....	46
1. Radio-isotope utilisé : [ <sup>13</sup> N]-N <sub>2</sub> inhalé .....	46

2.	Administration du $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$ .....	46
3.	Acquisition des images de ventilation.....	47
4.	Modélisation.....	48
E.	Acquisition et traitement des images de $\text{H}_2^{15}\text{O}$ .....	50
1.	Acquisition des images de perfusion.....	50
2.	Traitement des images de perfusion.....	50
3.	Modélisation.....	51
F.	Acquisition et traitement des images de $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ .....	53
1.	Apport des études expérimentales et cliniques.....	53
2.	Acquisition et traitement des images d'inflammation.....	54
i.	Détermination de la fonction d'entrée invasive.....	55
ii.	Détermination de la fonction d'entrée non invasive.....	55
3.	Détermination de la constante d'influx.....	56
i.	Par la méthode graphique de Patlak.....	56
ii.	Par le modèle TEC.....	57
iii.	Par le modèle de Sokoloff.....	59
4.	Choix du modèle.....	59
IV.	ETUDE DU MODELE EXPERIMENTAL.....	61
A.	Instillation intra-trachéale d'acide chlorhydrique.....	62
1.	Rationnel du modèle.....	62
2.	Mécanisme d'agression pulmonaire.....	62
3.	Avantages/Inconvénients.....	63
B.	Aggression pulmonaire produite par la ventilation mécanique.....	64
1.	Rationnel du modèle.....	64
2.	Mécanismes d'agression pulmonaire.....	64
3.	Caractéristiques de l'agression pulmonaire.....	64
4.	Avantages/inconvénients.....	65
	<b>DEUXIEME PARTIE. COMPARAISON DE LA VENTILATION PULMONAIRE MESUREE EN TIE ET EN TEP.....</b>	<b>66</b>
I.	RATIONNEL.....	67
II.	MATERIEL ET METHODES.....	67
A.	Préparation animale.....	67
B.	Equipement.....	68
C.	Protocole expérimental.....	68

D.	Acquisition des images.....	69
1.	En TEP .....	69
2.	En TIE .....	70
E.	Analyses des données.....	71
F.	Analyse statistique.....	73
III.	RESULTATS .....	75
A.	Effet du changement de VT à PEP0 sur la ventilation.....	75
B.	Effets de la PEP sur le volume pulmonaire.....	79
IV.	DISCUSSION .....	83
A.	Intérêts.....	83
B.	Forces de l'étude .....	84
C.	Limites de l'étude.....	85
D.	Conclusion.....	85
<b>TROISIEME PARTIE : VALIDATION D'UN NOUVEAU MODELE MATHEMATIQUE DE MESURE DE LA VENTILATION ET DU VOLUME PULMONAIRES EN TEP .....</b>		<b>86</b>
I.	INTRODUCTION.....	87
II.	MATERIEL ET METHODES .....	87
A.	Groupes expérimentaux.....	87
B.	Agression pulmonaire .....	89
1.	Agression par inhalation d'acide chlorhydrique .....	89
2.	Agression pulmonaire par de grands volumes courants.....	90
C.	Analyse des données .....	90
1.	Avec le modèle mono-compartmental .....	90
2.	Avec le modèle bi-compartmental .....	91
3.	Indentification des paramètres .....	93
D.	Analyse de sensibilité des 2 modèles .....	93
E.	Statistiques .....	94
III.	RESULTATS .....	95
A.	Comparaison de VA et V/VA obtenus avec les méthodes 1 et 2.....	95
B.	Simulation et analyse de sensibilité des modèles.....	98
IV.	DISCUSSION .....	104
V.	CONCLUSION .....	105
<b>QUATRIEME PARTIE. EFFETS DE LA PEP ET DE LA POSTURE SUR L'INFLAMMATION PULMONAIRE AU COURS DU SDRA EXPERIMENTAL .....</b>		<b>106</b>



I.	INTRODUCTION.....	107
II.	PROTOCOLE EXPERIMENTAL.....	107
	A. Préparation animale.....	107
	B. Mesures physiologiques .....	108
	C. Agression pulmonaire .....	108
	D. Acquisition et traitement des images TEP .....	109
	E. Analyse des données .....	109
	F. Analyse statistique.....	110
III.	RESULTATS .....	111
	A. Mesures hémodynamiques et de mécanique respiratoire.....	111
	B. Inflammation globale .....	115
	C. Analyse univariée des mesures régionales en TEP .....	116
	D. Cytokines.....	121
IV.	DISCUSSION .....	122
	A. Effets du décubitus ventral.....	122
	B. Effets de la PEP .....	123
	C. Limites de l'étude.....	125
	1. Liées à l'utilisation de la TEP .....	125
	2. Liées à l'analyse des images TEP .....	125
	3. Liées au protocole expérimental .....	126
	4. Dans la détermination de l'inflammation pulmonaire.....	126
V.	CONCLUSION.....	128
	<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>129</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>132</b>
	<b>PUBLICATIONS .....</b>	<b>141</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Tracés de la pression artérielle systémique (PAS), de la pression dans les voies aériennes (Pao), de la pression artérielle pulmonaire (PAP) et du débit aérien (débit) lors de la réalisation de la courbe PV.....	29
Figure 2 : Courbe pression volume réalisée à partir des données de pression et de volume chez l'un des porcs de notre étude par la méthode du débit lent continu. ....	30
Figure 3: Equation sigmoïde modélisant la partie expiratoire de la courbe pression-volume .	32
Figure 4 : Mise en place des électrodes pour l'acquisition des images en TIE sur un porc anesthésié en décubitus dorsal.....	35
Figure 5 : Schéma représentant les électrodes de TIE en place (1 à 16), répartie à équidistance autour du thorax en un plan et une mesure de différence de potentiels (u) suite à l'application d'un courant (i). D'après [83] .....	36
Figure 6 : Courbes représentant l'impédance en fonction du temps dans l'ensemble du parenchyme pulmonaire (A) et dans 4 régions d'intérêt (B, ventrale droite (1) et gauche (2), dorsale droite (3) et gauche (4)), et image dynamique de TIE (C). ....	37
Figure 7 : Représentation de VL et VTTIE sur les courbes impédance-temps dans les régions d'intérêt. ....	38
Figure 8 : Bases théoriques de l'acquisition des images en TEP (d'après [93]). ....	42
Figure 9 : Mesure de la densité pulmonaire en TEP .....	46
Figure 10: Schéma du système d'administration du [ <sup>13</sup> N]-N <sub>2</sub> .....	47
Figure 11 : Courbe activité-temps pulmonaire réalisée à partir des images d'émission de l'azote lors du washout.....	48
Figure 12 : Courbes activité-temps dans le ventricule droit (CAT vasculaire) et dans le poumon (CAT tissulaire) après injection d'H <sub>2</sub> <sup>15</sup> O .....	51
Figure 13 : Courbes activité-temps du [ <sup>18</sup> F]FDG obtenues à partir des prélèvements sanguins (FE invasive), des RI tracées sur le ventricule gauche (FE non invasive) et modélisée (FE modélisée). ....	56
Figure 14 : Représentation Patlak de la captation de FDG dans les différents groupes expérimentaux. ....	57
Figure 15 : Schéma du modèle de la cinétique du [ <sup>18</sup> F]FDG appliqué au poumon incluant 2 compartiments en équilibre (modèle TEC). ....	58

Figure 16 : Représentation du modèle de Sokoloff pour la modélisation de la cinétique du [ <sup>18</sup> F]FDG. ....	59
Figure 17 : Méthode utilisée pour le de choix entre le modèle de Sokoloff et le modèle TEC. ....	60
Figure 18 : Protocole expérimental appliqué à toutes les conditions expérimentales.....	70
Figure 19 : Coupes tomographiques médio-thoraciques obtenues en TIE et en TEP dans 4 conditions de ventilation. ....	73
Figure 20: Ventilation pulmonaire globale. ....	76
Figure 21 : Ventilation pulmonaire régionale. ....	77
Figure 22 : Volume pulmonaire global. ....	80
Figure 23 : Volume pulmonaire régional. ....	81
Figure 24 : Relation entre résidus et valeurs prédites par la TIE pour la ventilation (a) et le volume pulmonaire (b). ....	82
Figure 25 : Protocole expérimental. ....	88
Figure 26 : Relation entre le volume aéré obtenu en utilisant $C_{INPUT}$ ( $VA_{méthode1}$ ) et le volume aéré obtenu à partir des valeur de $VA_{atten}$ ( $VA_{méthode2}$ ). ....	95
Figure 27 : Relation entre la différence et les moyennes du volume aéré en utilisant $C_{INPUT}$ ( $VA_{méthode1}$ ) et le volume aéré obtenu à partir des valeur de $VA_{atten}$ ( $VA_{méthode2}$ ). ....	96
Figure 28 : Relation entre la ventilation spécifique obtenue avec la fonction d'entrée invasive ( $V/VA_{méthode1}$ ) et la ventilation spécifique obtenue à partir des valeur de $VA_{atten}$ ( $V/VA_{méthode2}$ ). ....	96
Figure 29: Relation entre la différence et les moyennes de la ventilation spécifique obtenue à partir de la fonction d'entrée invasive ( $V/VA_{méthode1}$ ) et la ventilation spécifique obtenue à partir des valeur de $VA_{atten}$ ( $V/VA_{méthode2}$ ). ....	97
Figure 30 : Corrélacion entre la ventilation minute (mesurée sur le respirateur) et $V/VA$ déterminée par la méthode 1 (A) et la méthode 2 (B). ....	98
Figure 31 : Effet de l'introduction d'une erreur dans la mesure du paramètre d'entrée dans les 2 méthodes sur la détermination de la valeur de $VA$ (A) et $V/VA$ (B). ....	99
Figure 32 : Impact du délai entre le début du washout et le début de l'acquisition des images TEP de washout de l'azote-13 sur la détermination du volume aéré $VA$ (1 et 2) et de la ventilation spécifique $V/VA$ (3 et 4). ....	100
Figure 33 : Introduction de bruit dans la courbe activité-temps (CAT) et influence sur le volume aéré ( $VA$ ) et la ventilation spécifique ( $V/VA$ ) ....	101

Figure 34 : Introduction d'un bruit dans la mesure de la fonction d'entrée et influence sur le volume aéré (VA) et la ventilation spécifique (V/VA).....	102
Figure 35 : Variation du niveau de bruit dans les CAT à niveau de bruit constant de 10% dans le paramètre d'entrée dans les 2 méthodes.....	103
Figure 36 : Mesures globales obtenues en TEP. ....	115
Figure 37 : Mesures régionales en TEP de la ventilation, de la perfusion, des zones non aérées et de la fraction gazeuse (Fgaz) et de la fraction de sang (Fsang). ....	117
Figure 38 : Mesure régionale de la captation de FDG. † p < 0.05 vs. Contrôle. ....	119
Figure 39 : Coefficient de variation (CV) de la perfusion, de la fraction gazeuse, de V/VA, de Ki et de Ki/FT. ....	120
Figure 40 : Dosage de différentes cytokines dans le lavage broncho-alvéolaire dans les 3 groupes expérimentaux agressés .....	121

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux isotopes utilisés en TEP .....	40
Tableau 2 : Caractéristiques du SDRA chez l'Homme.....	61
Tableau 3 : Répartition de l'utilisation de différents modèles animaux dans les études expérimentales sur le SDRA recensées dans PubMed dans la littérature anglaise de 2003 à 2007.....	62
Tableau 4 : Paramètres hémodynamiques et de mécanique respiratoire à T1 (fin de la préparation animale).....	112
Tableau 5: Paramètres hémodynamiques et de mécanique respiratoire à T2 (fin d'agression pulmonaire) .....	113
Tableau 6: Paramètres hémodynamiques et de mécanique respiratoire à T3 (fin d'expérience) .....	114
Tableau 7 : Valeurs de $K_i$ et $K_i/FT$ de poumons normaux chez différentes espèces.....	128

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ANOVA</b>	Analyse de variance
<b>CAT</b>	Courbe activité-temps
<b>Courbe PV</b>	Courbe pression volume du système respiratoire
<b>Cst,sr</b>	Compliance statique du système respiratoire
<b>CV</b>	Coefficient de variation
<b>DD</b>	Décubitus dorsal
<b>DS</b>	Déviatation standard
<b>DV</b>	Décubitus ventral
<b>EIQ</b>	Ecart interquartile
<b>Est, sr</b>	Elastance statique du système respiratoire
<b>Est,pt</b>	Elastance statique de la paroi thoracique
<b>Est,tp</b>	Elastance statique du poumon
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Fraction inspirée en oxygène
<b>[<sup>18</sup>F]-FDG</b>	fluoro-désoxy-glucose marqué au Fluor 18
<b>FT</b>	Fraction tissulaire
<b>GDS</b>	Gaz du sang
<b>H<sub>2</sub><sup>15</sup>O</b>	Eau marquée à l'oxygène-15
<b>Hz</b>	Hertz (1 événement par seconde)
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>λ</b>	Coefficient de partition
<b>LBA</b>	Lavage broncho-alvéolaire
<b>LIVM</b>	Lésions induites par la ventilation mécanique
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharide
<b>μ</b>	Coefficient d'atténuation
<b>mCi</b>	Millicurie
<b>min</b>	Minute
<b>[<sup>13</sup>N]-N<sub>2</sub></b>	Azote marquée à l'azote 13
<b>NO</b>	Monoxyde d'azote
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel systémique
<b>PAM</b>	Pression artérielle systémique moyenne
<b>Pao</b>	Pression dans les voies aériennes

<b>PaO<sub>2</sub></b>	Pression partielle en oxygène dans le sang artériel systémique
<b>PAPM</b>	Pression artérielle pulmonaire moyenne
<b>PAPO</b>	Pression artérielle pulmonaire en occlusion
<b>PAS</b>	Pression artérielle systémique
<b>PASM</b>	Pression artérielle systémique moyenne
<b>PEP</b>	Pression expiratoire positive
<b>PEPt</b>	Pression expiratoire positive totale (= pression statique élastique télé-expiratoire)
<b>Pplat</b>	Pression plateau (= pression statique élastique téléinspiratoire)
<b>Pplat,sr</b>	Pplat du système respiratoire
<b>Pplat,tp</b>	Pplat transpulmonaire
<b>PvO<sub>2</sub></b>	Pression partielle en oxygène dans le sang veineux mêlé
<b>SDRA</b>	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
<b>Sec</b>	Secondes
<b>SPECT</b>	Single-photon emission-computed tomography
<b>SRLF</b>	Société de Réanimation de Langue Française
<b>TEP</b>	Tomographie par émission de positons
<b>Ti</b>	Temps inspiratoire
<b>TIE</b>	Tomographie par impédance électrique
<b>TTOT</b>	Durée totale du cycle respiratoire
<b>TNF</b>	Tumor necrosis factor
<b>Tx</b>	Thromboxane
<b>VA<sub>atten</sub></b>	Volume pulmonaire aéré déterminé à partir des images d'atténuation
<b>VA</b>	Volume pulmonaire aéré déterminé à partir des images de [ <sup>13</sup> N]-N <sub>2</sub>
<b>VA/Q</b>	Rapports ventilation-perfusion
<b>V/VA</b>	Ventilation alvéolaire spécifique mesurée en TEP
<b><math>\dot{V}</math></b>	Ventilation alvéolaire mesurée en TEP
<b>VM</b>	Ventilation Mécanique
<b>VT</b>	Volume Courant
<b>VTTIE</b>	Ventilation pulmonaire mesurée en TIE

# **INTRODUCTION**



Le Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est caractérisé par une inflammation majeure et une hyperperméabilité pulmonaire associées à des anomalies cliniques, radiologiques et physiologiques qui ne peuvent être expliquées par une élévation de la pression dans l'oreillette gauche [1]. Ce syndrome est encore aujourd'hui à l'origine d'une mortalité supérieure à 50% [2]. La prise en charge d'un patient en SDRA repose sur la mise en place précoce d'une ventilation mécanique (VM) avec pression expiratoire positive (PEP), du traitement étiologique et de traitements adjuvants dont fait partie le décubitus ventral (DV). Des études à grande échelle ont montré l'importance du réglage d'un faible volume courant (VT) sur la diminution de la mortalité [3-5]. Contrairement au réglage du VT, le réglage de la PEP est encore aujourd'hui sujet à controverse. La PEP et le DV sont deux techniques entraînant des modifications de la répartition de la ventilation et de la perfusion pulmonaires. Or, ces deux paramètres ont des conséquences importantes sur l'inflammation pulmonaire. Ainsi, l'étude de la répartition de la ventilation et de la perfusion régionales est primordiale pour comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette hypoxémie sévère.

Le développement de techniques d'imagerie fonctionnelle permet aujourd'hui d'étudier de manière non invasive ces paramètres physiologiques. La tomographie par impédance électrique (TIE) et la tomographie par émission de positons (TEP) font partie de ces techniques d'imagerie fonctionnelle. La TIE permet une étude non invasive de la ventilation pulmonaire, et peut être utilisée au chevet du malade. La TEP permet notamment l'étude de la ventilation, de la perfusion et de l'inflammation pulmonaires grâce à l'utilisation de différents traceurs radioactifs.

Expérimentalement, plusieurs modèles ont été développés pour tenter de reproduire le SDRA. Parmi ceux-ci, l'instillation intra-trachéale d'acide chlorhydrique et l'agression pulmonaire par la ventilation mécanique sont deux modèles reproduisant une partie des lésions observées dans le SDRA. Le premier permet de reproduire l'effet d'inhalation de liquide gastrique, alors que le deuxième simule les effets délétères de la VM.

Ce travail commence par une synthèse bibliographique des connaissances sur la prise en charge ventilatoire des patients en SDRA puis décrit les bases théoriques de la mesure de la ventilation pulmonaire en TIE et la mesure de la ventilation, de la perfusion et de l'inflammation pulmonaires en TEP. Les deux modèles expérimentaux cités ci-dessus et utilisés dans cette étude sont ensuite présentés, ainsi que leurs conséquences physiopathologiques et leur pertinence clinique.

Seront ensuite exposés les travaux expérimentaux.

Nous présenterons tout d'abord une étude portant sur la validation de la mesure de la ventilation régionale en TIE par rapport à la TEP chez le porc indemne d'agression pulmonaire.

La deuxième étude présentera la comparaison entre deux méthodes de mesure de la ventilation spécifique et du volume aéré pulmonaires à partir des modèles mono- et bi-compartimentaux décrits dans la littérature [6] : une première méthode utilisant des prélèvements de gaz inhalé au niveau du circuit du respirateur, et l'autre méthode sans aucun prélèvement de gaz.

Enfin, nous présenterons une étude physiopathologique réalisée chez le porc agressé à l'acide chlorhydrique explorant les interactions entre la ventilation, la perfusion et l'inflammation pulmonaire lors de différentes stratégies ventilatoires.

**PREMIERE PARTIE :**  
**RAPPEL DES CONNAISSANCES**  
**BASES THEORIQUES**

# I. LE SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUE

## A. La définition de 1994 et ses limites

Le SDRA a été défini lors de la conférence de consensus américano-européenne de 1994 [1]. Il s'agit d'un ensemble de manifestations cliniques, radiologiques et physiologiques qui traduisent une intense *inflammation* pulmonaire et une *hyperperméabilité pulmonaire*, en réponse à différentes agressions aiguës du parenchyme pulmonaire. Ces anomalies ne doivent pas être expliquées par une élévation de la pression dans l'oreillette gauche. Le SDRA est la forme sévère de l'Acute Lung Injury (ALI).

Quatre critères diagnostiques ont été retenus par les experts :

- la survenue rapide d'une insuffisance respiratoire
- une hypoxémie sévère ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  pour le SDRA et  $\leq 300$  pour l'ALI, quel que soit le niveau de PEP)
- la présence d'infiltrats pulmonaires bilatéraux à la radiographie
- l'absence d'élévation de la pression auriculaire gauche

Cette définition a permis d'harmoniser les critères diagnostiques définissant le SDRA, aidant ainsi à la réalisation d'études à grande échelle sur sa prévalence, son taux de mortalité et sa prise en charge.

Cette définition qui est toujours universellement acceptée présente plusieurs limites :

- des limites liées aux critères radiologiques. Il existe une variabilité inter-observateur importante pour le diagnostic radiologique du SDRA, avec un agrément inter-observateur modéré chez l'adulte [7, 8] et surtout chez l'enfant [9, 10]. De plus, la performance diagnostique de la radiographie pulmonaire au cours du SDRA semble mauvaise comparativement au scanner. Toutefois, il ne paraît pas licite d'imposer dans la définition du SDRA un critère scanographique en raison des risques liés au transport en service de radiologie que nécessite cet examen et au taux d'irradiation du scanner bien supérieur à celui de la radiographie.
- des limites liées aux critères gazométriques. La conférence de consensus ne stipule pas de critère de PEP, de VT ou de fraction inspirée en oxygène ( $\text{FiO}_2$ ) pour calculer le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . Or, il est bien établi que ces 3 variables [11-13] influent sur la valeur de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . Il en résulte que, selon les réglages du respirateur, un même patient peut être qualifié du diagnostic de SDRA ou d'ALI modéré voire sortir des critères d'ALI [2]. De plus, le calcul de la fraction inspirée en oxygène ( $\text{FiO}_2$ ) requis

pour le diagnostic d'ALI est imprécis chez les patients non ventilés. Finalement, il existe une grande variabilité de la réponse à la ventilation au cours des 24 premières heures d'évolution du SDRA. En effet, entre 40 et 60% des patients avec des critères gazométriques de SDRA sortent de ces critères après 24 heures de ventilation avec un niveau de PEP  $\geq 5$  cm d'H<sub>2</sub>O [2, 12, 14, 15]. La mortalité des patients qui s'améliorent rapidement semble particulièrement basse (de l'ordre de 20% [2, 14, 15]), à l'inverse de celle des patients qui gardent les critères de SDRA à 24 heures (SDRA confirmé), qui atteint 50 à 70% [2, 14, 15].

- des limites liées au niveau de la pression auriculaire gauche (POG). Des valeurs de POG  $> 18$  mm Hg sont notées chez environ 30% des malades au cours de l'évolution du SDRA [16]. Cette augmentation de la POG est probablement liée à un excès de remplissage vasculaire et traduit un bilan hydrique positif.

Enfin, les éléments fondamentaux de la physiopathologie du SDRA (inflammation, hyperperméabilité) ne sont pas appréhendés par cette définition. C'est pourquoi elle est qualifiée d'**opérationnelle**, c'est à dire qu'elle ne définit pas le SDRA selon sa nature, mais permet de détecter cette pathologie par des données rapidement accessibles. La pertinence de la définition est toutefois difficile à évaluer, dans la mesure où il n'existe pas de méthode diagnostique de référence, mais il est admis que les lésions anatomopathologiques du SDRA correspondent à un dommage alvéolaire diffus [17]. Sur une étude autopsique portant sur 383 patients décédés en réanimation [18], la sensibilité et la spécificité de la définition de 1994 ont été respectivement estimées à 75 et 84%.

La Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) a proposé un concept de SDRA confirmé, défini par la persistance des critères de SDRA après 24 heures de VM avec une PEP de 5 cm d'H<sub>2</sub>O [19]. Cette nouvelle définition permet de sélectionner les patients avec le plus mauvais pronostic, et devrait permettre d'homogénéiser les patients inclus dans les essais thérapeutiques.

## **B. Prévalence**

La prévalence de ce syndrome est assez mal connue et varie dans les différentes études en fonction des critères d'inclusion utilisés. La dernière étude européenne, qui se base sur la définition de 1994, fait état d'une prévalence de 7,1% du total des admissions en réanimation avec un taux de mortalité de 57,9% [20]. Ce taux de mortalité élevé explique et justifie l'importance des recherches expérimentales et cliniques réalisées sur le SDRA.

### C. Physiopathologie

La physiopathologie du SDRA est extrêmement complexe et aujourd'hui encore incomplètement élucidée. L'inflammation pulmonaire majeure rencontrée dans le SDRA peut être la conséquence d'une agression pulmonaire directe ou indirecte à l'origine d'une lésion de la membrane alvéolo-capillaire. L'agression pulmonaire directe a pour origine principale une pneumopathie infectieuse (ex : grippe H1N1, syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), *Légionella pneumophila*, ...), ou encore une inhalation de liquide gastrique ou de produit caustique. L'agression pulmonaire indirecte est le plus souvent la conséquence de bactériémie ou de sepsis extra-pulmonaire. Ces deux types d'agression vont induire 4 effets principaux à l'échelle cellulaire et biochimique [17] :

- une lésion des cellules épithéliales (pneumocytes I et II) qui deviennent nécrotiques ou apoptotiques, à l'origine d'une augmentation de la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire sur son versant épithélial et d'un œdème interstitiel puis alvéolaire
- un œdème des cellules endothéliales avec formation de brèches dans l'endothélium qui vont entraîner une augmentation de la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire sur son versant endothélial, associé à la formation de thrombi capillaires, qui vont induire une diminution de la vascularisation de l'alvéole
- une altération du métabolisme du surfactant à l'origine d'une diminution de ses propriétés tensio-actives entraînant une tendance au collapsus alvéolaire
- un afflux de polynucléaires neutrophiles dans l'interstitium et l'espace alvéolaire. Ces cellules vont participer à la défense anti-infectieuse, mais peuvent promouvoir des dégâts dans les tissus sains avoisinants par un relargage de cytokines pro-inflammatoires, d'agents oxydants, de protéases....

A l'échelle pulmonaire, l'expression des lésions pulmonaires du SDRA est une réduction majeure du volume pulmonaire aéré, qui est comparable à celui mesuré chez l'enfant sain de 5-6 ans [21], d'où le terme de "**baby lung**" couramment utilisé pour conceptualiser ces modifications. La réduction du volume pulmonaire est associée à une **rigidité accrue du poumon** (par altération du surfactant), à un **shunt intra-pulmonaire**, conséquence de la présence de zones pulmonaires non aérées et perfusées et à une **hypertension artérielle pulmonaire** (HTAP) dans 10% des cas responsable d'une insuffisance ventriculaire droite [22].

La physiopathologie du SDRA telle qu'elle concerne la présente thèse est en fait la physiopathologie de l'usage de la ventilation mécanique (VM) au cours du SDRA. La VM

consiste à remplacer la ventilation spontanée d'un patient par l'insufflation régulière, en pression positive, d'un volume de gaz par le ventilateur. Cette VM vise à assurer la survie du malade en attendant la résolution de la cause du SDRA en améliorant l'oxygénation sanguine et en diminuant le travail respiratoire [23].

Il a été mis en évidence dans de nombreuses études expérimentales et cliniques le rôle potentiellement délétère de la VM à l'origine de lésions induites par la ventilation mécanique (LIVM) [24]. D'abord attribuées à une augmentation de pression dans les voies aériennes (barotrauma), les LIVM ont ensuite été reliées à une augmentation du volume pulmonaire (volotrauma) et notamment au volume pulmonaire télé-inspiratoire [25, 26]. La microscopie électronique met en évidence directement des lésions de la membrane alvéolo-capillaire [27] dont la perméabilité est augmentée et un œdème pulmonaire est généré du fait des contraintes mécaniques imposées. Puis, le lien avec l'inflammation est mis en évidence. Des rats sont agressés in vivo par endotoxine ou sérum salé. Leurs poumons sont ensuite excisés et ventilés in vitro pendant deux heures selon différentes combinaisons de PEP et de VT. La stratégie ventilatoire avec grand VT et PEP nulle est associée à une augmentation de la concentration des cytokines dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA). Ces constatations ont donné naissance au concept de bio-trauma il y a maintenant 10 ans [28]. Ces observations ont été reproduites cliniquement. Ranieri et coll. ont ainsi montré qu'une stratégie ventilatoire protectrice est associée à une réduction des cytokines pro-inflammatoires pulmonaires et systémiques [29].

De multiples études sont réalisées pour caractériser ces phénomènes. Les cellules endothéliales, alvéolaires et de la matrice extracellulaire sont sensibles aux forces exercées par la VM : c'est le concept de mécanosensation [30], par lequel des forces mécaniques vont être ressenties par les cellules et transformées en un signal biochimique à l'origine d'un signal intracellulaire. Cette capacité cellulaire est à l'origine de modifications intenses des signaux transmis par les cellules : c'est le phénomène de mécanotransduction [31].

Ces mécanismes physiopathologiques sont encore mal connus. De nombreuses études visent à mettre en évidence les différents signaux et gènes à l'origine des LIVM. Le séquençage des gènes lors de différentes agressions pulmonaires a permis de décrire la chronologie d'apparition et l'implication de différents gènes au cours du SDRA et des LIVM. Une revue de synthèse publiée en 2007 reprend ces différents points [32].

Ces différentes observations sont à l'origine des nombreuses études visant à déterminer une ventilation dite « protectrice ».

## **D. La ventilation mécanique dans le SDRA**

Le traitement du SDRA repose sur la mise en place précoce d'un traitement étiologique, d'une VM en pression positive associés ou non à des traitements adjuvants.

Le concept de « ventilation protectrice » a émergé dans les années 1990 [33] quand le rôle délétère de la VM a été mis en évidence. Cette dernière est susceptible d'entretenir ou d'aggraver des lésions pulmonaires préexistantes en provoquant de la surdistension-hyperinflation pulmonaire (LIVM à haut volume) [25], ou des phénomènes d'ouverture-fermeture répétés des petites voies aériennes (LIVM à bas volume) [34].

La VM protectrice a donc pour objectifs, d'une part de réaliser un recrutement alvéolaire suffisant (pour limiter les LIVM à bas volume), d'autre part d'éviter la surdistension pulmonaire (pour limiter les LIVM à haut volume). Pour ce faire, le réanimateur peut régler deux paramètres essentiels : le VT et la PEP. L'optimisation de ces réglages est rendue compliquée par l'hétérogénéité spatiale des lésions pulmonaires au cours du SDRA [23]. En effet, les images obtenues grâce au scanner ont permis de mettre en évidence la grande hétérogénéité du poumon atteint de SDRA, avec des zones bien aérées, des zones non aérées et des zones hyperinflatées, réparties de manière hétérogène et variable en fonction des patients [35, 36]. Ces zones vont avoir une mécanique ventilatoire très différente, ce qui explique la difficulté du réglage optimal de la VM.

### ***1. L'apport des études cliniques***

#### **i. Pour le réglage du volume courant**

Le VT correspond au volume insufflé au malade à chaque cycle respiratoire. L'air insufflé va préférentiellement aller dans les zones pulmonaires déjà aérées. Au cours du SDRA, en l'absence d'adaptation du VT à la réduction de volume pulmonaire aéré, le VT délivré risque de surdistendre certaines zones préalablement aérées. Mais une partie du VT va aussi se distribuer dans des zones non aérées, à l'origine d'un recrutement alvéolaire. Une partie des zones recrutées à l'inspiration va être dérecrutée au cours de l'expiration suivante, à l'origine des phénomènes d'ouverture-fermeture des petites voies aériennes.

L'importance du réglage du VT a été suggérée par l'étude d'Hickling et coll. en 1990 [33], qui rapporte que la diminution du VT dans le cadre d'une stratégie d'hypercapnie permissive permet une diminution de 60% de la mortalité. L'étude d'Amato et coll. [4], comparant une ventilation conventionnelle (PEP minimale pour maintenir une oxygénation adéquate et VT de 12 ml.kg<sup>-1</sup>) avec une ventilation protectrice (PEP réglée avec la courbe pression-volume et



VT de moins de  $6 \text{ ml.kg}^{-1}$ ) a également montré une diminution de la mortalité à 28 jours (38% vs 71%), un taux de sevrage du respirateur plus important et moins de barotrauma chez les patients ventilés avec la ventilation protectrice. Cependant, dans cette étude, petit VT et PEP élevée peuvent chacun jouer un rôle dans la diminution de la mortalité. D'autres études de la même époque n'ont pas permis de mettre en évidence de différence sur des patients ayant un SDRA [37-39]. Dans ces études, les différences entre les VT étaient faibles, et le réglage de la PEP se faisait en fonction de l'oxygénation du patient et n'était pas très différent entre les groupes.

L'importance de la diminution du VT a cependant été confirmée par un essai thérapeutique de grande ampleur publié en 2000 [3]. Cette étude, réalisée sur 861 patients, a montré une diminution de 22% de la mortalité lorsque les malades étaient ventilés avec un VT de  $6 \text{ ml.kg}^{-1}$  par rapport aux patients ventilés avec un VT de  $12 \text{ ml.kg}^{-1}$ . Ce résultat a été confirmé chez les patients ayant un SDRA persistant (inclusion des patients uniquement après 24h de VM), avec une diminution significative de la mortalité en soins intensifs (32% vs 53%) et à la sortie de l'hôpital (34% vs 55%), associée à une augmentation significative des jours sans VM (6 vs 10) en faveur du groupe ventilation protectrice (VT faible et PEP réglée en fonction de la courbe pression-volume) [5].

En pratique, l'ordre de grandeur de VT recommandé par un groupe d'experts français se situe entre 5 et  $10 \text{ ml.kg}^{-1}$  de poids idéal théorique [40], avec comme objectif le maintien de la pression télé-inspiratoire ou pression plateau du système respiratoire ( $P_{\text{plat, sr}}$ ) sous la limite de 30 cmH<sub>2</sub>O. Néanmoins, ces recommandations ne garantissent pas la prévention de la surdistension régionale dans la mesure où 33% des patients ventilés présentent des zones hyperinflatées au scanner, associées à une augmentation significative des cytokines pro-inflammatoires dans le LBA [36]. C'est pourquoi certaines équipes cherchent à baisser encore plus le VT, en dessous de  $6 \text{ ml.kg}^{-1}$ . Pour prendre en charge l'acidose respiratoire qui en résulte, Terragni et al. ont adjoint une épuration extracorporelle de CO<sub>2</sub> à la diminution du VT à  $4,2 \text{ ml.kg}^{-1}$  afin de maintenir une  $P_{\text{plat}}$  entre 25 et 28 cm d'H<sub>2</sub>O. Ce traitement a permis de diminuer l'inflammation pulmonaire après 72 heures de VM sans effets secondaires [41]. Un essai multicentrique international va débiter prochainement.

## **ii. Pour le réglage de la PEP**

La PEP correspond à la pression positive résiduelle maintenue dans les voies aériennes par le respirateur en fin d'expiration. L'application d'une PEP permet une amélioration de l'oxygénation des patients grâce au recrutement des alvéoles collabées [42], et donc de

diminuer la FiO<sub>2</sub> [17, 23]. Les effets de la PEP passent en grande partie par le pourcentage de poumon potentiellement recruté déterminé grâce au scanner [43].

Contrairement au consensus existant à propos du réglage du VT, le réglage de la PEP est toujours très discuté. Le choix du niveau de PEP adéquat est difficile car la sévérité des lésions varie en fonction des patients et au sein même du poumon d'un patient. Ainsi, la PEP peut recruter des zones atelectasiées, mais également surdistendre des zones normalement aérées. De plus, les lésions pulmonaires évoluent au cours du temps et le niveau de PEP devrait être adapté à ces variations.

De nombreuses études expérimentales ont montré l'intérêt de l'application d'une PEP dans la prévention des LIVM [25, 28, 34].

Des essais cliniques randomisés, à grande échelle, ont essayé de mettre en évidence l'effet du réglage de la PEP sur le devenir du patient. En théorie, une stratégie ventilatoire combinant un faible VT et la prévention de l'atelectrauma via l'application d'une PEP élevée permettrait une meilleure protection pulmonaire qu'une stratégie combinant petit VT et PEP faible. Les résultats des études de Amato et coll. [4] et Villar et coll. [5] corroborent cette théorie.

Brower et coll. ont comparé dans un essai randomisé (étude ALVEOLI) deux niveaux de PEP (13 vs 8 cmH<sub>2</sub>O), systématiquement appliqués selon un algorithme établi en fonction de la PaO<sub>2</sub> et de la FiO<sub>2</sub> à des patients atteints de SDRA [44], tout en maintenant un VT de 6 ml.kg<sup>-1</sup> et une pression plateau inférieure à 30 cm H<sub>2</sub>O. Ils n'ont pas mis en évidence de différence significative en termes de mortalité (25% dans le groupe PEP = 8 vs 27,5% dans le groupe PEP = 13).

L'étude française EXPRESS [45] a comparé une stratégie de « distension minimale », avec VT=6 ml.kg<sup>-1</sup> et PEP totale minimale pour obtenir un taux d'oxygénation cible (PEP entre 5 et 9 cm H<sub>2</sub>O), à une stratégie de « recrutement augmenté » avec VT=6 ml.kg<sup>-1</sup> et PEP maximale en conservant une P<sub>plat</sub> inférieure à 28-30 cm H<sub>2</sub>O. Là encore, aucune différence significative n'a été constatée en termes de mortalité entre les deux groupes. Cependant, les effets semblent plus bénéfiques chez des patients ayant un SDRA, l'absence de différence pouvant donc venir de la sélection des patients (patients avec ALI et SDRA). L'intérêt de hautes PEP sur des patients graves est également mis en avant dans l'étude ARIES de Villar et coll. [5].

Enfin l'étude LOVS, comparant une stratégie de ventilation protectrice « standard » (VT = 6 ml.kg<sup>-1</sup>, P<sub>plat</sub> inférieure à 30 cm H<sub>2</sub>O, PEP moyenne (9 cm H<sub>2</sub>O)) avec une stratégie ventilatoire visant à recruter les poumons (« *open-lung approach* » : VT=6 ml.kg<sup>-1</sup>, P<sub>plat</sub> inférieure à 40 cm H<sub>2</sub>O, PEP haute (15 cm H<sub>2</sub>O) réglée en fonction de la FiO<sub>2</sub> et manœuvres

de recrutement) sur des patients atteints d'ALI ou de SDRA, n'a pas montré de différence de mortalité entre les deux groupes [46].

Cependant, dans ces 2 dernières études, les groupes ventilés avec une PEP haute ont montré une amélioration de la morbidité (diminution de la durée d'hospitalisation, diminution des défaillances d'organes extra-pulmonaires, diminution du recours à des manœuvres de réanimation) et une amélioration de l'oxygénation dans les 3 études. De plus, aucune des études n'a pu mettre en évidence d'effets délétères des hautes PEP.

Deux méta-analyses ont été réalisées à partir des études cliniques sur les effets de la PEP [47, 48]. Il en ressort que les hautes PEP diminuent la mortalité des patients les plus hypoxémiques (en SDRA) mais pas des patients avec ALI. La réduction absolue du risque de mortalité est de 4% [47] ce qui explique la difficulté des essais cliniques à réunir un nombre suffisant de patients pour avoir une puissance statistique suffisante [47].

Enfin, aucune de ces 2 méta-analyses n'a pu mettre en évidence d'effet délétère des hautes PEP.

### **iii. Pour la mise en décubitus ventral**

Des traitements adjuvants à la VM peuvent être mis en place, comme le monoxyde d'azote inhalé (NO), la ventilation par oscillation à haute fréquence ou le décubitus ventral (DV). Le DV est facilement réalisable en réanimation, d'où l'importance des recherches cliniques et expérimentales sur ses effets.

Peu de données sont disponibles sur la capacité du DV à réduire les LIVM, notamment chez l'homme. Expérimentalement, le DV réduit les LIVM par les hauts VT chez le chien à poumons initialement sains [49], permet de rallonger le temps d'apparition des LIVM chez le rat [50] et réduit le risque de LIVM chez les patients en ALI/SDRA précoces [51].

Le DV est utilisé chez les patients présentant une insuffisance respiratoire sévère et permet une amélioration parfois spectaculaire de l'oxygénation [52]. Le mécanisme exact n'est pas connu. Différentes hypothèses ont été avancées comme le recrutement alvéolaire [53] principalement dans les régions dorsales non dépendantes [42], la redistribution de la ventilation vers les zones dorsales qui restent les mieux ventilées [42, 54, 55], améliorant ainsi le rapport ventilation/perfusion, une homogénéisation de la distribution du VT dans le poumon [56], une diminution de la compression du cœur sur les poumons [57].

Quatre essais randomisés contrôlés (par rapport au décubitus dorsal (DD)) testant l'effet du DV sur la mortalité ont été réalisés. L'essai italien publié en 2001, incluant 304 malades ayant comme critère d'inclusion ceux de l'agression pulmonaire aiguë, n'a montré aucune

différence de mortalité [58]. L'essai espagnol a testé la mise très précoce en DV, au moins 20 heures par jour, chez des malades en SDRA. Cet essai a été interrompu prématurément par insuffisance d'inclusion. Il montre une tendance vers une diminution de la mortalité mais n'a pas la puissance suffisante (136 malades inclus contre 200 prévus) pour atteindre une différence significative [59]. L'essai français a testé la mise en place précoce du DV, au moins 8 heures par jour, chez des malades intubés pour insuffisance respiratoire aiguë hypoxémiant. La différence de mortalité n'est encore là pas significative [60]. Le dernier essai regroupe 342 adultes en SDRA ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200$ ) dans 25 centres de soins intensifs. Aucune différence significative entre les patients du groupe DD et ceux du groupe DV n'a pu être obtenue en termes de survie à 28 jours et à 6 mois, malgré un taux de complication plus important dans le groupe DV. Cependant, la survie est plus importante en DV dans le sous-groupe de patients en hypoxémie sévère ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100$ ) que dans le sous-groupe de patients en hypoxémie modérée ( $100 \leq \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200$ ) [61].

Deux méta-analyses ont été réalisées permettant de rassembler les résultats de 13 essais sur 1559 patients [62] et de 5 essais comprenant 1372 patients [63]. Elles confirment l'absence d'effet du DV sur la mortalité, que le DV soit appliqué pendant de longues périodes ou non, et ce malgré l'amélioration significative de l'oxygénation et la diminution significative de la fréquence des pneumonies associées à la VM. Le principal effet secondaire observé est l'augmentation des risques d'apparition d'escarres.

Cependant, il est préconisé chez les patients ayant une hypoxémie sévère pour l'amélioration de l'oxygénation qu'il permet [62] et les effets positifs qu'il a sur les patients les plus graves [58]. Cette tendance observée dans les différentes études a été testée dans deux méta-analyses récentes qui ont montré une diminution significative de la mortalité (entre 10 et 16%) chez les patients les plus hypoxémiques ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ ) [64, 65]. Le DV est associé à des effets secondaires non négligeables (ulcères de pression, retrait involontaire du drain thoracique, obstruction de la sonde d'intubation), les auteurs ne le recommandent donc pas en routine. Un essai multicentrique prospectif randomisé contrôlé (étude PROSEVA) est en cours depuis janvier 2008 en France afin de tester l'effet du DV (séances quotidiennes d'au moins 16 heures) chez ces patients les plus graves ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 150$  avec  $\text{FiO}_2 \geq 60\%$  et  $\text{PEP} \geq 5$  cm H<sub>2</sub>O) [66].

## **2. Méthodes de réglage de la PEP - courbe Pression-Volume**

De nombreuses recherches visent à développer des méthodes simples permettant de régler la PEP en prenant en compte le fonctionnement et la structure du poumon lésé. Les deux

méthodes principalement utilisées sont le scanner et l'étude de la courbe Pression-Volume (courbe PV).

Le scanner thoracique semble intéressant pour caractériser au mieux la morphologie pulmonaire, évaluer la distribution de la perte d'aération et ainsi optimiser la PEP, mais requiert le transport du patient dans un service de radiologie. Le risque lié au transport de ces patients graves doit donc être contrebalancé par un bénéfice directement lié au résultat de l'examen, bénéfice qui n'a à ce jour pas été démontré. De plus, les patients sont soumis à un taux d'irradiation non négligeable et pouvant être néfaste [67, 68]

La courbe PV du système respiratoire est un outil d'exploration de la mécanique respiratoire globale, qui met en relation la pression des voies aériennes et le volume insufflé. Elle est utilisée en recherche et en clinique afin de quantifier les propriétés élastiques des poumons et du système respiratoire. Son grand avantage est qu'elle peut être réalisée au chevet du malade, sans son déplacement. Sa limite est de fournir une mesure globale de l'état du système respiratoire, sans préciser les différences régionales et ne rend donc pas bien compte de la grande hétérogénéité des lésions pulmonaires rencontrées dans le SDRA. Elle peut être réalisée lors de l'inspiration ou de l'expiration, au moyen de différentes techniques :

- Occlusions multiples en mode pression contrôlée : la pression dans les voies aériennes est augmentée de 0 à 35 cm d'H<sub>2</sub>O par pas de 5 cm H<sub>2</sub>O pour la partie inspiratoire, puis diminuée de la même manière pour la partie expiratoire. Les différentes valeurs de pression et de volume obtenues à chaque temps sont intégrées dans une équation sigmoïde pour obtenir une courbe PV du système respiratoire [69].
- Occlusions statiques [70]: en mode volume contrôlé, des cycles respiratoires test de VT différents (allant de 100 à 1500 ml par incrément de 100 ml) sont faits de manière randomisée par le respirateur. Avant chaque cycle test, une pause télé-expiratoire de 3 secondes, suivie par une pause télé-inspiratoire de 5 secondes sont réalisées. Chaque cycle test est séparé par cinq cycles de base et la durée de l'inspiration est ajustée pour garder le même débit inspiratoire. La pression est mesurée 5 secondes après le début de la pause télé-inspiratoire. La courbe PV est générée à partir des mesures faites aux différents cycles test.
- Débit lent continu : le patient est connecté au respirateur qui va insuffler à débit lent et constant un volume d'air jusqu'à une limite de volume ou de pression déterminée. L'expiration se passe sur le même principe, et les valeurs de volume et de pression sont intégrées. C'est cette dernière méthode qui a été utilisée dans notre étude (Figure 2 et Figure 1).

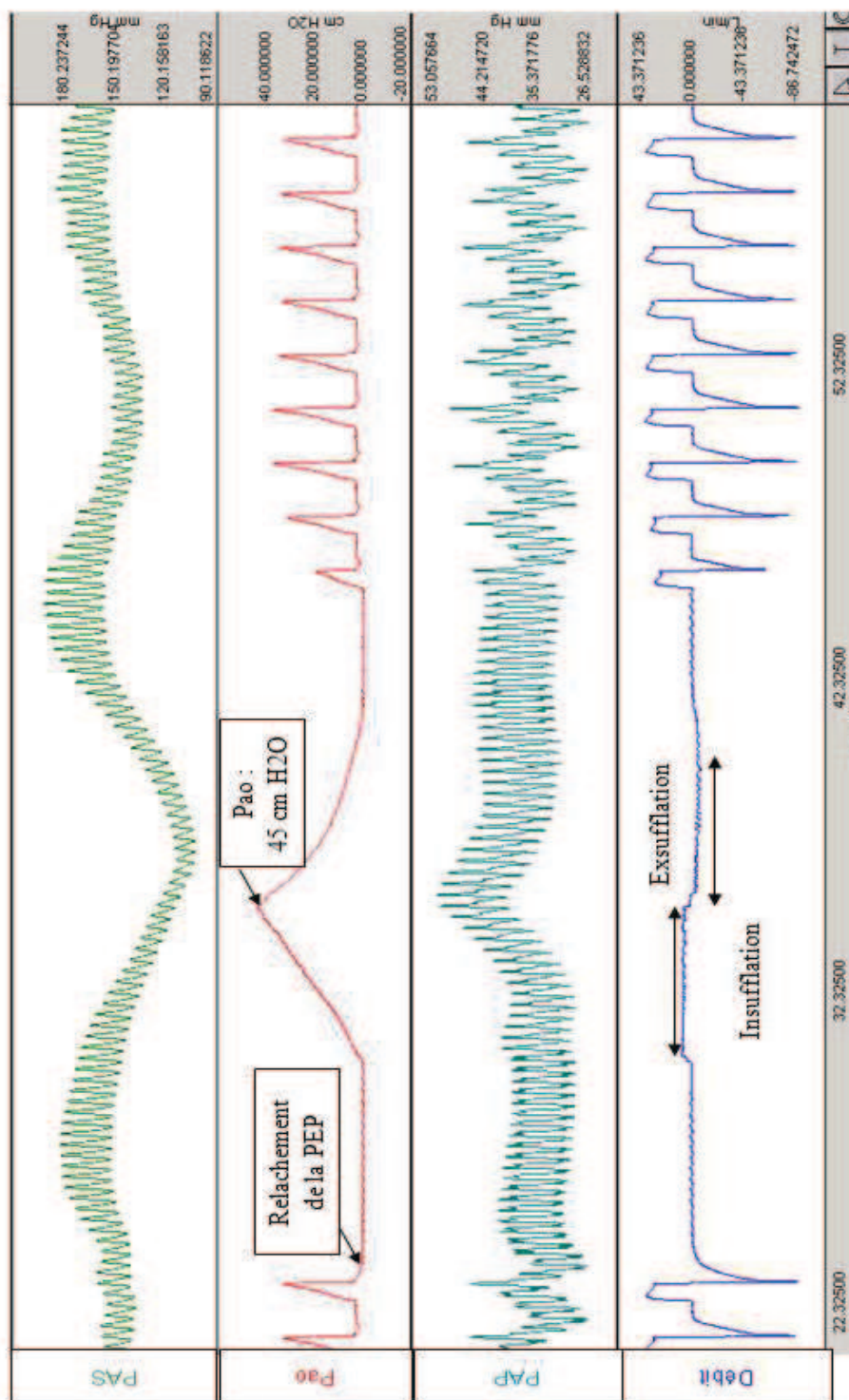


Figure 1 : Tracés de la pression artérielle systémique (PAS), de la pression dans les voies aériennes (Pao), de la pression artérielle pulmonaire (PAP) et du débit aérien (débit) lors de la réalisation de la courbe PV

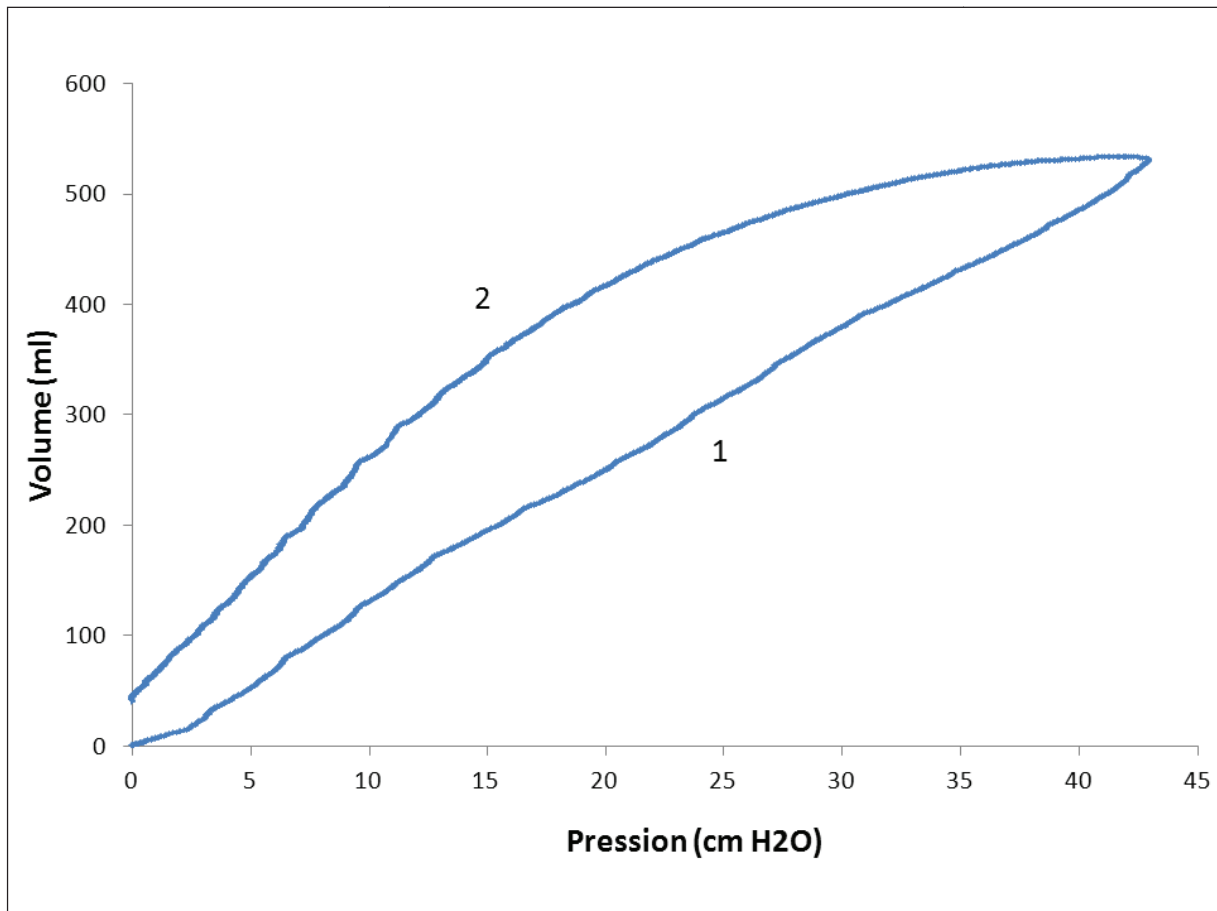


Figure 2 : Courbe pression volume réalisée à partir des données de pression et de volume chez l'un des porcs de notre étude par la méthode du débit lent continu.

1 : partie inspiratoire ; 2 : partie expiratoire

Chez les patients atteints de SDRA, la relation entre la pression et le volume pulmonaires est une courbe d'allure sigmoïde. Les branches inspiratoires et expiratoires sont légèrement décalées l'une par rapport à l'autre, réalisant une hystérésis qui dépend du surfactant, des phénomènes d'ouverture et fermeture des voies aériennes distales et du recrutement alvéolaire.

Lorsque la pente de la relation pression-volume (représentant la compliance pulmonaire ( $dV/dP$ )) est calculée sur l'ensemble des points obtenus, on décrit au cours de l'inspiration et de l'expiration un **point d'augmentation maximale de la compliance** ( $P_{mci}$ ) et un **point de diminution maximale de la compliance** ( $P_{mcd}$ ), entre lesquels il existe un **point d'inflexion** au sens mathématique (c, correspondant au point où la concavité change de sens c'est à dire où la dérivée seconde est nulle).

En pratique, les points remarquables cités ci-dessus sont le plus souvent déterminés par le clinicien en observant directement la courbe PV obtenue avec le respirateur. Or cette méthode est imprécise et subjective [71]. Une étude a en effet montré une grande variabilité entre cliniciens dans la détermination de ces points [72].

Ainsi, des modèles mathématiques ont été développés afin de limiter ces erreurs. Faire correspondre un modèle mathématique avec des données physiologiques permet d'avoir une méthode reproductible caractérisant la courbe PV et les différents paramètres dérivant de cette courbe [71].

**L'équation sigmoïde** est un modèle mathématique permettant d'obtenir de manière fiable les valeurs numériques des différents points remarquables cités plus haut aussi bien à partir de la partie inspiratoire que de la partie expiratoire de la courbe PV [71, 73]. Venegas et coll. a en outre montré que cette adéquation était valable aussi bien avec des poumons sains que dans différentes conditions pathologiques [71]. L'équation sigmoïde est la suivante :

$$V = a + [b/(1 + e^{-(P-c)/d})]$$

Où V correspond au volume pulmonaire, P à la pression dans les voies aériennes, et a, b, c, d sont des paramètres intégrés ayant une signification physiologique [71, 72] :

- a : exprimé en unité de volume, représente l'asymptote inférieure et approxime le volume résiduel pulmonaire lorsque le volume pulmonaire absolu et la pression d'ouverture des voies aériennes sont utilisés en tant qu'unité de mesure,
- b : exprimé en unité de volume, représente la distance entre a et l'asymptote supérieure, correspondant à la capacité inspiratoire ou au changement de volume total entre les deux asymptotes de la fonction,
- c : exprimé en unité de pression, représente le point d'inflexion (point où la concavité change de sens, où la dérivée seconde est nulle) et correspond à la pression à laquelle il y a la plus grande compliance pulmonaire,
- d : exprimé en unité de pression, représente l'intervalle de pression dans lequel se situe le plus de changement de volume.

L'équation sigmoïde permet également d'obtenir des valeurs mathématiques de Pmci et Pmcd. Ces points correspondent aux points d'intersection entre la tangente à la courbe PV au point c et les 2 asymptotes (Figure 3).



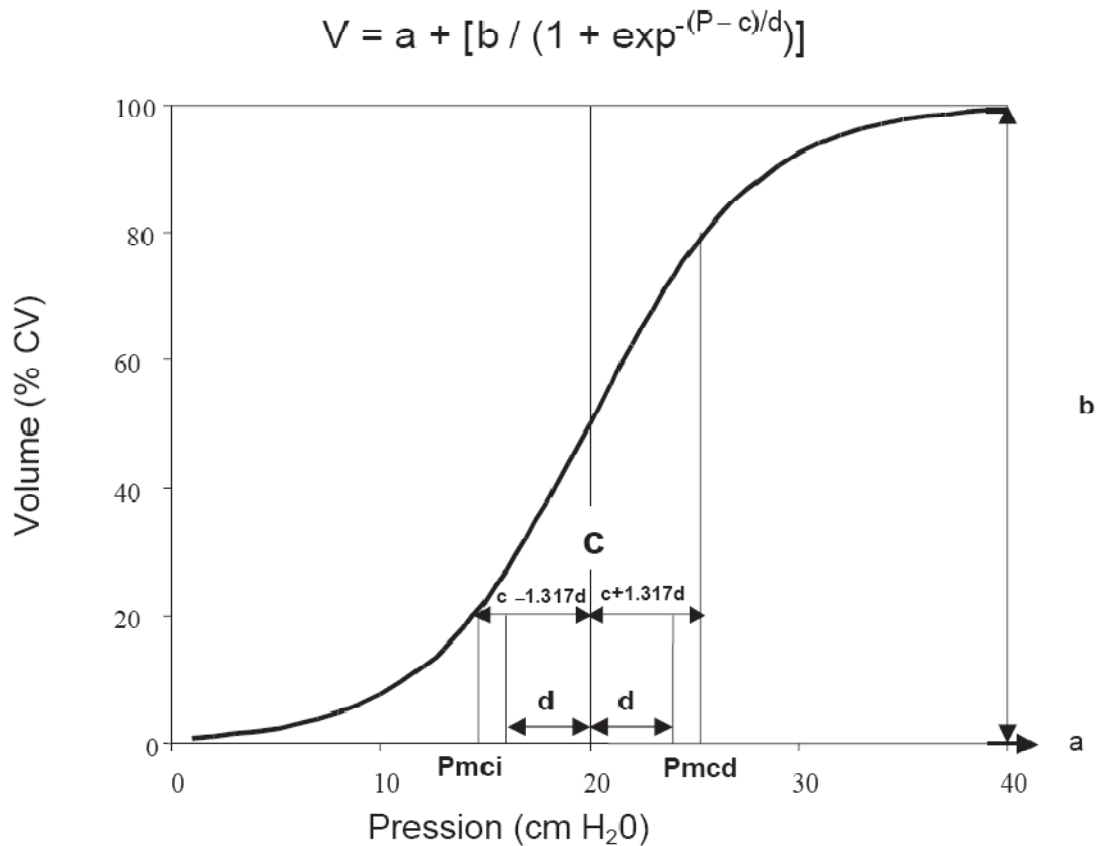


Figure 3: Equation sigmoïde modélisant la partie expiratoire de la courbe pression-volume

De nombreuses études sont réalisées afin de mettre en relation ces points remarquables et leur signification physiologique. Sur la partie inspiratoire de la courbe PV, le Pmci représenterait la pression à laquelle un maximum de recrutement alvéolaire survient [71], et Pmcd représenterait la pression au-dessus de laquelle la distension du parenchyme pulmonaire est maximale [71]. La partie comprise entre le Pmci et le Pmcd correspond à la zone de pressions pour lesquelles la compliance est linéaire et maximale, c'est-à-dire la zone de pressions où le poumon est le plus compliant. Ainsi, une ventilation réalisée entre ces deux points permettrait de limiter la surdistension alvéolaire et de maximiser le recrutement.

Cependant, la signification physiologique des points déterminés à partir de cette équation n'est pas encore bien définie.

Albaiceta et coll. [69] ont étudié la signification des points d'inflexion de la courbe PV grâce à la réalisation simultanée de coupes scanographiques. Ils ont ainsi pu mettre en évidence que le Pmcd de la portion expiratoire correspond à la pression à laquelle l'aération et le recrutement pulmonaires sont maximaux et où débute le phénomène de dérecrutement. Bayle et coll. [73] ont étudié l'équation sigmoïde à PEP nulle et montré que, sur la partie expiratoire

de la courbe, le point c correspondrait au début de la fermeture des voies aériennes et le Pmci se situerait entre le début de la fermeture et la fermeture complète des voies aériennes.

Dans deux études cliniques où la PEP a été réglée 2 cm d'H<sub>2</sub>O au-dessus du point d'inflexion inférieur de la partie inspiratoire de la courbe, il a été observé une diminution de la mortalité [4] et de l'inflammation pulmonaire [29]. Il faut cependant remarquer que dans ces 2 études, le VT était diminué en même temps que la PEP, ce qui peut expliquer ces bons résultats. En outre, les données physiologiques de ces études ont été acquises à partir de la partie inspiratoire de la courbe PV.

La partie expiratoire semble être plus appropriée pour la détermination de la PEP que la partie inspiratoire. En effet, la PEP est utilisée pour éviter le dérecrutement des alvéoles lors de l'expiration. Etant donné que le dérecrutement alvéolaire est un phénomène lié à l'expiration, il est justifié de croire que la PEP sera mieux réglée à partir de la partie expiratoire de la courbe PV.

## **II. La tomographie par impédance électrique**

L'hétérogénéité du parenchyme pulmonaire chez les patients atteint de SDRA nécessite un réglage du ventilateur basé sur des caractéristiques pulmonaires individuelles. Les techniques disponibles aujourd'hui pour l'étude de la mécanique respiratoire de chaque patient, au lit du malade, comme l'étude de la courbe PV, ne nous donnent qu'une information globale composite d'un poumon hétérogène.

La tomographie par impédance électrique (TIE) est un outil intéressant car c'est une technique d'imagerie non invasive, ne générant pas de radiation ionisante et pouvant être utilisée au lit du malade de manière répétée pour étudier la ventilation régionale du poumon [74].

### **A. Bases physiques de la TIE**

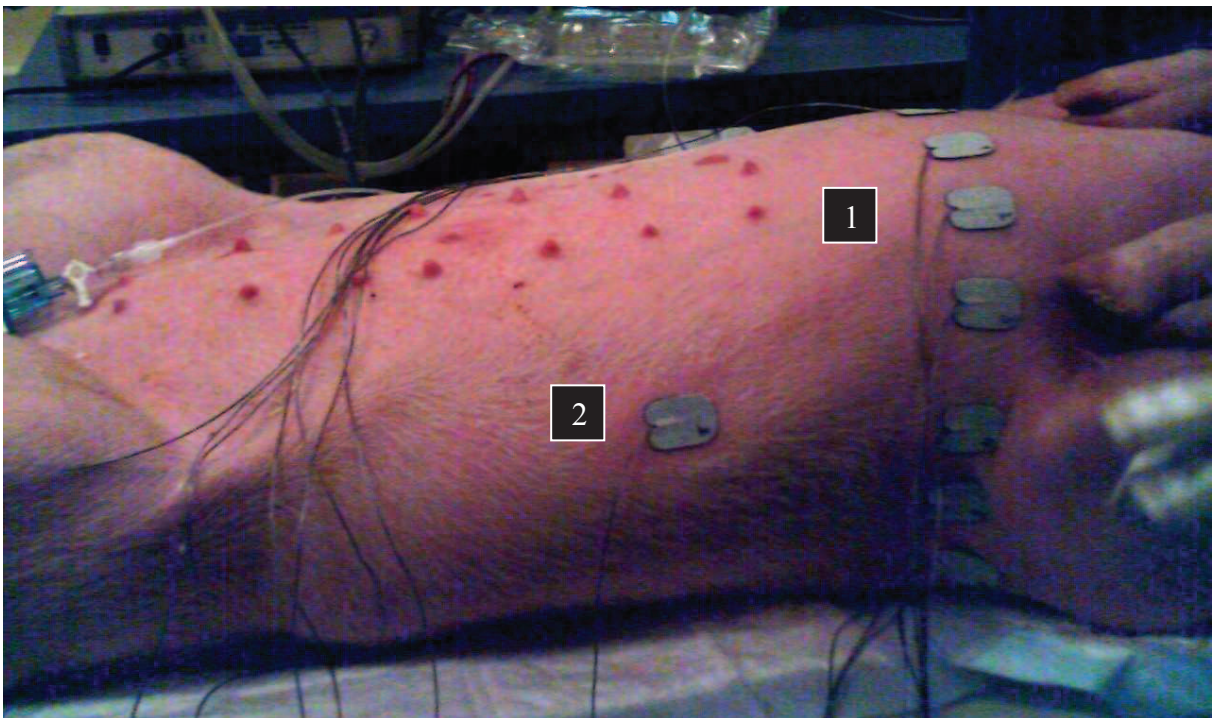
L'impédance ( $Z$ ) est une variable physique qui décrit les caractéristiques résistives d'un circuit électrique soumis à un courant électrique alternatif. La composition d'un tissu (son taux de graisse, sa concentration en ion, en eau, en sang...) détermine son impédance, encore appelée bio-impédance [74]. Un tissu ayant une forte concentration en eau extracellulaire, une forte concentration en électrolytes, de grandes cellules et un taux important de connections cellulaires par des gap-jonctions (ex : le sang, les muscles) aura une faible impédance. Inversement, la graisse, l'os ou l'air vont augmenter la bio-impédance [74].

Au cours des cycles respiratoires et cardiaques, la bio-impédance thoracique est influencée à la fois par la ventilation et la perfusion pulmonaires. Lors d'un cycle respiratoire forcé, l'impédance thoracique pourra varier jusqu'à plus de 100%, alors que la variation d'impédance lors d'un cycle cardiaque est de moins de 3% [75]. Des méthodes ont donc été développées pour séparer les changements d'impédance liés à la ventilation et de ceux liés à la perfusion comme le filtrage du signal par la fréquence cardiaque [75, 76], l'acquisition du signal synchronisé avec l'électrocardiogramme [77] ou l'administration d'un produit de contraste permettant d'augmenter le rapport signal à bruit en TIE [78].

En plus de ces modifications physiologiques, l'impédance peut varier suite à des modifications pathologiques. Dans le thorax, ces modifications peuvent être une augmentation de l'eau extravasculaire (présence d'un œdème pulmonaire), du volume sanguin intra-thoracique, une fibrose pulmonaire, d'un pneumothorax... Ainsi, cette technique est particulièrement adaptée à l'étude de la ventilation et du volume pulmonaire sur des poumons sains et agressés [79-81].

## **B. Acquisition et reconstruction des images de ventilation**

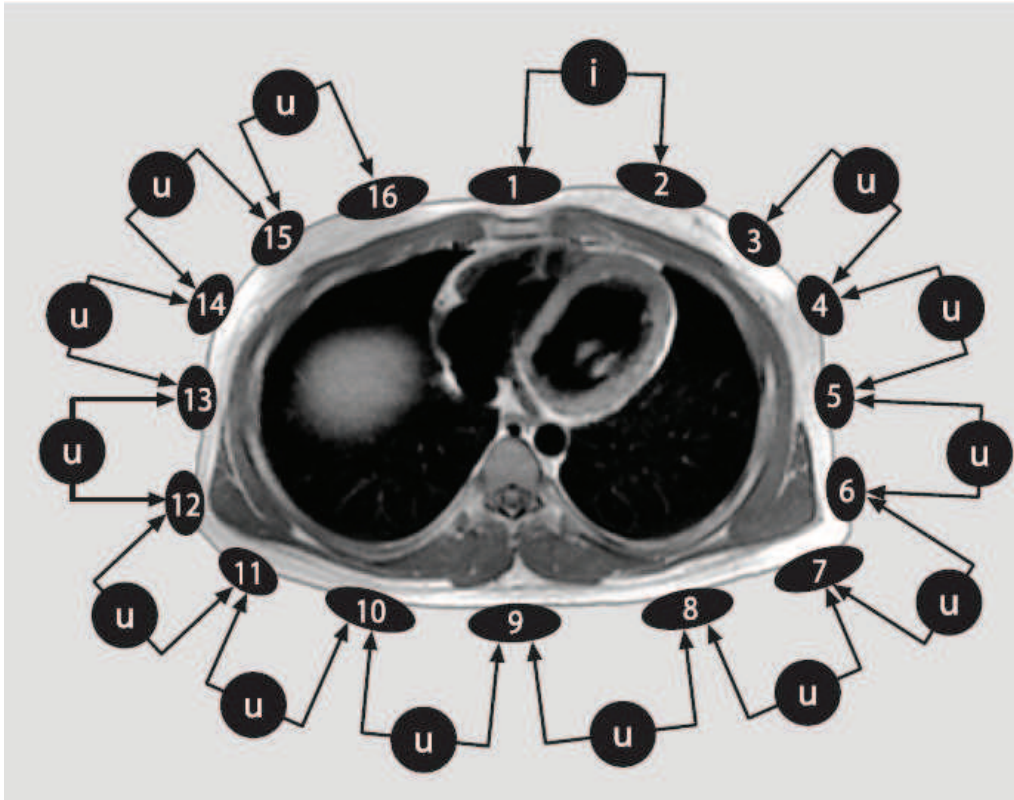
L'acquisition des données nécessite un tomographe, un ordinateur permettant le suivi et le recueil des données et des électrodes. Le tomographe utilisé dans l'étude est celui développé par Hahn et Hellige (Goettingen Goe-MF II system) possédant 16 électrodes (+ 1 électrode de référence). Celles-ci vont être placées circonférentiellement autour du thorax à égale distance l'une de l'autre (Figure 4). Comparé à 3 autres systèmes, il a le meilleur rapport signal à bruit [82].



**Figure 4 : Mise en place des électrodes pour l'acquisition des images en TIE sur un porc anesthésié en décubitus dorsal**

Electrodes de mesure (1), Electrode de référence (2)

Les mesures sont obtenues après application d'un courant alternatif de 50 Hz de faible intensité (5 mA) entre deux électrodes voisines. Les autres électrodes servent alors de récepteurs et mesurent la différence de potentiel entre 2 électrodes voisines. Une fois le signal reçu, le courant est appliqué par la paire d'électrodes suivante, et ainsi de suite (Figure 5).

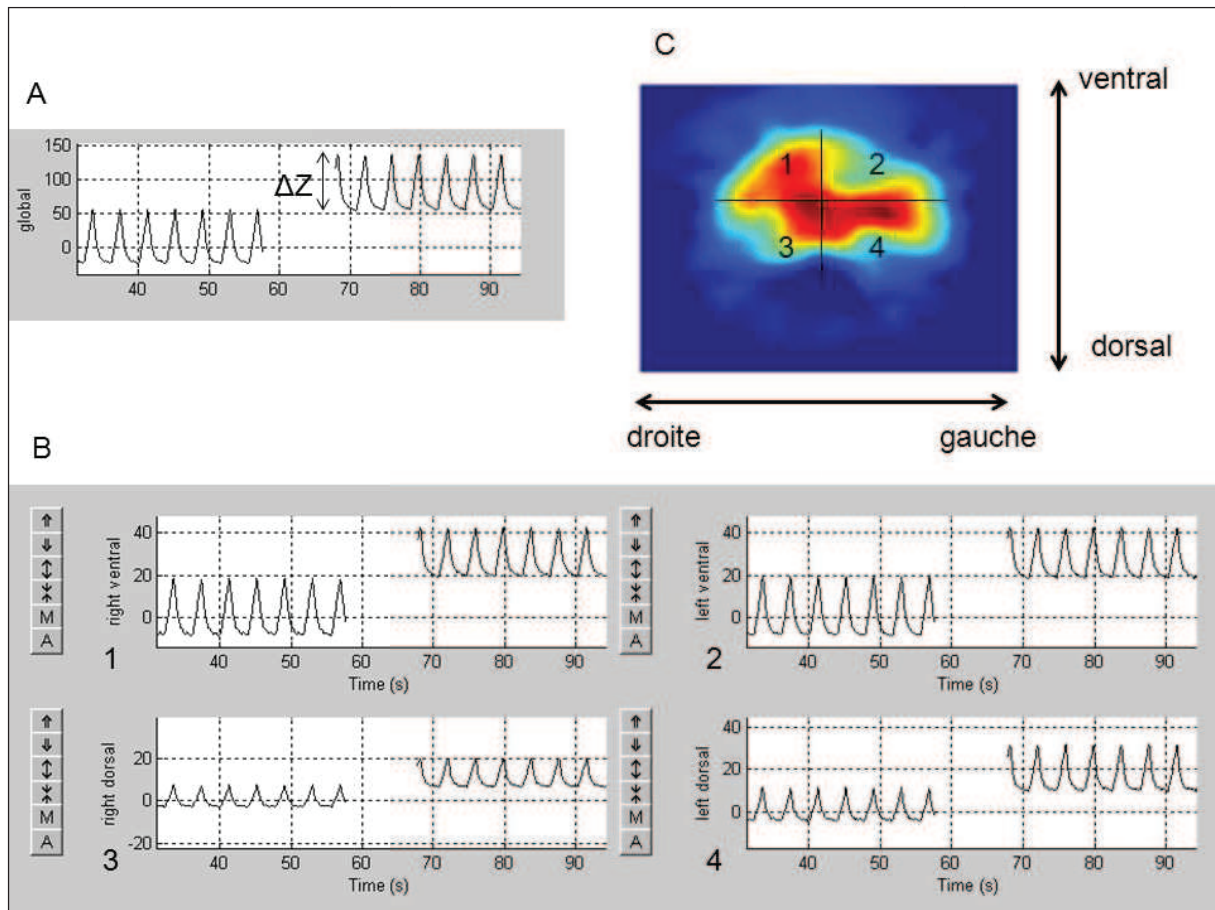


**Figure 5 :** Schéma représentant les électrodes de TIE en place (1 à 16), répartie à équidistance autour du thorax en un plan et une mesure de différence de potentiels (u) suite à l'application d'un courant (i). D'après [83]

Un cycle correspond à l'obtention des données de toutes les électrodes. L'ensemble des données d'un cycle peut être rassemblé en une image correspondant à une coupe du thorax d'environ 5 cm. Les machines modernes permettent une acquisition pouvant aller jusqu'à 25 images par seconde, fréquence suffisante pour l'étude de la ventilation et la perfusion pulmonaires. La durée d'acquisition du signal varie entre 30 et 60 secondes [74]. Ainsi, chaque séance de mesure permet d'obtenir plusieurs centaines d'images. La majorité des appareils de TIE utilisent une seule fréquence à la fois, ce qui permet d'obtenir des images dynamiques. Ces images dynamiques représentent le changement relatif d'impédance par rapport à un état de référence et s'opposent aux images statiques représentant des valeurs absolues de TIE [81].

Pour le tomographe utilisé, les images de TIE sont générées sur l'ordinateur par le procédé de rétroprojection pondérée selon des lignes d'équipotentiels. Il permet d'obtenir automatiquement et en dehors des périodes de mesures des courbes impédance-temps globales et régionales, et des images dynamiques de TIE [74, 79] (Figure 6). L'avantage d'utiliser des images dynamiques par rapport à des images statiques est que l'algorithme de reconstruction

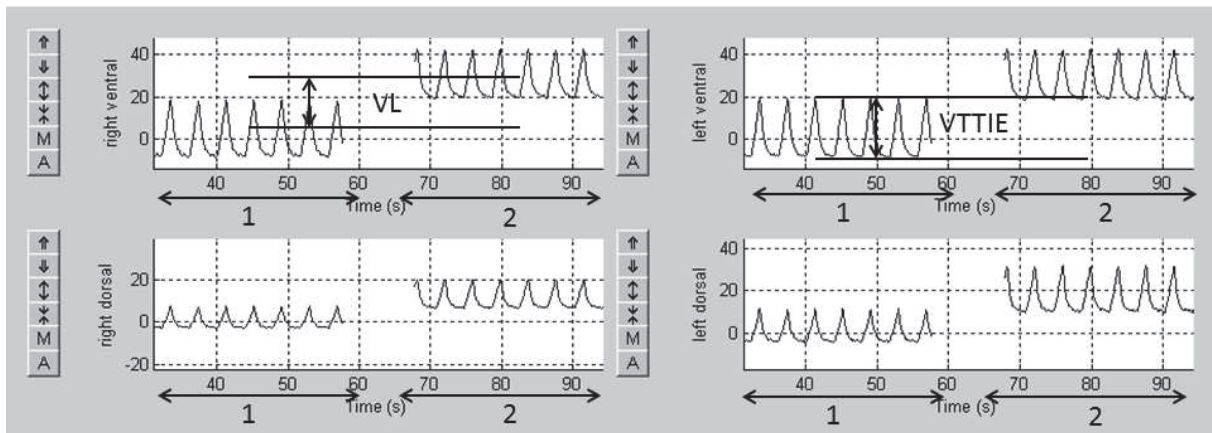
est moins sensible au bruit, à l'espacement irrégulier des électrodes et à la forme non circulaire du thorax [81]. Les régions d'intérêt (RI) sont déterminées par le logiciel et regroupent les voxels dont la variation d'impédance est supérieure à 20% de la valeur de variation d'impédance maximale.



**Figure 6 : Courbes représentant l'impédance en fonction du temps dans l'ensemble du parenchyme pulmonaire (A) et dans 4 régions d'intérêt (B, ventrale droite (1) et gauche (2), dorsale droite (3) et gauche (4)), et image dynamique de TIE (C).**

Les courbes et les régions d'intérêt sont générées automatiquement par le logiciel. Z : impédance électrique

Les données TIE analysées sont la ventilation ( $V_{TIE}$ ) et les changements de volume pulmonaire ( $V_L$ ) dans quatre RI correspondant aux régions ventrales et dorsales des poumons droit et gauche (Figure 7).  $V_L$  représente le changement de volume pulmonaire entre la PEP=0 et la PEP modifiée en fonction du groupe [42] (Figure 7).



**Figure 7 : Représentation de VL et VTTIE sur les courbes impédance-temps dans les régions d'intérêt.**

1 : Variation de l'impédance au cours du cycle respiratoire à PEP=0 ; 2 : Variation de l'impédance au cours du cycle respiratoire à la PEP appliquée dans la condition expérimentale.  $V_L$  : changement de volume pulmonaire entre deux niveaux de PEP.  $V_{TIE}$  : ventilation au cours des cycles respiratoires.

### **C. Intérêt de la TIE pour la mesure du volume pulmonaire aéré et de la ventilation**

La TIE est une technique très prometteuse pour l'étude du volume pulmonaire aéré et de la ventilation pulmonaire.

A ce jour, plusieurs travaux expérimentaux ont évalué le potentiel de cet examen pour mesurer les volumes pulmonaires et le recrutement alvéolaire, en utilisant comme référence le volume administré par une super seringue [84], la technique de dilution à l'hélium [85], ou la tomодensitométrie [78, 86, 87]. La concordance entre les méthodes de référence et les mesures en TIE était excellente pour la mesure du volume pulmonaire aéré. Cependant, seuls deux travaux ont véritablement évalué cette technique en comparaison avec des techniques de mesures de la ventilation régionale : la scintigraphie planaire [88] ou la tomographie monophotonique (SPECT) [89]. Ces 2 travaux ont chacun des limites méthodologiques liées à la technique de référence (semi quantitative pour la scintigraphie planaire, quantitative mais sans correction pour l'atténuation photonique pour la SPECT). De plus, l'étude avec la scintigraphie [89] a mis en évidence un problème de précision, associé à un biais systématique de la mesure, avec une tendance à la surestimation de la ventilation par la TIE dans les régions à bas niveau de ventilation et une sous-estimation dans les régions à haut niveau de ventilation. Il n'est pas possible de savoir si ces résultats découlent des limites méthodologiques de la TIE ou de la technique utilisée comme référence.

Elle peut être utilisée au lit du malade et sa haute résolution temporelle (> 10 Hz) permet des études dynamiques. Enfin, elle est complètement non invasive.

#### **D. Limites de la TIE**

Cependant, elle présente plusieurs limitations importantes. Tout d'abord, sa résolution spatiale basse par rapport aux autres techniques d'imagerie (de l'ordre de 10 à 20 cm<sup>3</sup>), et il n'est actuellement possible d'explorer qu'une seule coupe tomographique (de 5 cm d'épaisseur environ). En outre, la résolution diminue au fur et à mesure où l'on s'éloigne des électrodes, zone contenant l'ensemble du parenchyme pulmonaire. La mauvaise résolution spatiale de la TIE est contrebalancée par sa forte résolution temporelle (0,08 secondes), permettant de suivre en temps réel les modifications du parenchyme pulmonaire au cours du cycle respiratoire [90].

Ensuite, les algorithmes de reconstruction des images considèrent que la structure étudiée est une structure cylindrique [74] et que les électrodes sont équidistantes entre elles [83], ce qui induit une distorsion dans les images obtenues en TIE. Par ailleurs, des variations dans le niveau d'œdème pulmonaire ou de la quantité de sang intra-thoracique sont susceptibles de faire varier l'impédance régionale, ce qui complique l'interprétation des données [83]. Des filtres peuvent être utilisés pour limiter ce phénomène.

L'utilisation des images à partir de l'impédance relative pose également un problème majeur : seules les zones présentant un changement d'impédance entre les deux mesures vont être représentées sur l'image de TIE. Des zones pulmonaires atelectasiées, un épanchement pleural ou une large bulle pulmonaire ne seront donc pas visibles sur les images reconstituées [90].



### **III. La tomographie par émission de positons**

#### **A. Bases physiques de la TEP**

La TEP appartient aux techniques d'imagerie radio-isotopique. Elle repose sur la détection in vivo de radio-isotopes incorporés dans des molécules traceuses dont le comportement et les propriétés biologiques sont connus, comme l'azote ou l'eau. L'intérêt majeur de ces techniques découle de leur capacité à détecter des concentrations de traceur à des niveaux de magnitude plusieurs fois inférieurs aux limites de détection de toutes les autres techniques d'imagerie actuelle [91]. Malgré sa résolution spatiale limitée (2 à 10 mm), la grande originalité de la TEP est de permettre une étude fonctionnelle régionale, tridimensionnelle, quantitative et non invasive du poumon lésé. En outre, les demi-vies des traceurs utilisés sont courtes, permettant une faible exposition des sujets étudiés [92]. Son gros désavantage est son coût d'utilisation, et la nécessité d'avoir un cyclotron à proximité en raison de la très courte demi-vie de la plupart des isotopes émetteurs de positons (Tableau 1).

	Demi-vie	Production
Carbone-11	20,4 minutes	Cyclotron
Azote-13	9,96 minutes	Cyclotron
Oxygène-15	2,04 minutes	Cyclotron
Fluor-18	109,7 minutes	Cyclotron
Cuivre-62	9,74 minutes	Générateur
Cuivre-64	12,7 heures	Cyclotron
Gallium-68	68,1 minutes	Générateur
Brome-76	16,1 heures	Cyclotron
Iode-124	4,17 jours	Cyclotron

**Tableau 1 : Principaux isotopes utilisés en TEP**

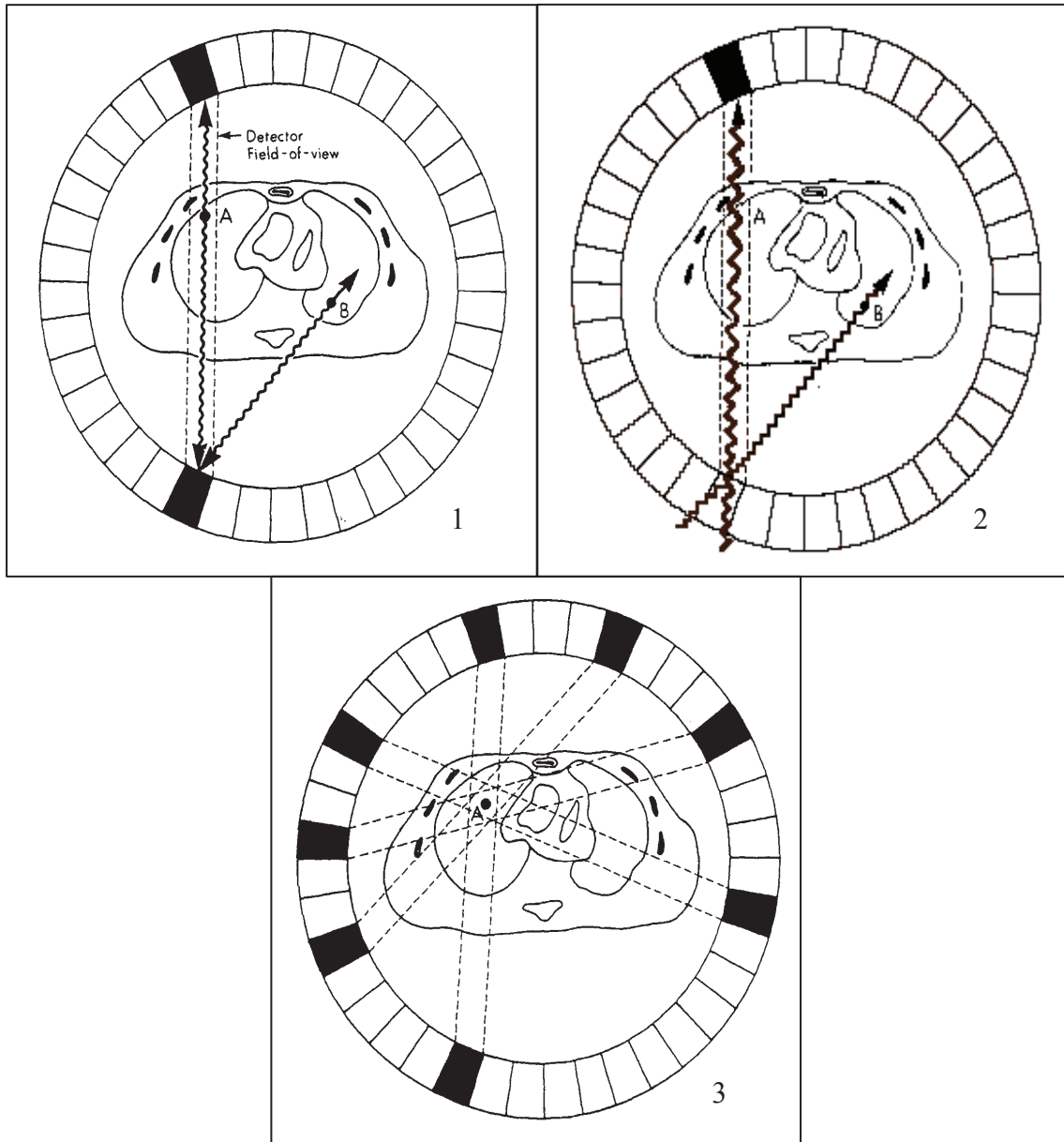
Les traceurs utilisés pour explorer un processus physiologique ou biochimique en TEP ont un noyau isotopique caractérisé par une charge excessive en protons à l'origine de leur instabilité. La désintégration nucléaire produit un positon, dont le trajet à travers la matière varie de 2 à 5 mm (fonction de l'énergie du positon et du milieu traversé) avant sa combinaison avec un électron. L'interaction du positon et de l'électron induit l'annihilation des deux particules et

l'émission d'une radiation électromagnétique composée de 2 photons de haute énergie (511 KeV chacun) émis à 180° l'un de l'autre (Figure 8). Ces photons vont se déplacer dans des directions opposées jusqu'à rencontrer 2 détecteurs opposés de la caméra. La caméra TEP est constituée de multiples détecteurs (10000 à 20000 sur les appareils les plus récents) disposés en anneaux entourant le sujet étudié et reliés électroniquement à un ordinateur permettant le traitement des données. Ces détecteurs sont des cristaux qui émettent un rayonnement fluorescent lorsqu'ils sont excités par des radiations ionisantes, et sont couplés à un photomultiplicateur qui convertit chaque scintillation en impulsions électriques.

La reconnaissance par les détecteurs des 2 photons émis à 180° après chaque annihilation, au sein d'une brève fenêtre de temps est appelée le phénomène de coïncidence. Ce phénomène permet de localiser l'annihilation sur la droite joignant les 2 détecteurs. Les données collectées par l'ensemble des cristaux permettent de localiser la distribution de la radioactivité en 3 dimensions au sein du volume unitaire de mesure (voxel) après rétroprojection filtrée et correction de la décroissance radioactive (Figure 8).

Les images obtenues (images d'émission) sont constituées de pixels représentant un volume (voxel) directement lié à la taille des détecteurs. La valeur attribuée à chaque pixel est fonction de la radioactivité tissulaire au sein du volume représenté par le voxel. La réalisation d'images à différents temps d'échantillonnage fournit des données volumétriques dynamiques reflétant l'évolution de la radioactivité au cours du temps au sein du champ de vue de la caméra. La TEP apporte ainsi des informations sur la distribution spatiale et temporelle du traceur.

En fonction du traceur injecté, les images d'émission permettent d'étudier différents paramètres physiologiques. Dans notre étude, nous avons utilisé l'inhalation d'azote marqué à l'azote 13, l'injection d'eau marquée à l'oxygène 15 et l'injection de fluoro-desoxy-glucose marqué au fluor 18 pour étudier respectivement la ventilation, la perfusion et l'inflammation pulmonaires.



**Figure 8 : Bases théoriques de l'acquisition des images en TEP (d'après [93]).**

1 : Annihilation d'un positon survenue en A avec émission de 2 photons à  $180^\circ$  l'un de l'autre. Deux détecteurs sont alors activés au sein d'un bref intervalle de temps (fenêtre de coïncidence), ce qui permet de localiser l'événement sur la droite joignant ces 2 détecteurs. En revanche, l'annihilation survenant en B n'est pas prise en compte par la caméra pendant l'image d'émission (atténuation d'un des 2 photons).

2 : Image d'atténuation. Les positons sont émis par une source de germanium, le positon passant par le point B étant atténué dans le poumon gauche.

3 : Activation de multiples détecteurs liée à l'émission de nombreux photons résultant des annihilations survenant en A. La localisation précise de ces événements à l'intersection de toutes les droites d'annihilation est possible après rétroprojection et prise en compte de l'atténuation.

## **B. Facteurs entravant la fiabilité des mesures de la TEP**

Toutefois, la quantification absolue de la radioactivité régionale est gênée par plusieurs phénomènes physiques.

### ***1. Atténuation photonique***

L'énergie des rayons émis peut être transférée aux tissus voisins grâce aux interactions avec les atomes qu'ils rencontrent pendant leur course. A cause de ces interactions, la radioactivité de la source peut être sous-estimée. Ce phénomène est appelé l'atténuation photonique et dépend de la densité des milieux imagés. L'avantage de la TEP est que cette atténuation peut être corrigée en utilisant une image d'**atténuation** avant l'injection des traceurs, qui va réaliser une cartographie tridimensionnelle de l'atténuation photonique. L'obtention de cette image est possible grâce à la présence d'une source de positons (Germanium) tournant autour du sujet étudié. La reconstruction de cette image d'atténuation permet de modifier l'image d'émission par soustraction, aboutissant à une correction fiable du phénomène d'atténuation photonique [92].

### ***2. Le rayonnement diffusé***

Il correspond à la déviation des photons issus de l'annihilation, résultant de leur interaction avec la matière au sein du sujet étudié par la caméra TEP. Leur importance varie avec les caractéristiques physiques du sujet étudié, la quantité de radioactivité injectée et le mode d'acquisition des images (bidimensionnel ou tridimensionnel). Sur les caméras TEP actuelles, ce rayonnement diffusé est automatiquement pris en compte par des algorithmes qui permettent une correction performante de la fraction de rayonnement diffusé dans une certaine gamme de radioactivité [94].

### ***3. Les coïncidences aléatoires***

Elles correspondent à l'activation conjointe de 2 détecteurs par des photons non créés par la même annihilation (rayonnement diffusé, atténué, bruit). Leur importance varie avec les caractéristiques physiques du sujet étudié, la quantité de radioactivité injectée et le mode d'acquisition des images (bidimensionnel ou tridimensionnel). Leur correction est réalisée en temps réel par la caméra TEP (delayed windowing), avec une efficacité excellente dans une certaine gamme de radioactivité [94].

#### **4. *L'effet volume partiel***

L'effet volume partiel est un phénomène physique survenant lors de la mesure de radioactivité par la TEP sur des structures dont la taille est inférieure à la limite de résolution spatiale de la caméra. Une source de radioactivité ponctuelle produira une image non ponctuelle avec une distribution gaussienne de la radioactivité centrée sur cette source. Ce phénomène est responsable d'une sous-estimation de la radioactivité mesurée par la caméra, d'autant plus importante que le rapport entre la taille de la région d'intérêt et la taille de la source radioactive est élevé. Des méthodes correctives ont été décrites mais nécessitent la connaissance parfaite de la géométrie de l'organe étudié [95] ou l'introduction d'un paramètre supplémentaire dans les équations de modélisation [96, 97].

#### **5. *L'effet spill-over***

Il correspond à une contamination entre les activités mesurées de deux structures adjacentes, d'autant plus importante que ces structures sont proches, et d'autant plus gênante que les activités sont différentes. Son influence peut être limitée par le placement judicieux des RI ou corrigée par l'introduction d'un paramètre supplémentaire dans les équations de modélisation dans certaines conditions [97].

### **C. Acquisition et traitement des images d'atténuation**

L'étude a été réalisée sur une caméra TEP ECAT EXACT HR+ 3D (Siemens<sup>®</sup>, Knoxville, TN, USA), permettant l'acquisition de 63 plans de 2,43 mm avec une résolution spatiale quasi isotropique d'environ 4 mm, un champ de vue de 15 x 56 cm (Longueur x Diamètre), et dont les autres caractéristiques techniques ont été décrites antérieurement dans la littérature [94, 98]. Avec le protocole d'acquisition des images utilisé, la résolution spatiale des images reconstruites est d'environ 9,5 mm. Les mesures TEP de radioactivité tissulaire et sanguine sont automatiquement corrigées de la décroissance radioactive depuis le temps de l'injection de l'isotope.

#### **1. *Acquisition***

Tout d'abord, une image d'atténuation d'une durée de 10 minutes est réalisée afin de corriger les images d'émission réalisées ultérieurement pour l'atténuation photonique. Cette image de transmission est par ailleurs reconstruite afin d'aider au placement des RI sur le parenchyme pulmonaire et pour mesurer la densité pulmonaire (voir plus bas) [99].

## **2. Détermination des RI**

Le traitement des images est réalisé grâce au logiciel CAPP™ (SIEMENS® - USA). Après la reconstruction des images, 63 plans sont obtenus pour chaque condition et sommés par groupe de 3. Parmi les 21 plans obtenus, les plans 1 et 21 sont exclus de l'analyse car la capacité de détection de la caméra est mauvaise dans ces plans extrêmes.

Les RI dessinées sur les poumons droit et gauche sont superposées aux images de ventilation (voir paragraphe III.D) permettant d'améliorer la détermination des RI dans les zones bien ventilées et d'exclure les gros axes trachéo-bronchiques, et de perfusion (voir paragraphe III.E) permettant de mieux visualiser les axes vasculaires afin de les éliminer des RI tracées et d'étendre les RI dans les régions déclives non ventilées, mal visibles sur l'image d'atténuation. Les régions périhilaires, médiastinales et juxtadiaphragmatiques sont éliminées des RI afin d'éviter le spill-over des zones extra-pulmonaires.

Une RI est également tracée sur le ventricule droit identifié sur les images de perfusion (voir paragraphe III.E).

## **3. Traitement des images d'atténuation**

Les RI ainsi obtenues sont superposées aux images d'atténuation afin de déterminer la densité pulmonaire de la manière suivante : le coefficient d'atténuation  $\mu$  de fantômes de densité connue (allant de 1 pour l'eau à 0,16 pour l'éponge) est mesuré sur des images de transmission. Les coefficients d'atténuation et les valeurs de densité étant étroitement corrélés ( $r = 1$ ,  $p < 0,001$ ), nous avons appliqué l'équation de régression (densité =  $10,5 \mu + 0,008$ ) pour calculer les valeurs de densité régionales à partir des coefficients d'atténuation régionaux (Figure 9) [99].

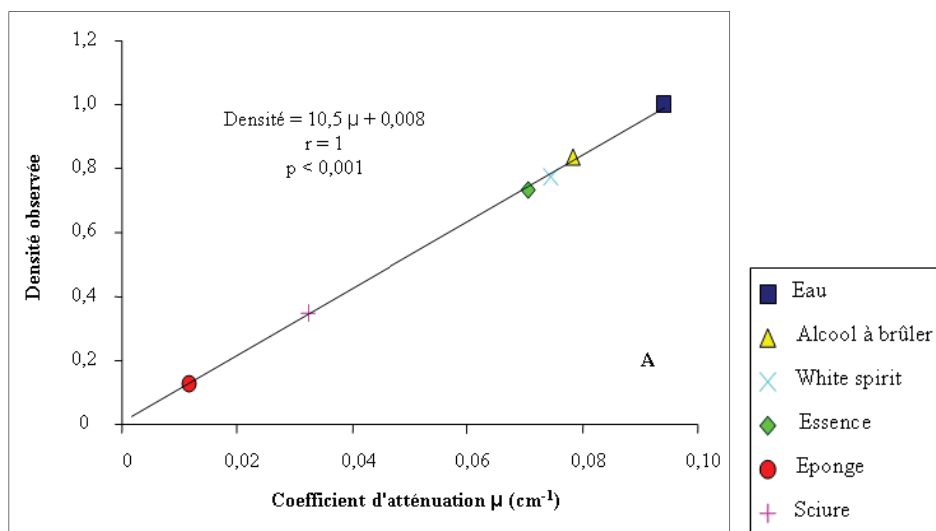


Figure 9 : Mesure de la densité pulmonaire en TEP

La fraction gazeuse est déduite de la valeur de la densité pulmonaire (fraction gazeuse ( $F_{\text{gaz}}$ ) = 1 – densité) [100]. Le volume pulmonaire aéré ( $V_{A_{\text{atten}}}$ ) est obtenu en multipliant cette valeur par le volume de la RI.

Les zones non aérées sont définies comme des zones de densité comprises entre 0,9 et 1,1 en utilisant une méthode dérivée de la méthode tomодensitométrie [43]. Ces zones non aérées correspondent aux zones pulmonaires dérecrutées, c'est-à-dire sans compartiment aéré significatif.

## D. Acquisition et traitement des images d'émission de $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$

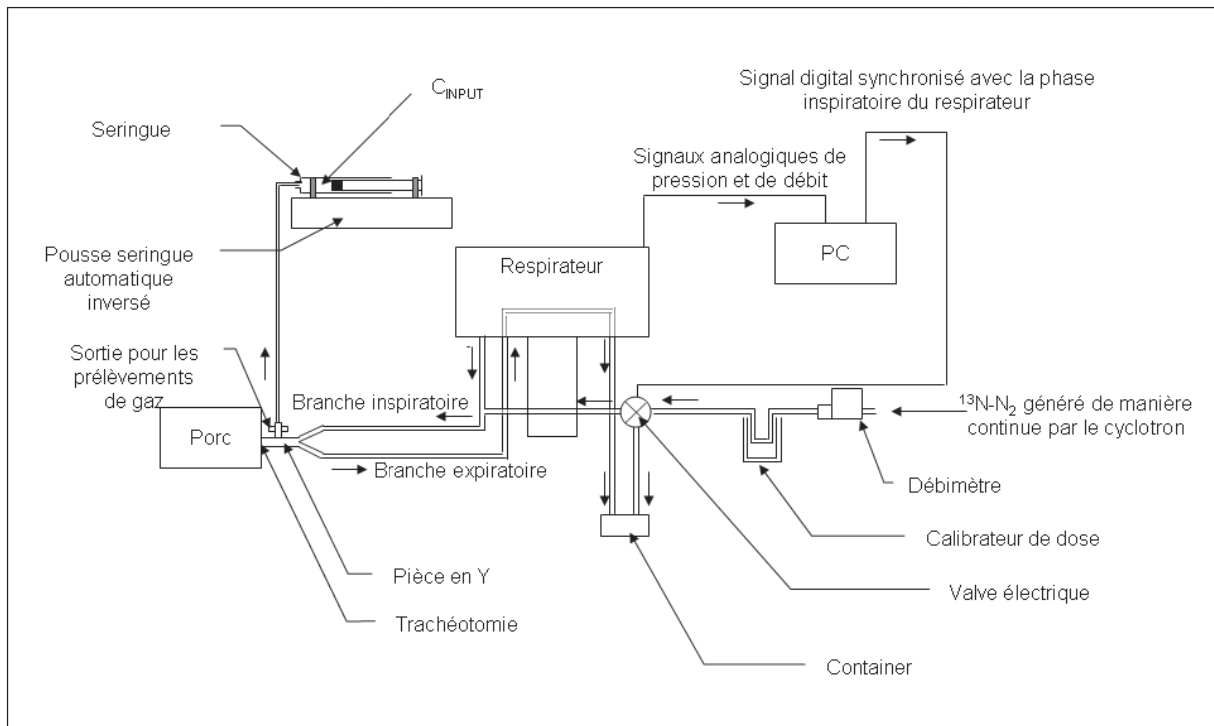
### 1. *Radio-isotope utilisé : $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$ inhalé*

L'étude de la ventilation en TEP est réalisée après inhalation d'azote marqué à l'azote-13 ( $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$ ). Grâce à sa faible solubilité dans le sang et les tissus ( $\lambda_{\text{eau/air}} = 0,015$  à  $37^\circ\text{C}$ ), le  $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$  inhalé va rester dans l'espace alvéolaire et peut être utilisé pour mesurer diverses phénomènes comme la ventilation, la perfusion régionale, les shunts et l'aération [101].

### 2. *Administration du $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$*

Le  $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$  inhalé peut être administré via un circuit fermé ou via le circuit ouvert d'un respirateur. Cette dernière technique d'administration a été développée par notre équipe et utilisée dans cette étude [6]. Le  $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$  est généré de manière continue par un cyclotron [102] et injecté dans le circuit à un débit de  $150 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  grâce à un débitmètre, permettant d'obtenir un taux de radioactivité de  $4,2 \pm 0,3 \text{ MBq}\cdot\text{ml}^{-1}$  à l'entrée de ventilateur. Afin de garantir une concentration constante du traceur pendant le cycle respiratoire, l'administration

de  $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$  dans la branche inspiratoire du respirateur est réalisée de manière synchrone avec l'ouverture de la valve inspiratoire du respirateur grâce à un signal analogique envoyé au respirateur [6] (Figure 10). Cette synchronisation permet au  $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$  d'être dirigé dans la branche inspiratoire du circuit pendant l'inspiration et vers l'évacuation pendant l'expiration, et évite ainsi l'accumulation de radioactivité dans le circuit pendant l'expiration.



**Figure 10: Schéma du système d'administration du  $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$**

$C_{\text{INPUT}}$  : fonction d'entrée de  $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$  dans le poumon, PC : ordinateur

### 3. Acquisition des images de ventilation

L' $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$  est administrée pendant 10 minutes pendant l'inspiration [6].

Ces 10 minutes permettent d'atteindre un équilibre dans le parenchyme pulmonaire [6]. Une série d'images TEP est alors réalisée à l'équilibre, permettant d'affiner les RI en éliminant les axes bronchiques mal visualisés sur les images d'atténuation. Trois échantillons de 5 ml de gaz inhalé sont prélevés en continu pendant 1 minute au niveau de la pièce en Y du circuit respiratoire par un pousse seringue électrique. La radioactivité des prélèvements est alors mesurée grâce à un compteur puits, rapportée à 1 ml de gaz inhalé et la moyenne des 3 mesures est calculée. Cette valeur correspond à la fonction d'entrée de  $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$  dans le poumon ( $C_{\text{INPUT}}$ ). L'administration de  $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$  est ensuite stoppée et une série d'images est acquise pendant 4 minutes, pour étudier l'élimination pulmonaire du traceur (images de



« washout »). Les RI sont superposées aux images d'émission de  $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$  afin d'obtenir des valeurs chiffrées de radioactivité dans chaque RI à chaque temps d'échantillonnage, c'est-à-dire les courbes activité-temps (CAT) pulmonaires (Figure 11).

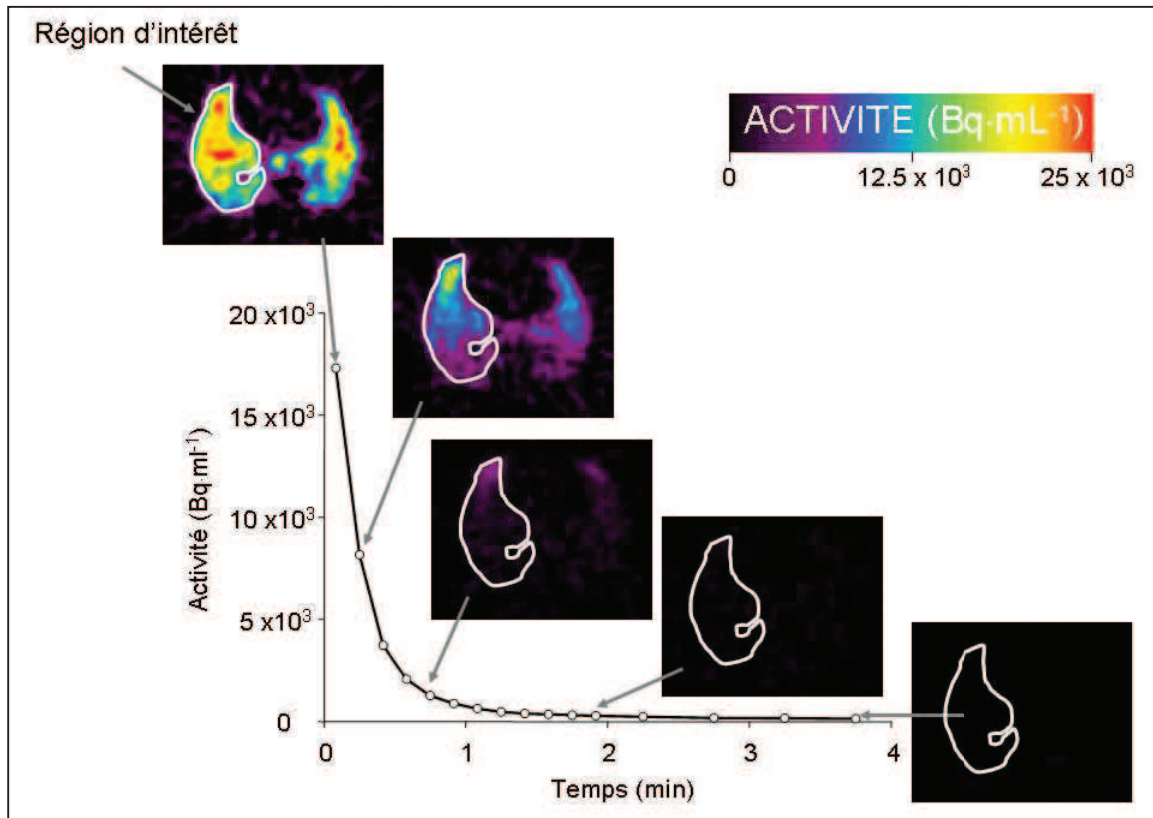


Figure 11 : Courbe activité-temps pulmonaire réalisée à partir des images d'émission de l'azote lors du washout.

#### 4. Modélisation

L'analyse quantitative de la ventilation est basée sur la modélisation compartimentale de la cinétique de l' $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$  pendant le washout, avec des modèles à un ou deux compartiments. La modélisation permet de décrire les liens existant entre la radioactivité dans le gaz inhalé (fonction d'entrée) et la radioactivité tissulaire (fonction de réponse tissulaire) en déterminant des paramètres au sein d'une équation mathématique permettant de reproduire les phénomènes biologiques observés. Ces modèles ont été validés pour la détermination de la ventilation et du volume aéré sur des poumons sains et agressés [6].

Contrairement au modèle mono-compartimental, le modèle bi-compartimental prend en compte l'hétérogénéité de la ventilation au sein du parenchyme pulmonaire et est construit en subdivisant le compartiment aéré en deux parties : un compartiment de vidange rapide des alvéoles, et un compartiment de vidange lente.

Ces modèles nécessitent 4 suppositions :

- la ventilation peut être représentée par un flux unidirectionnel avec un volume alvéolaire constant ;
- le passage du traceur du compartiment alvéolaire au sang est négligeable ;
- la ventilation et le volume alvéolaire restent constants pendant le *washout* ;
- le traceur s'équilibre complètement dans le gaz alvéolaire.

En faisant l'hypothèse d'un seul compartiment alvéolaire (modèle mono-compartimental) [6], le volume pulmonaire aéré (VA en ml) et la ventilation spécifique (V/VA, en min<sup>-1</sup>) peuvent être calculés grâce à ce système d'équation :

$$\left. \begin{aligned} \frac{dCA(t)}{dt} &= \frac{-V}{VA} \times CA(t) \\ C_{TEP}(i) &= \frac{\int_{t_i}^{t_i + \Delta t_{img}(i)} VA \cdot CA(t) dt}{V_{RI}} \end{aligned} \right\} \begin{array}{l} \text{Équation 1} \\ \text{Équation 2} \end{array}$$

où  $C_A$  est la concentration alvéolaire de [<sup>13</sup>N]-N<sub>2</sub>,  $C_{TEP}$  la radioactivité mesurée en TEP dans la RI étudiée,  $\Delta t_{img}(i)$  correspond à la durée d'acquisition de la frame  $i$ .

La ventilation alvéolaire ( $\dot{V}$  en ml.min<sup>-1</sup>.100 ml de volume pulmonaire) est obtenue en multipliant V/VA par VA.

En faisant l'hypothèse de 2 compartiments alvéolaires au sein de la région d'intérêt (1 compartiment à vidange rapide et un compartiment à vidange lente, modèle bi-compartimental) [6], le volume aéré et la ventilation spécifique peuvent être déterminés à partir des équations suivantes (les indices 1 et 2 représentent les compartiments rapide et lent):

$$\left. \begin{aligned} \frac{dC_{A1}(t)}{dt} &= \frac{-V_1}{V_{A1}} \times C_{A1}(t) \\ \frac{dC_{A2}(t)}{dt} &= \frac{-V_2}{V_{A2}} \times C_{A2}(t) \end{aligned} \right\} \text{Équation 3}$$

$$C_{TEP}(i) = \frac{\int_{t_i}^{t_i + \Delta t_{img}(i)} (V_{A1} + V_{A2}) \times C_{A1+2}(t) dt}{V_{RI}} \quad \text{Équation 4}$$

Les valeurs de ventilation alvéolaire  $V_1$  et  $V_2$  sont obtenues en multipliant  $V_1/VA_1$  par  $VA_1$  et  $V_2/VA_2$  par  $VA_2$ .

Les modèles mono et bi compartimentaux sont utilisés sur chacune des CAT. Une analyse de variance pour modèles imbriqués est ensuite réalisée pour tester si l'ajustement des courbes est significativement amélioré par le modèle bi-compartimental. Dans le cas contraire, le modèle mono-compartimental est utilisé. Lorsque le modèle bi-compartimental est utilisé, VA est calculé comme  $VA_1 + VA_2$ , et  $\dot{V}$  comme la moyenne pondérée de  $\dot{V}_1$  et  $\dot{V}_2$ .

## E. Acquisition et traitement des images de $H_2^{15}O$

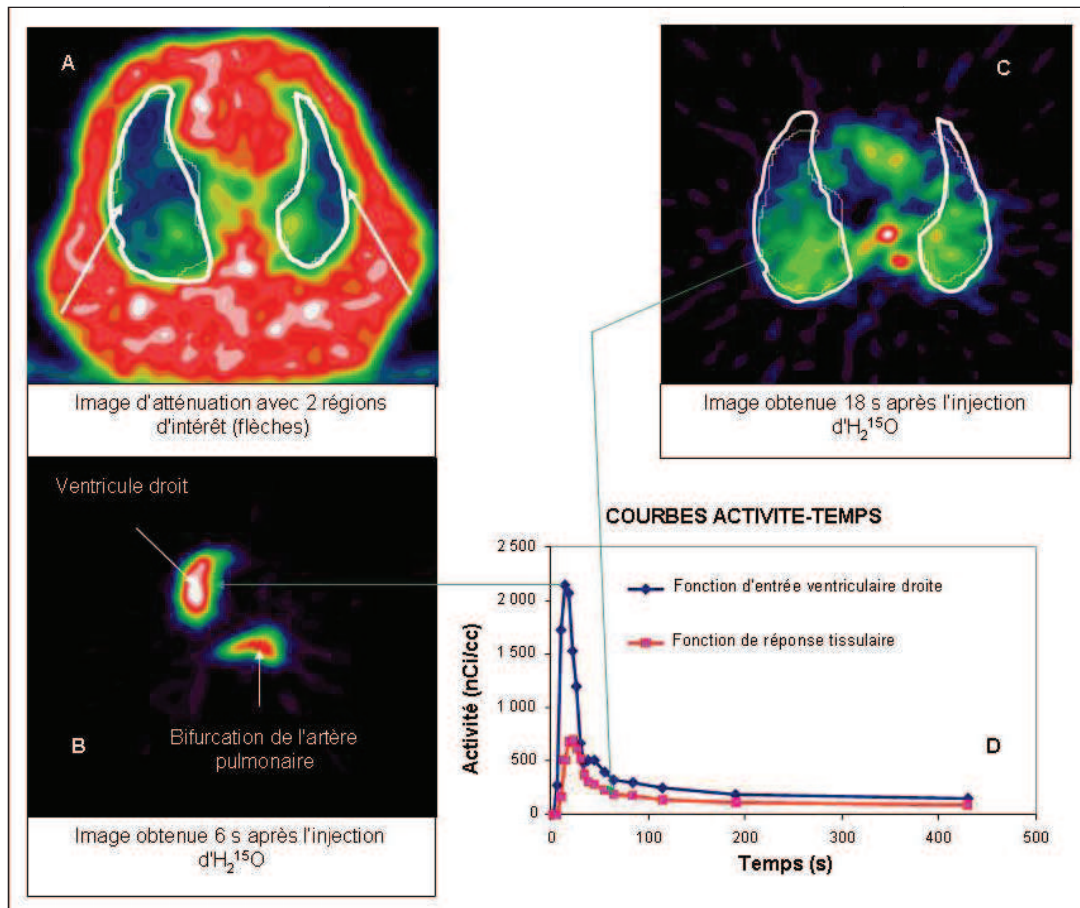
### 1. *Acquisition des images de perfusion*

L'étude de la perfusion pulmonaire est réalisée grâce à l'injection intraveineuse d'eau marquée à l'oxygène 15 ( $H_2^{15}O$ ).

Dans cette technique, 370 MBq d' $H_2^{15}O$  sont injectés par voie intraveineuse dans l'oreillette droite à vitesse constante pendant 1 minute, et des images TEP sont acquises de façon concomitante pendant 10 minutes et 10 secondes, à raison de 10 images de 4 secondes, 3 images de 10 secondes, 2 images de 30 secondes, 1 image de 2 minutes et 1 image de 6 minutes à l'équilibre du traceur.

### 2. *Traitement des images de perfusion*

Les RI tracées précédemment sur les poumons droit et gauche sont superposées aux images d'émission de l' $H_2^{15}O$  ce qui permet d'obtenir des valeurs chiffrées de radioactivité dans chaque RI à chaque temps d'échantillonnage, c'est-à-dire les CAT tissulaires (Fonction de réponse tissulaire, Figure 12). Une RI est tracée sur le ventricule droit de l'animal puis superposée aux images d'émission de l' $H_2^{15}O$  pour la détermination non invasive de la fonction d'entrée, c'est-à-dire la CAT vasculaire (Figure 12) [103].



**Figure 12 : Courbes activité-temps dans le ventricule droit (CAT vasculaire) et dans le poumon (CAT tissulaire) après injection d' $H_2^{15}O$**

La figure A présente une image d'atténuation obtenue chez un porc indemne d'agression pulmonaire. Les figures B et C présentent les images d'émissions correspondantes, obtenues 6s (B) et 18s (C) après l'injection d'eau marquée à l'oxygène-15 ( $H_2^{15}O$ ). Les courbes activité-temps obtenues à partir de régions d'intérêt placées sur le ventricule droit (B) ou le parenchyme pulmonaire (C) sont présentées en D.

### 3. *Modélisation*

La méthode de mesure de la perfusion pulmonaire en TEP a été validée antérieurement par rapport aux microsphères radioactives émettrices de positons chez le chien normal ventilé mécaniquement [104], chez l'homme [105] et chez le porc normal [103].

La cinétique de  $H_2^{15}O$  dans le parenchyme pulmonaire peut être modélisée avec 2 types de modèles monocompartimentaux: un modèle dit « statique » car il utilise des images réalisées à l'équilibre du traceur, et un modèle « dynamique » utilisant l'ensemble de la cinétique du traceur après son injection. Quel que soit le modèle utilisé, la résolution nécessite de connaître la fonction d'entrée et la fonction de réponse tissulaire du traceur. La résolution nécessite également le calcul du coefficient de partition  $\lambda$ , qui décrit la répartition du traceur à l'équilibre entre le secteur sanguin et le secteur tissulaire. Il n'est utilisable que si le traceur est

librement diffusible et se répartit de façon homogène dans tout le volume du compartiment tissulaire. Dans la plupart des tissus, une valeur standard de  $\lambda$ , prédéterminée à l'avance, est utilisée pour la modélisation (0,92 pour le myocarde par exemple). Cette attitude est justifiée si la valeur de celui-ci n'est pas ou peu variable entre les sujets expérimentaux et si elle n'est pas modifiée par les conditions physiopathologiques. Dans le poumon,  $\lambda$  est soumis à des variations régionales, fonction du niveau d'inflation pulmonaire et donc de la densité régionale. Il doit donc être mesuré *in vivo*, à l'équilibre dans tous les territoires où la perfusion doit être déterminée. Il correspond au rapport de concentration du traceur entre le tissu (Ct) et le sang (Ca) à l'équilibre :  $\lambda = Ct/Ca$ .

Le modèle statique ne prend pas en compte les changements de concentration du traceur en fonction du temps et nécessite la réalisation d'une image TEP au moment de l'injection du traceur et une deuxième image à l'équilibre afin d'estimer  $\lambda$  [104]. Ce modèle est particulièrement intéressant pour étudier la perfusion pulmonaire lors d'agression pulmonaire car il ne nécessite pas de temps de calcul trop important et est donc utilisable pour l'étude pixel par pixel des images TEP.

Afin de compléter les lacunes du modèle statique, un modèle dynamique a été proposé [103]. A la différence du modèle statique, son utilisation ne repose pas sur l'hypothèse de stabilité des concentrations de traceur au cours de son injection, d'où l'origine de son appellation comme "modèle dynamique". Il prend également en compte le temps de transit du traceur entre le lieu où est mesurée la fonction d'entrée et le parenchyme pulmonaire. Ce modèle permet une estimation précise de la perfusion pulmonaire régionale, mais nécessite des calculs mathématiques plus longs et complexes que le modèle statique. Ses intérêts théoriques sont une plus grande stabilité à haut débit pulmonaire, l'ajustement automatique du coefficient de partition dont les erreurs de mesure retentissent sur les valeurs absolues de perfusion mesurées avec le modèle statique, et un biais de mesure inférieur à celui du modèle statique. La principale limite de l'utilisation de ce modèle est le temps de calcul, ce qui le rend incompatible avec la détermination pixel par pixel de la perfusion en TEP.

## F. Acquisition et traitement des images de [<sup>18</sup>F]FDG

### 1. *Apport des études expérimentales et cliniques*

L'inflammation est une composante majeure des LIVM et les stratégies ventilatoires protectrices visent à diminuer l'inflammation pulmonaire. Elle peut être mesurée grâce au dosage de molécules de l'inflammation (comme les cytokines) dans le liquide de LBA. Cependant, cette technique est relativement invasive et les informations obtenues sont globales et moins intéressantes qu'une mesure régionale dans le cadre d'une pathologie aussi hétérogène que le SDRA.

Les mécanismes cellulaires mis en jeu dans l'inflammation du SDRA ne sont pas encore tous élucidés, mais les polynucléaires neutrophiles semblent avoir un rôle prédominant [100]. L'imagerie pulmonaire est maintenant capable de détecter de façon non invasive l'inflammation pulmonaire régionale grâce à l'utilisation de la TEP après injection intraveineuse d'un analogue du glucose, le fluoro-desoxy-glucose marqué au fluor-18 ([<sup>18</sup>F]FDG). En effet, lorsque les neutrophiles sont activés, ils vont capter le glucose à un rythme plus élevé. Or, le [<sup>18</sup>F]FDG suit la même voie métabolique que le glucose, donc est aussi capté à un taux plus élevé permettant d'obtenir un signal en TEP [106].

Le [<sup>18</sup>F]FDG est transporté dans les cellules via le même transporteur membranaire que le glucose (GLUT-1), puis est phosphorylé par une hexokinase en [<sup>18</sup>F]FDG-6-phosphate. Ce métabolite va être retenu dans la cellule en l'absence de déphosphorylase (cas des cellules pulmonaires et des polynucléaires activés) [107]. La captation cellulaire du [<sup>18</sup>F]FDG est fonction de l'activité métabolique cellulaire. Dans le poumon, l'activité métabolique des cellules est faible, et la radioactivité pulmonaire mesurée est directement fonction de l'activation des polynucléaires neutrophiles pulmonaires [108].

Ainsi, la TEP et le [<sup>18</sup>F]FDG ont été utilisés dans plusieurs études pour identifier l'inflammation pulmonaire. Chen et coll. ont montré que la captation de [<sup>18</sup>F]FDG dans les poumons sur des chiens anesthésiés ayant eu de l'endotoxine était 8 fois supérieure à celle des animaux contrôle [109]. La même équipe a également montré que le [<sup>18</sup>F]FDG pouvait permettre de détecter une inflammation localisée sur des poumons de volontaires sains après injection locale d'endotoxine [110]. Cette détection d'une inflammation localisée a également été mise en évidence chez des moutons lors d'agression par la ventilation mécanique et l'endotoxine [111].

Le [ $^{18}\text{F}$ ]FDG pourrait permettre la détection précoce des LIVM. Musch et coll. ont montré sur un modèle ovin de LIVM unilatérales que la captation de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG augmentait avec l'intensité de l'agression pulmonaire, et que l'augmentation de cette captation était détectable après 90 minutes d'agression, avant d'observer des modifications gazométriques et histologiques [100].

L'utilisation du [ $^{18}\text{F}$ ]FDG semble également prometteuse en clinique. Plusieurs études montrent un taux de captation du [ $^{18}\text{F}$ ]FDG plus important chez les patients présentant une inflammation pulmonaire consécutive à des pathologies variées comme la bronchopneumonie obstructive chronique [112], la mucoviscidose [113] ou après un traumatisme thoracique [114]. Certaines mettent également en avant la relation entre l'augmentation du taux de captation [ $^{18}\text{F}$ ]FDG avec le pronostic vital des patients. L'étude sur des patients ayant la mucoviscidose a montré non seulement que le taux de captation de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG était plus important chez les malades que chez des personnes saines, mais aussi que les patients ayant le taux de captation le plus élevé avaient une diminution de leur fonction pulmonaire plus rapide que les autres [113]. Dans une étude récente, il a été montré que les images obtenues en TEP après injection de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG permettaient de détecter une augmentation de la captation de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG 1 à 3 jours avant l'apparition clinique d'un SDRA sur des patients ayant subi un traumatisme thoracique [114].

## ***2. Acquisition et traitement des images d'inflammation***

L'inflammation pulmonaire est étudiée grâce à l'injection intraveineuse de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG. L'acquisition des images est faite pendant une heure (20 images de 5 secs, 6 images de 30 secs, 6 images de 60 secs, 4 images de 120 secs, et 8 images de 300 secs). La superposition sur ces images des RI précédemment tracées permet d'obtenir les CAT pulmonaires du [ $^{18}\text{F}$ ]FDG.

La quantité de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG accumulée dans le parenchyme pulmonaire est appelée la constante d'influx ( $K_i$ ). Cette constante d'influx peut être déterminée par modélisation mathématique [115] ou à partir de méthode graphique [116]. Dans les deux cas, cela nécessite de connaître la concentration de traceur dans le sang (fonction d'entrée plasmatique). Deux approches peuvent être employées: invasive et non invasive.

### **i. Détermination de la fonction d'entrée invasive**

Pour la détermination de la fonction d'entrée invasive, des prélèvements sanguins (2 ml) sont réalisés à intervalles réguliers, et le plasma est ensuite isolé par centrifugation (3000 tours.min<sup>-1</sup> pendant 15 minutes). La radioactivité plasmatique est mesurée sur des aliquots de 500 µl de plasma à chaque temps de mesure grâce à un compteur puits. Après correction pour la décroissance radioactive depuis le temps d'injection du traceur, une CAT plasmatique est générée et représente la fonction d'entrée du [<sup>18</sup>F]FDG (Figure 13). Cette méthode est la méthode de référence de détermination de la fonction d'entrée [117]. Cependant, elle nécessite des prélèvements sanguins répétés introduisant des erreurs de mesure, exposant le personnel à une source radioactive et augmentant le coût de l'expérience. De plus, il existe un délai de transit du traceur incompressible entre l'artère pulmonaire et la carotide, qui peut modifier la modélisation. Pour toutes ces raisons, des méthodes non invasives de détermination de la fonction d'entrée ont été développées.

### **ii. Détermination de la fonction d'entrée non invasive**

Une RI délimitant le ventricule gauche est tracée, puis superposée aux images de [<sup>18</sup>F]FDG afin d'obtenir les CAT vasculaires, correspondant à la fonction d'entrée non invasive (Figure 13). Cependant, la radioactivité mesurée est affectée par l'effet volume partiel et le spill-over venant du cœur et des tissus pulmonaires inflammés adjacents. Deux prélèvements sanguins permettent d'obtenir des valeurs de fonction d'entrée modélisées corrigées pour le spill-over et l'effet volume partiel [117] (Figure 13). Les données modélisées permettent également de corriger pour le délai de transit du traceur. Cette fonction d'entrée est utilisée dans la modélisation.



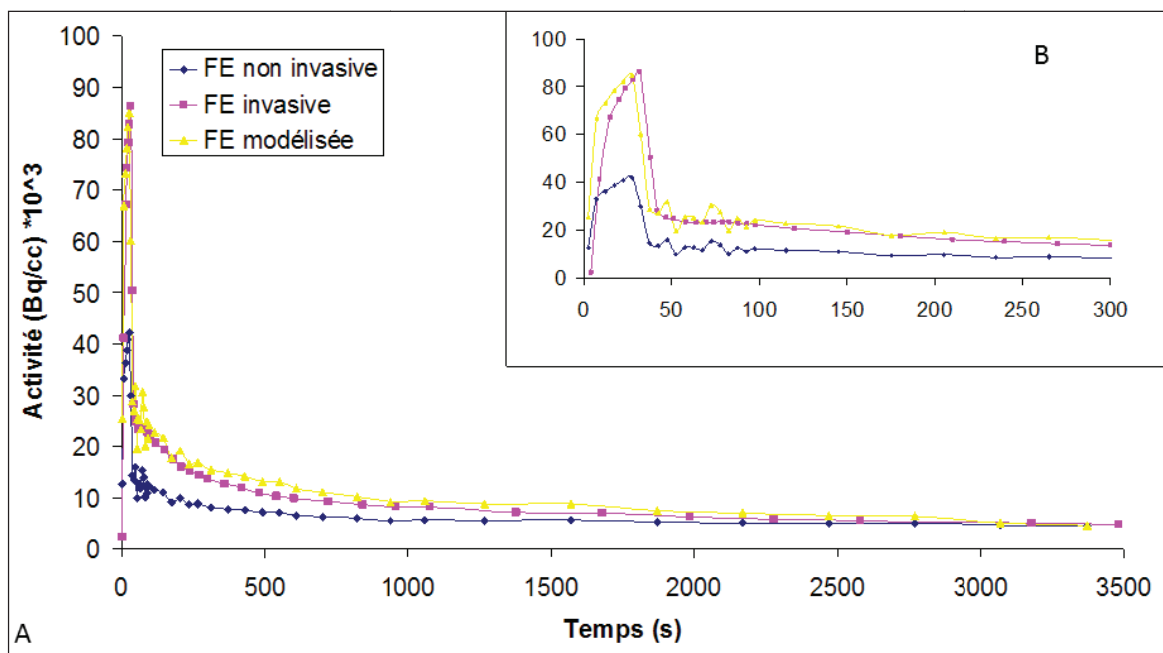


Figure 13 : Courbes activité-temps du  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  obtenues à partir des prélèvements sanguins (FE invasive), des RI tracés sur le ventricule gauche (FE non invasive) et modélisée (FE modélisée).

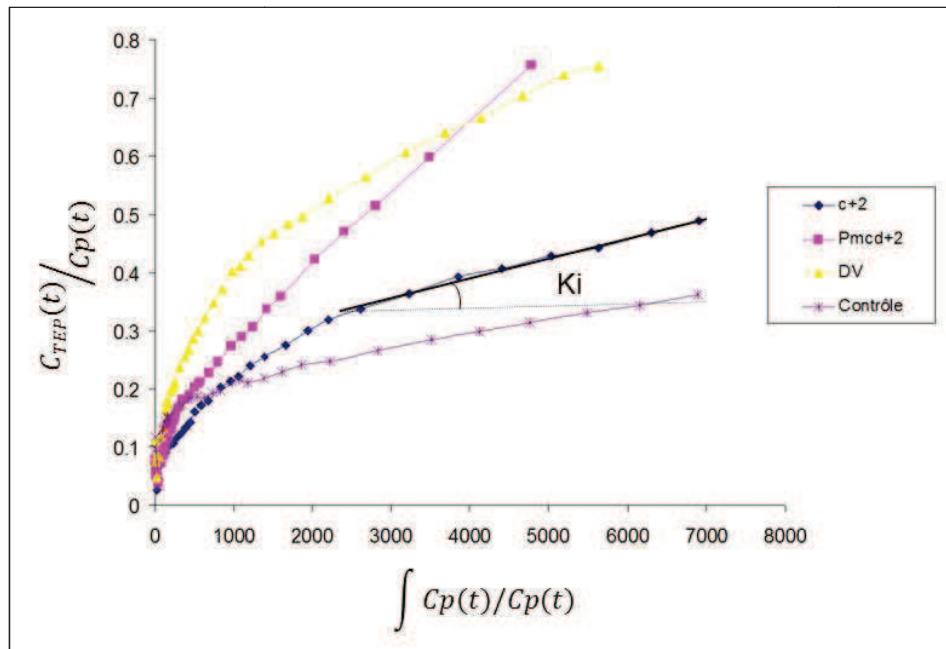
A : CAT complète ; B : Agrandissement de la phase initiale des CAT.

FE : fonction d'entrée.

### 3. Détermination de la constante d'influx

#### i. Par la méthode graphique de Patlak

La méthode graphique décrite par Patlak [118] permet de définir graphiquement la relation existant entre, d'une part la concentration de  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  dans un voxel ( $C_{\text{TDP}}(t)$ ) divisée par la concentration plasmatique en  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  à chaque temps d'échantillonnage ( $C_p(t)$ ) et, d'autre part, l'intégrale de la concentration plasmatique en  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  divisée par la concentration plasmatique en  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  à chaque temps d'échantillonnage. Après une période de 10 minutes environ, correspondant à l'équilibration du traceur entre les compartiments artériel et pulmonaire, la relation entre ces deux valeurs devient une droite, dont le coefficient directeur est  $K_i$  (Figure 14).



**Figure 14 : Représentation Patlak de la captation de FDG dans les différents groupes expérimentaux.**

$C_p$  : concentration plasmatique en  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  ;  $C_{\text{TEP}}$  : concentration en  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  déterminée en TEP ;  
 c+2 : groupe DD c+2 ; Pmcd+2 : groupe DD Pmcd+2 ; DV : groupe DV c+2 ;  $K_i$  : constante d'influx,  
 DD : décubitus dorsal ; DV : décubitus ventral

## ii. Par le modèle TEC

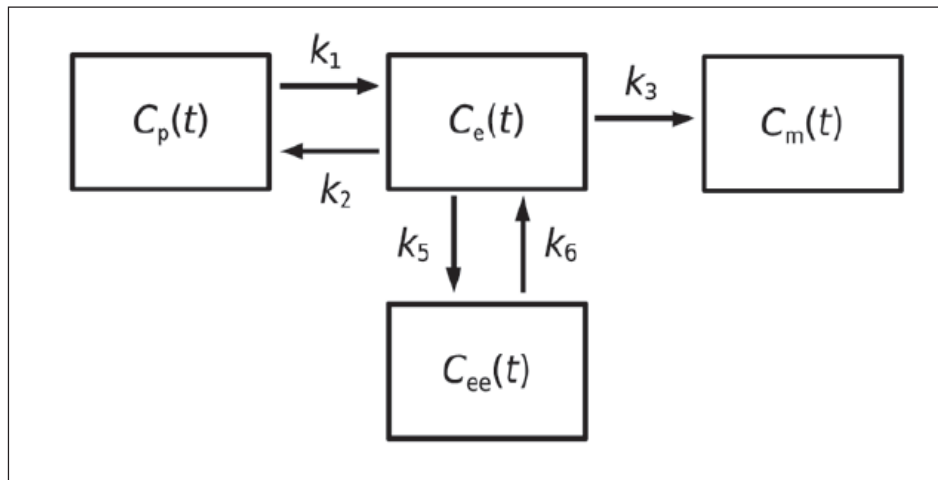
$K_i$  peut également être calculée dans chaque région pulmonaire en ajustant les CAT du  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  avec un modèle à quatre compartiments (Two equilibrating compartment : TEC modèle [119]). Les quatre compartiments de ce modèle sont définis comme suit (Figure 15):

- un compartiment sanguin comprenant la quantité de  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  confinée dans les vaisseaux pulmonaires ( $F_{\text{sang}}C_p(t)$ ) où  $F_{\text{sang}}$  est le volume sanguin pulmonaire
- un compartiment extravasculaire correspondant à la concentration de  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  dans la RI disponible pour la phosphorylation ( $C_e(t)$ )
- un compartiment extravasculaire/non cellulaire correspondant à la concentration de  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  présente dans la RI mais non disponible pour la phosphorylation ( $C_{ee}(t)$ )
- Un compartiment « métabolique » ( $C_m(t)$ ) correspondant à la concentration dans la RI de  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  phosphorylé

L'activité de  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  dans la RI ( $C_{\text{TEP}}$ ) est donnée par l'équation suivante:

$$C_{\text{TEP}}(t) = F_{\text{sang}}C_p(t) + C_e(t) + C_{ee}(t) + C_m(t) \quad \text{Équation 5}$$

Le transport de [<sup>18</sup>F]FDG d'un compartiment à l'autre, par unité de volume pulmonaire, est représenté par une constante  $k$  (Figure 15).



**Figure 15 : Schéma du modèle de la cinétique du [<sup>18</sup>F]FDG appliqué au poumon incluant 2 compartiments en équilibre (modèle TEC).**

$C_p(t)$  : concentration plasmatique de [<sup>18</sup>F]FDG,  $C_e(t)$  : concentration extravasculaire de [<sup>18</sup>F]FDG dans les régions d'intérêt (RI) disponible pour la phosphorylation,  $C_{ee}(t)$  : concentration de [<sup>18</sup>F]FDG dans le compartiment extra-vasculaire/non cellulaire,  $C_m(t)$  : concentration dans la RI de [<sup>18</sup>F]FDG phosphorylé. Les constantes  $k_1$  et  $k_2$  correspondent aux mouvements de [<sup>18</sup>F]FDG entre le sang et les tissus,  $k_3$  au taux de phosphorylation de [<sup>18</sup>F]FDG restant ensuite trappé dans les cellules inflammatoires,  $k_5$  et  $k_6$  au taux de transfert du [<sup>18</sup>F]FDG entre les compartiments contenant du [<sup>18</sup>F]FDG pouvant servir comme substrat et un compartiment où le [<sup>18</sup>F]FDG n'est pas disponible comme substrat. Les compartiments  $C_e$  et  $C_{ee}$  sont les compartiments en équilibre.

Le modèle permet d'obtenir les constantes  $k_1$  à  $k_6$ , puis  $K_i$  est calculé comme suit [119]:

$$K_i = \frac{k_1 k_2}{k_2 + k_3}$$

**Équation 6**

### iii. Par le modèle de Sokoloff

Ki peut également être calculée dans chaque région pulmonaire en ajustant les CAT du [<sup>18</sup>F]FDG avec le modèle tri-compartimental de Sokoloff [120]. Ce modèle comprend un compartiment sanguin et deux compartiments tissulaires (Figure 16). Il permet d'obtenir les valeurs de  $k_1$ ,  $k_2$  et  $k_3$  et le Ki est calculé avec la même formule que pour le modèle TEC [119].

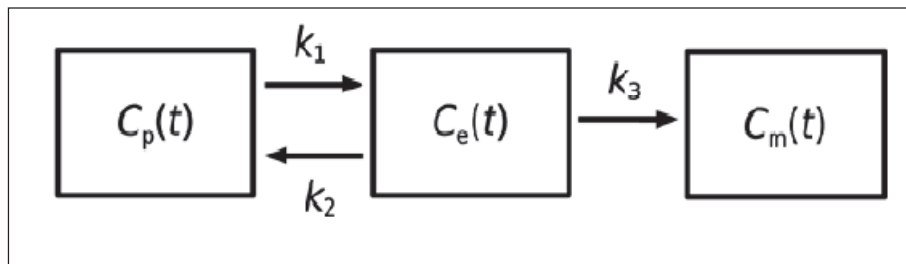
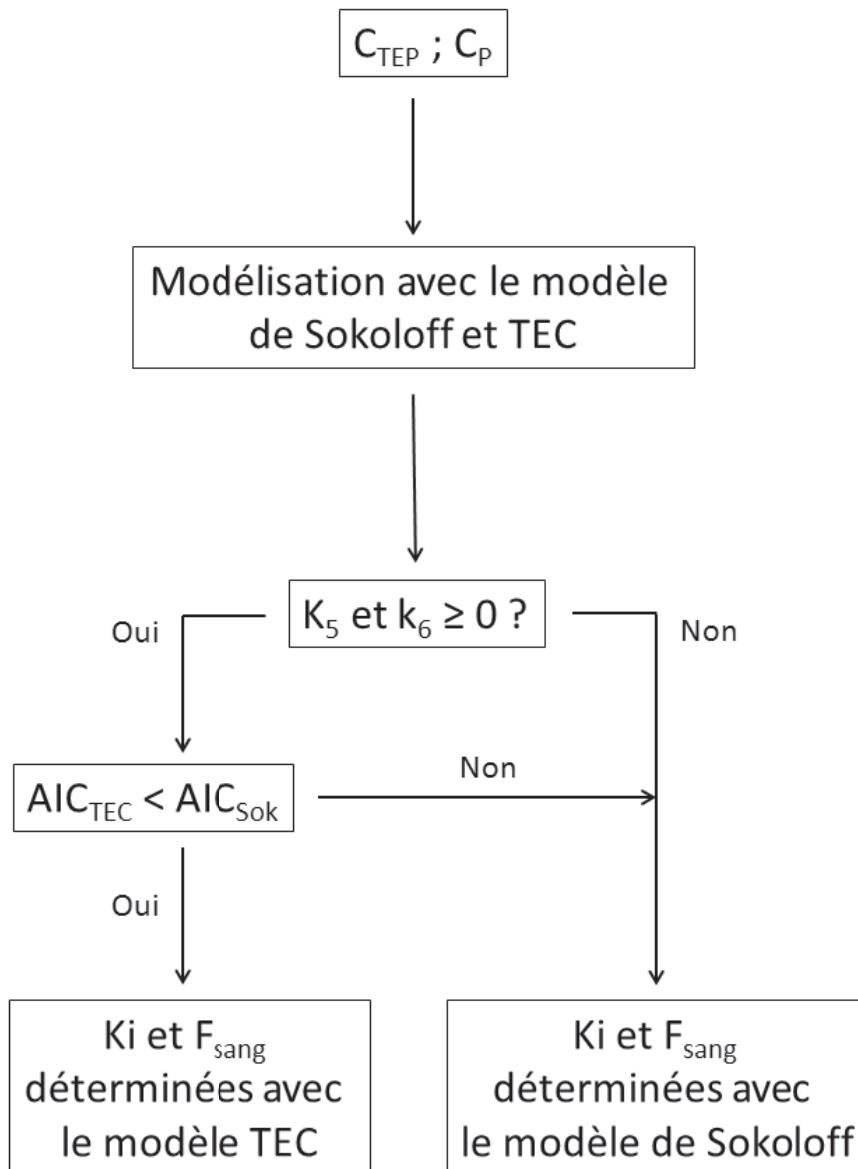


Figure 16 : Représentation du modèle de Sokoloff pour la modélisation de la cinétique du [<sup>18</sup>F]FDG.

$C_p(t)$  : concentration plasmatique de [<sup>18</sup>F]FDG,  $C_e(t)$  : concentration extravasculaire de [<sup>18</sup>F]FDG dans les régions d'intérêt (RI) disponible pour la phosphorylation,  $C_m(t)$  : concentration dans la RI de [<sup>18</sup>F]FDG phosphorylé. Les constantes  $k_1$  et  $k_2$  correspondent aux mouvements de [<sup>18</sup>F]FDG entre le sang et les tissus,  $k_3$  au taux de phosphorylation de [<sup>18</sup>F]FDG restant ensuite trappé dans les cellules inflammatoires.

#### 4. Choix du modèle

Pour chacune des RI étudiées, les 2 modèles mathématiques sont utilisés. En effet, il a été démontré que les cinétiques pulmonaires de [<sup>18</sup>F]FDG peuvent être de type Sokoloff ou TEC chez un même sujet [119]. La stratégie d'analyse requiert donc de tester les 2 modèles sur toutes les CAT, et de choisir le modèle le plus simple (Sokoloff), en l'absence d'amélioration significative de l'ajustement des CAT par le modèle plus complexe (TEC) [119]. Le choix est fait de la manière suivant (Figure 17): le modèle TEC est rejeté si  $k_5$  ou  $k_6$  sont  $\leq 0$ . Ensuite, les modèles sont comparés en utilisant le critère d'information d'Akaike (AIC). Le modèle ayant le plus faible AIC est choisi : il correspond au modèle permettant la meilleure modélisation des données avec le moins de paramètres. Pour chacun des modèles, l'estimation des paramètres est réalisée par un modèle linéaire généralisé en utilisant un filtre Laplacien autorégressif [119, 121].



**Figure 17 : Méthode utilisée pour le de choix entre le modèle de Sokoloff et le modèle TEC.**

$C_{TEP}$  : concentration de [<sup>18</sup>F]FDG dans la région d'intérêt déterminée en TEP,  $C_p$  : concentration de [<sup>18</sup>F]FDG dans le compartiment sanguin. D'après [119].

La valeur de  $K_i$  dépend directement du volume pulmonaire non aéré au sein du volume de mesure. Or, la quantité de poumon non aéré est variable entre les zones pulmonaires et entre les groupes expérimentaux, puisqu'elle dépend notamment du niveau de PEP. Il est donc primordial de normaliser les données obtenues par la fraction tissulaire (FT) du voxel afin de s'affranchir des variations de quantité de tissu. FT correspond à  $1 - F_{gaz} - F_{sang}$ , où  $F_{sang}$  est la fraction de sang obtenue à partir du meilleur modèle compartimental [119].  $F_{gaz}$  est égale à 1-densité (paragraphe III.C.3)

#### **IV. Etude du modèle expérimental**

La majorité des modèles animaux d'ALI et de SDRA sont basés sur les différentes étiologies de ces pathologies. On retrouve les agressions directes (bronchopneumonie, l'aspiration de contenu gastrique) et les lésions indirectes (sepsis, multiples transfusions, polytraumatismes, lésions d'ischémie-reperfusion) [122]. Face à une pathologie aussi complexe et hétérogène, il est extrêmement difficile de faire un modèle animal reprenant toutes les caractéristiques du SDRA (Tableau 2). De nombreux chercheurs ont essayé de reproduire ces facteurs de risques chez des modèles animaux (Tableau 3).

Clinique	Survenue rapide d'une insuffisance respiratoire Hypoxémie sévère ( $PaO_2/FiO_2 < 200$ ) Présence d'infiltrats pulmonaires bilatéraux sur la radiographie Absence d'élévation de la pression auriculaire gauche
Modifications physiologiques	Anomalie de la distribution des rapports Ventilation/Perfusion Hypoxémie sévère Diminution de la compliance pulmonaire Diminution de l'élimination du fluide alvéolaire
Modifications biologiques	Augmentation de la perméabilité endothéliale et épithéliale Augmentation de la concentration en cytokines pulmonaires Activation des protéases Anomalies de la coagulation
Modifications histologiques	Infiltration neutrophilique Coagulation et dépôt de fibrine intra-alvéolaire Lésions de l'épithélium alvéolaire

**Tableau 2 : Caractéristiques du SDRA chez l'Homme**

	Pourcentage (%)
LIVM	30%
LPS	19%
Bactérie	16%
Hyperoxie	12%
Bléomycine	10%
Acide oléique	5%
Ligature et ponction caecale	4%
Instillation intra-trachéale d'HCL	3%

**Tableau 3 : Répartition de l'utilisation de différents modèles animaux dans les études expérimentales sur le SDRA recensées dans PubMed dans la littérature anglaise de 2003 à 2007**

(d'après [122])

L'objectif de ce paragraphe est de présenter les avantages et les inconvénients des 2 modèles expérimentaux choisis dans notre étude : l'instillation intra-trachéale d'acide chlorhydrique et l'agression pulmonaire par la ventilation mécanique.

## A. Instillation intra-trachéale d'acide chlorhydrique

### 1. *Rationnel du modèle*

Comme indiqué dans le Tableau 3, l'instillation intra-trachéale d'acide chlorhydrique n'est pas un modèle très utilisé. Ce modèle vise à reproduire l'agression pulmonaire observée chez l'homme après inhalation de liquide gastrique [122, 123]. Une des caractéristiques du contenu gastrique est son acidité, d'où l'utilisation d'acide chlorhydrique. Cependant, il est important de se rappeler qu'en plus de son pH faible, le contenu gastrique contient également des particules alimentaires, des bactéries, des cytokines et a une forte osmolarité [124]. Toutes ces caractéristiques vont entrer en jeu dans la pathogénie de l'insuffisance respiratoire secondaire à l'inhalation de suc gastrique [122].

### 2. *Mécanisme d'agression pulmonaire*

La réponse à l'agression pulmonaire induite par ce modèle apparaît bi-phasique [125]. La phase initiale est marquée par des lésions épithéliales alvéolaires directement provoquées par l'agression caustique, à l'origine d'une augmentation de la perméabilité capillaire et d'un

œdème pulmonaire [125], du relargage de certains constituant cellulaires comme des protéases [126] et de l'activation des macrophages alvéolaires. Ces phénomènes activent des cascades inflammatoires locales et systémiques impliquant des agents chimiotactiques (monocyte chemoattractant protein (MCP-1), MIP-2...), les leucotriènes B4, des facteurs du complément et certaines molécules d'adhésions (ICAM-1). La seconde phase apparaît deux à trois heures après l'initiation de la lésion [125], avec l'apparition d'une réaction inflammatoire neutrophilique pulmonaire dans les régions directement lésées par l'acide, mais aussi dans les zones pulmonaires non impliquées dans l'agression pulmonaire initiale.

Sur le plan histologique, les lésions pulmonaires sont caractérisées par une infiltration neutrophilique importante, des hémorragies alvéolaires et un œdème alvéolaire et interstitiel [122, 127]. Ces lésions se répartissent de manière non uniforme et sont plus évidentes dans les régions dépendantes du poumon [127].

Les principales modifications physiologiques sont une augmentation immédiate de la pression dans les voies aériennes, une diminution importante de la compliance pulmonaire, une augmentation de la pression artérielle pulmonaire et une augmentation de l'espace mort [122, 127]. L'hypoxémie provoquée par ce modèle est systématique mais variable et parfois moins importante que l'auraient laissé supposer les lésions pulmonaires observées [127].

### *3. Avantages/Inconvénients*

Ce modèle est particulièrement intéressant pour étudier les conséquences hémodynamiques et physiologiques du SDRA, de stratégies ventilatoires et des mécanismes du recrutement neutrophilique [122]. Cette agression peut également être utilisée avec d'autres techniques comme l'agression par la VM. L'appel neutrophilique observé dans ce modèle le rend particulièrement intéressant pour une étude de l'inflammation pulmonaire en TEP.

La principale limitation de ce modèle est la différence de composition de l'HCl et du contenu gastrique. L'adjonction de particules gastriques non acides, isolées chez l'animal sain aggrave la lésion pulmonaire et la réaction inflammatoire de façon synergique et pourrait reproduire plus fidèlement la physiopathologie du SDRA suivant l'inhalation de suc gastrique [128]. De plus, il a été montré que la composition pro-inflammatoire du suc gastrique, à pH égal, était un facteur influençant l'inflammation pulmonaire chez un modèle expérimental de SDRA [124]. Enfin, la déposition d'HCl dans les poumons est inégale et variable entre les sujets.



## **B. Agression pulmonaire produite par la ventilation mécanique**

### ***1. Rationnel du modèle***

De nombreuses études expérimentales ont mis en avant le rôle délétère de la VM lorsque les réglages ne sont pas appropriés. Ces études cliniques ont reçu une validation clinique par la démonstration d'une réduction de mortalité chez les patients ventilés pour un SDRA par le seul fait d'une réduction du VT [3].

### ***2. Mécanismes d'agression pulmonaire***

Les mécanismes de l'agression pulmonaire sont détaillés dans une revue récente [24]. Brièvement, la VM est à l'origine d'un œdème pulmonaire lié à l'augmentation de la pression hydrostatique microvasculaire pulmonaire et d'altération de la perméabilité de la barrière alvéolo-capillaire [24]. Un des principaux mécanismes à l'origine des lésions observées est la surdistension alvéolaire liée à l'utilisation d'un grand VT [122]. S'ajoute à ce mécanisme le phénomène d'ouverture-fermeture des petites voies aériennes au court des cycles respiratoires. Ainsi, dans les différentes études, les LIVM les plus importantes le sont dans des modèles ventilés avec des hauts VT et sans PEP [24]. Musch et coll. ont également mis en place un modèle de LIVM sur le mouton en appliquant une haute pression inspiratoire (50 cm H<sub>2</sub>O) associée à des aspirations régulières en pression négative (-10 cm H<sub>2</sub>O) [100]. Les lésions observées après plusieurs heures de VM seraient liées à l'activation des polynucléaires dans le poumon sous l'effet de la distension [24].

Un aspect important de ce modèle est que les LIVM seront plus importantes sur un poumon préalablement lésé que sur un poumon sain [24, 122]. De plus, la rapidité d'apparition des LIVM dépend de la taille du modèle animal. Ainsi, chez le rat, une distension de quelques minutes suffit à induire un œdème modéré, alors que chez des espèces plus grosses comme le porc ou le mouton, plusieurs heures sont nécessaires pour observer des anomalies modérées [24].

### ***3. Caractéristiques de l'agression pulmonaire***

La sévérité de l'agression pulmonaire dépend de la stratégie ventilatoire, principalement du VT délivré et de la présence ou de l'absence de PEP. Un large VT provoque des hémorragies alvéolaires, la formation de membrane hyaline, une infiltration neutrophilique, une diminution de la compliance et des anomalies gazométriques [122].

#### ***4. Avantages/inconvénients***

Le principal avantage de ce modèle est sa pertinence clinique, démontrée par les modifications importantes dans la pratique de la VM secondaires aux études sur ce modèle. Le principal désavantage est la complexité du modèle et le manque de reproductibilité entre les différentes espèces animales. De plus, l'agression expérimentale est souvent réalisée sur quelques heures, alors que les patients ventilés mécaniquement le sont pendant parfois plusieurs jours.

**DEUXIEME PARTIE.**

**COMPARAISON DE LA VENTILATION**

**PULMONAIRE MESUREE**

**EN TIE ET EN TEP**

## **I. Rationnel**

La TIE est une technique d'imagerie médicale donnant des informations en temps réel sur la distribution régionale de la ventilation pulmonaire. Les avantages de cette technique sont qu'elle est non invasive, non ionisante, autorise des mesures répétées des paramètres étudiés et peut être utilisée au lit du malade. L'obtention d'une cartographie de la ventilation pulmonaire est extrêmement intéressante pour les praticiens devant traiter des patients en SDRA, qui pourraient ainsi ajuster leur traitement ventilatoire en fonction de l'évolution de la pathologie pulmonaire.

Comme décrit dans le paragraphe II.C, la TIE a été comparée avec succès à d'autres techniques d'imagerie médicale. Cependant, la poursuite du travail de validation de cette technique reste un pré-requis avant d'envisager son utilisation en recherche clinique.

De plus, aucune étude n'est disponible pour la comparaison entre la TIE et la TEP, qui peut être considérée comme la méthode de référence de la détermination de la ventilation pulmonaire. Or, ces deux techniques partagent une résolution spatiale médiocre, rendant leur comparaison pertinente. De plus, la capacité de la TIE à détecter les changements d'impédance sur une large gamme de VT et de PEP a rarement été testée. Ainsi, le but de cette étude est de comparer la TIE et la TEP lors de changements de PEP et de volume chez des porcs anesthésiés.

## **II. Matériel et méthodes**

### **A. Préparation animale**

L'étude est réalisée sur six porcs femelles ( $28 \pm 3$  kg, moyenne  $\pm 1$  DS). Après une prémédication intramusculaire par XYLAZINE (ROMPUN® 20 mg), DROPERIDOL (10 mg) et KETAMINE (500 mg), les animaux sont anesthésiés par une injection intraveineuse (60 mg) puis une perfusion continue (200 à 300mg.h<sup>-1</sup>) de PROPOFOL (DIPRIVAN®). L'analgésie est assurée par une perfusion continue de FENTANYL (2 à 4 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>). Les animaux, en décubitus dorsal, sont alors trachéotomisés (mise en place d'une sonde d'intubation à ballonnet n°7) et placés sous ventilation mécanique (respirateur eXtend®, Taema, France) avec les paramètres suivants : mode volume contrôlé, débit inspiratoire constant, V<sub>T</sub> à 10 ml.kg<sup>-1</sup>, PEP nulle, FiO<sub>2</sub> à 21%, durée du temps inspiratoire (Ti) égale à 30% de la durée totale du cycle (TTOT), et fréquence respiratoire (FR) initialement à 18 cycles par minute puis secondairement ajustée pour obtenir un pH entre 7,38 et 7,42. La PEP

est réglée à 0 cm H<sub>2</sub>O. Un cathéter veineux central (VVC) 3 lumières de 8.5 French est ensuite inséré après abord chirurgical de la veine jugulaire interne droite, pour l'administration des thérapeutiques et des traceurs. Un cathéter artériel de 8.5 French est positionné dans l'artère carotide droite, pour le monitoring en continu de la pression artérielle systémique (PAS) et les prélèvements sanguins. A la fin de la préparation animale, la relaxation musculaire complète est obtenue par une perfusion continue de BROMURE DE PANCURONIUM (PAVULON® 3 mg.h<sup>-1</sup>).

## **B. Equipement**

Les expériences ont été réalisées dans la plateforme d'imagerie du vivant du CHU de Lyon (CERMEP, Lyon).

Le tomogramme utilisé est le système Goettingen Goe-MF II (Viasys Healthcare, Höchberg, Germany) comprenant seize électrodes (Blue Sensor, BR-80-K, AMBU, Danemark) placées autour du thorax de l'animal, à mi-thorax et à égale distance les unes des autres (voir paragraphe II.B, première partie).

Les images TEP sont obtenues grâce à une caméra TEP Siemens CTI ECAT EXACT HR+ 3D (Siemens® , Knoxville, TN, USA) (paragraphe III.C, première partie).

La pression dans les voies aériennes ( $P_{ao}$ ) est mesurée au niveau de l'extrémité proximale de la sonde d'intubation, grâce au branchement d'un capteur de pression à un transducteur (Gabarith 682002, Becton Dickinson, Sandy, UT, USA). Le débit aérien est mesuré par un pneumotachographe (Fleish 2, Lausanne, Suisse) placé entre le port de mesure de la  $P_{ao}$  et le raccord en Y séparant les lignes inspiratoire et expiratoire du respirateur. Les mesures de la PAS sont obtenues à partir du cathéter artériel via des transducteurs piézorésistifs (Gabarith 682002, Becton Dickinson, Sandy, UT, USA) calibrés à mi-thorax et connectés à une carte A/D (MP 100 ; Biopac Systems, Santa Barbara, CA, USA).

Le logiciel Acgknowledge® (Système Biopac MP100, Santa Barbara, CA, USA) est utilisé pour le monitoring et l'enregistrement de la PAS et de  $P_{ao}$ . La valeur du VT est obtenue par intégration numérique du signal de débit aérien.

## **C. Protocole expérimental**

Une fois la préparation animale terminée, les porcs sont placés dans la caméra TEP en décubitus dorsal. Deux séries d'expérimentation sont réalisées sur chaque animal.

Tout d'abord, à partir d'un VT de référence de 10 ml.kg<sup>-1</sup>, le VT est modifié de manière randomisée à 6, 8 et 15 ml.kg<sup>-1</sup> à PEP = 0 cm H<sub>2</sub>O. Puis, le VT est maintenu constant à 10

ml.kg<sup>-1</sup> et la PEP modifiée de manière randomisée de 5 à 15 cm H<sub>2</sub>O par palier de 5 cm H<sub>2</sub>O. Chaque palier est maintenu pendant 5 minutes (Figure 18). Les images TEP et les images TIE sont ensuite acquises comme décrit ci-après.

Une agression pulmonaire a ensuite été réalisée chez 3 de ces animaux par instillation intra-trachéale de 3 ml.kg<sup>-1</sup> d'acide chlorhydrique (HCl) 0,1 M via la sonde endo-trachéale, après avoir augmenté la FiO<sub>2</sub> à 100%. La cible est d'obtenir une PaO<sub>2</sub> inférieure à 300 mm Hg (critère d'ALI) 10 minutes après l'inhalation d'acide chlorhydrique. D'autres instillations d'aliqots de 1 ml.kg<sup>-1</sup> d'HCl sont éventuellement pratiquées toutes les 10 minutes jusqu'à obtention de la PaO<sub>2</sub> cible. Les gaz du sang artériels (GDS) sont obtenus après prélèvement de 2 ml de sang artériel puis analysés immédiatement en utilisant des cartouches à usage unique (BG cartridge, Eaubonne, France) et un analyseur de gaz du sang (IRMA Trupoint<sup>TM</sup>, ITC, Edison, NJ, USA). Une fois la PaO<sub>2</sub> cible atteinte, la PEP est réglée à 3 cm H<sub>2</sub>O afin d'éviter que les animaux ne deviennent trop hypoxémiques, et ce pendant les 2 heures allouées à la stabilisation de l'agression pulmonaire. A la fin de cette période de 2 heures, la PEP est réglée à 5 cm H<sub>2</sub>O et le VT modifié de manière randomisée à 8 et 12 ml.kg<sup>-1</sup> pendant 10 minutes à partir d'une valeur de base de 10 ml.kg<sup>-1</sup>. Ensuite, le VT est réglé à 10 ml.kg<sup>-1</sup> et la PEP modifiée de manière randomisée à 10 et 15 cm H<sub>2</sub>O pendant 10 minutes. La fréquence respiratoire est à chaque fois réglée afin de conserver un pH sanguin artériel supérieur à 7,20 et une PEP intrinsèque inférieure à 1 cm H<sub>2</sub>O. Les images TEP et les images TIE sont ensuite acquises comme décrit ci-après.

## D. Acquisition des images

### 1. *En TEP*

L'évaluation de la ventilation en TEP a été faite comme suit (paragraphe II.B ; première partie): Tout d'abord, une image d'atténuation est réalisée sans injection de traceur pour contrôler le positionnement de l'animal, définir les RI pulmonaires, mesurer la densité pulmonaire et corriger les données acquises pour l'atténuation photonique tissulaire.

Ensuite pendant 10 minutes, le traceur [<sup>13</sup>N]-N<sub>2</sub> est délivré dans la branche inspiratoire du circuit du respirateur de manière synchronisée avec l'ouverture de la valve inspiratoire pour permettre une administration constante de [<sup>13</sup>N]-N<sub>2</sub> pendant l'inspiration [6].

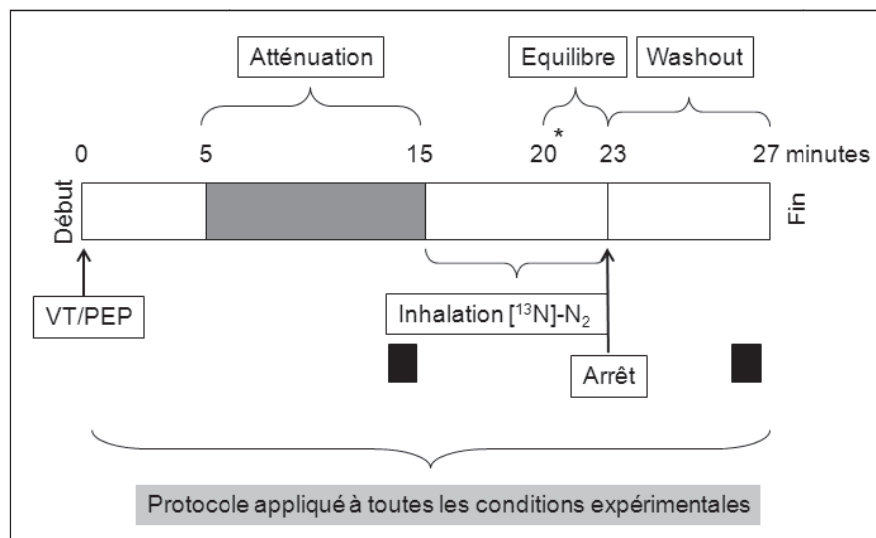
L'équilibre du traceur est vérifié par la stabilité du taux de coïncidences fourni en temps réel par la caméra TEP. Une série d'images TEP de 3 minutes est réalisée à l'équilibre, permettant d'affiner les RI en éliminant les axes bronchiques mal visualisés sur les images d'atténuation.

Trois échantillons de 5 ml de gaz inhalé sont prélevés en continu pendant 1 minute par un pousse seringue électrique à l'entrée des voies respiratoires. La quantité de radioactivité du prélèvement est alors mesurée grâce à un compteur puits préalablement cross-calibré avec la caméra TEP. Les valeurs sont ensuite exprimées par ml de gaz inhalé, et correspondent à la fonction d'entrée de  $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$  dans le poumon. L'administration de  $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$  est ensuite stoppée et les images de washout acquises en TEP pendant 4 minutes.

## 2. En TIE

Les images de TIE sont enregistrées pendant toute la durée du protocole.

Une fois les seize électrodes placées autour du thorax de l'animal, à mi-thorax et à égale distance les unes des autres, des courants électriques de 50 Hz et 5 mA sont injectés au niveau d'une paire d'électrodes adjacentes sur un mode rotatoire. A chaque stimulation électrique, les différences de potentiel sont enregistrées par les autres électrodes, et l'impédance  $Z$  est calculée. L'acquisition des données était réalisée avec un échantillonnage temporel de 13 Hz, soit 13 images par seconde (paragraphe II.B ; première partie).



**Figure 18 : Protocole expérimental appliqué à toutes les conditions expérimentales.**

Pendant les cinq premières minutes, le changement de volume courant ou de pression expiratoire positive est réalisé (VT/PEP). Aucune mesure n'est faite pendant cette période, et la modalité choisie est maintenue pendant toute la procédure. \* : prélèvements de gaz au niveau de la sonde endotrachéale permettant d'obtenir la fonction d'entrée de  $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$ . Rectangles noirs : images de TIE utilisées pour l'analyse. Atténuation, Equilibre, Washout : acquisition des images TEP d'atténuation, à l'équilibre du traceur et lors du washout.

## E. Analyses des données

Pour la comparaison entre la TEP et la TIE, les images de TIE utilisées sont celles acquises pendant une minute à la fin des images d'atténuation, juste avant l'inhalation du traceur radioactif et à la fin de la période de washout, de manière synchronisée avec le scanner d'émission (rectangles noirs sur la Figure 18).

Les données de la TIE et de la TEP ont été analysées par deux personnes différentes, de manière indépendante et en aveugle par rapport aux conditions expérimentales.

Les images de TIE ont été générées par le procédé de rétroprojection pondérée selon des lignes d'équipotentiels. Les RI sont générées automatiquement. Les données TIE analysées sont la ventilation ( $V_{TIE}$ ) et les changements de volume pulmonaire ( $V_L$ ) dans quatre RI correspondant aux régions antérieures et postérieures des poumons droit et gauche.  $V_L$  représente le changement de volume pulmonaire entre la PEP et la ZEP [42] (paragraphe II.B, première partie).

La ventilation étant un phénomène dynamique, sa détermination repose sur une épreuve de vidange pulmonaire (*washout*) de  $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$ . C'est pourquoi les images de washout ont été choisies. La ventilation pulmonaire est mesurée voxel-par-voxel par modélisation mono-compartimentale de la vidange alvéolaire  $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$ , à partir des CAT pulmonaires obtenues après traitement des images de washout et de l'activité spécifique du traceur dans le gaz inhalé prélevé à l'équilibre (fonction d'entrée) [6] (paragraphe III.D, première partie).

A partir des images d'atténuation de la TEP, des RI sont tracées autour des poumons droit et gauche sur les sept coupes tomographiques précédemment identifiées. Les régions d'intérêt ainsi déterminées permettent de d'obtenir la densité pulmonaire [129] (paragraphe III.C.3 ; première partie).

Le volume aéré ( $VA_{\text{atten}}$ ) est obtenu à partir de la densité mesurée en TEP par la relation liant ces deux paramètres [129]:  $VA_{\text{atten}} = (1 - \text{densité RI}) * \text{volume RI}$ .  $VA_{\text{atten}} = 0$  si la densité de la RI est supérieure ou égale à 1.

Les RI sont ensuite superposées sur les images d'équilibre et de washout permettant d'obtenir respectivement les CAT pulmonaires voxel par voxel. Les CAT pulmonaires sont analysées



avec le modèle mono-compartimental décrit par Richard et coll. [129] (voir paragraphe III.D, première partie). L'analyse des images permet d'obtenir la ventilation alvéolaire ( $\dot{V}_{TEP}$ ) exprimée en  $ml \cdot min^{-1} \cdot 100 ml^{-1}$  de volume pulmonaire dans chacun des voxels pulmonaires.

$VA_{atten}$  et  $\dot{V}_{TEP}$  sont ensuite calculés globalement par le calcul de la moyenne des valeurs obtenues sur l'ensemble des voxels pulmonaires, et régionalement par le calcul des valeurs moyennes dans chacun des quatre quadrants correspondant aux régions antérieures et postérieures des poumons droit et gauche. Les analyses globales sont faites voxel par voxel, alors que les analyses régionales sont réparties en quatre quadrants correspondant aux régions antérieure et postérieure des poumons droit et gauche. Dans chacune de ces régions,  $VA_{atten}$  et  $\dot{V}_{TEP}$  sont obtenus comme suit :

$$VA_{atten}(ml) = \sum_{i=1}^n VA_{atten}(i) \quad \text{Équation 7}$$

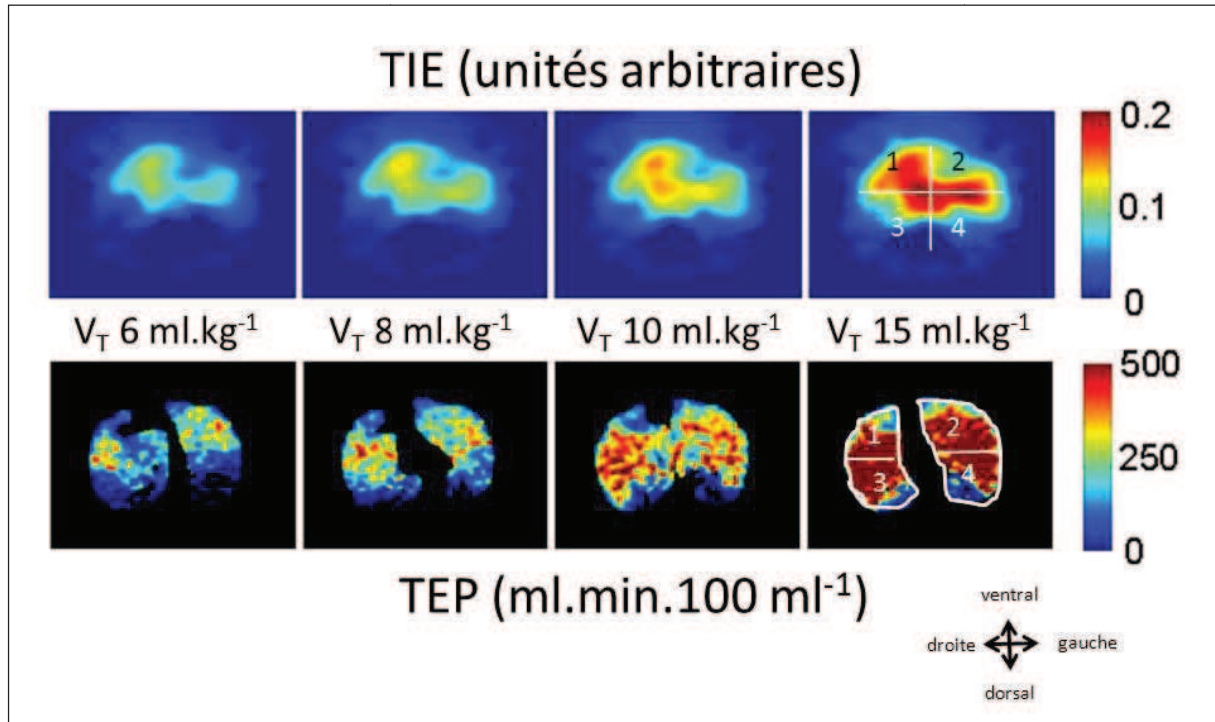
$$\dot{V}_{TEP}(ml \cdot min^{-1}) = \sum_{i=1}^n \frac{\dot{V}_i(ml \cdot min^{-1} / 100ml)}{n} \times RI_{volume} / 100 \quad \text{Équation 8}$$

où  $i$  est le  $i^{ème}$  voxel de la région,  $n$  le total de voxel dans cette même région.

Les images obtenues pendant le scanner d'atténuation permettent de comparer les effets de la PEP sur le volume pulmonaire aéré ( $V_L$ ) tandis que les images obtenues pendant le scanner d'émission de  $[^{13}N]-N_2$  permettent d'étudier les effets de changement de VT sur la ventilation pulmonaire ( $V_{TIE}$ ). Ainsi, ce protocole a l'avantage unique d'obtenir une comparaison entre la TIE et la TEP aux mêmes moments d'acquisition.

Cependant, afin de rendre cette comparaison la plus exacte possible, le plus difficile a été de choisir des régions d'intérêt identiques sur les images de TIE et sur les images de TEP. Une zone pulmonaire d'environ 5 cm de hauteur est couverte grâce aux 16 électrodes de la TIE [130]. Afin de choisir les RI correspondant le mieux à la zone imagée en TIE, plusieurs étapes ont été respectées à chaque fois. Tout d'abord, le champ pulmonaire est délimité sur le porc grâce à une projection laser. Le lit de la caméra TEP est ensuite positionné de telle manière que les électrodes de la TIE soient localisées au milieu du champ délimité en TEP. Les informations contenues dans sept coupes tomographiques contiguës de 7,3 mm d'épaisseur

chacune, situées au milieu du thorax, sont utilisées pour l'analyse. Il est alors assumé que les informations obtenues à partir de ces données correspondent aux zones obtenues en TIE (Figure 19).



**Figure 19 : Coupes tomographiques médio-thoraciques obtenues en TIE et en TEP dans 4 conditions de ventilation.**

VT = volume courant; TIE = tomographie d'impédance électrique; TEP = tomographie par émission de positons. 1, 2, 3, 4 : régions d'intérêt ventrales dans les poumons droit et gauche et dorsales dans les poumons droit et gauche respectivement.

## F. Analyse statistique

Les valeurs sont présentées en moyenne  $\pm$  écart type. La relation entre  $V_{TTIE}$  (unités arbitraires, u.a.) et  $\dot{V}_{TEP}$  (ml.min<sup>-1</sup>) dans la première partie de l'expérience a été faite par régression linéaire [87], pour chacun des porcs de l'étude, sur les valeurs globales, en utilisant l'équation suivante:

$$V_{TTIE} \text{ (u. a.)} = a + b \times V_{TEP} \text{ (ml.min-1)} \quad \text{Équation 9}$$

avec a et b étant les paramètres estimés. Les coefficients de détermination de la régression linéaire étaient excellents chez tous les porcs et variaient entre 0,77 et 1,00.

Pour chacun des porcs et des conditions expérimentales,  $V_{TTIE}$  prédit était ensuite calculé de la façon suivante :

$$V_{\text{TIEIT pr\u00e9dit}} (\text{ml.min}^{-1}) = (V_{\text{TIE}} - a)/b \quad \text{\u00c9quation 10}$$

Enfin, dans chaque quadrant, les valeurs de  $V_{\text{TIE}}$  sont obtenues en  $\text{ml.min}^{-1}$  en utilisant l'\u00e9quation suivante :

$$V_{\text{TIE}} Q (\text{ml.min}^{-1}) = V_{\text{TIE}} Q (\text{u.a.})/V_{\text{TIE}} \text{ global} (\text{u.a.}) * V_{\text{TIE}} \text{ pr\u00e9dit} (\text{ml.min}^{-1}) \quad \text{\u00c9quation 11}$$

Ceci afin d'obtenir des valeurs exprim\u00e9es dans la m\u00eame unit\u00e9 de mesure pour la TIE et la TEP.

La m\u00eame approche a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9e pour comparer  $VA_{\text{atten}}$  \u00e0  $V_L$  lors de l'\u00e9tude de diff\u00e9rents niveaux de PEP. La relation entre les valeurs globales de  $VA_{\text{atten}}$  et  $V_L$  \u00e9tait quantifi\u00e9e par r\u00e9gression lin\u00e9aire pour chacun des porcs de l'\u00e9tude de la fa\u00e7on suivante :

$$V_L (\text{u.a.}) = c + d \times VA_{\text{atten}} (\text{ml}) \quad \text{\u00c9quation 12}$$

avec c et d \u00e9tant les param\u00e8tres estim\u00e9s.

$V_{\text{LTIE}} \text{ pr\u00e9dit}$  \u00e9tait ensuite calcul\u00e9 pour chacun des porcs et des conditions exp\u00e9rimentales comme suit :

$$V_{L \text{ TIE}} \text{ pr\u00e9dit} (\text{ml}) = (V_L - c)/d \quad \text{\u00c9quation 13}$$

De plus, comme par d\u00e9finition  $V_L$  est \u00e9gal \u00e0 0 \u00e0  $PEP = 0 \text{ cm H}_2\text{O}$ , les changements de  $VA_{\text{atten}}$  ( $\Delta VA_{\text{atten}}$ ) par rapport \u00e0  $PEP = 0 \text{ cm H}_2\text{O}$  dans le groupe sans agression et par rapport \u00e0  $PEP = 3 \text{ cm H}_2\text{O}$  dans le groupe ALI sont compar\u00e9s directement \u00e0 la valeur  $V_L$  obtenue en TIE \u00e0 chaque niveau de PEP.

Une r\u00e9gression lin\u00e9aire est r\u00e9alis\u00e9e en utilisant la m\u00e9thode des moindres carr\u00e9s. Le biais et les limites de concordances sont d\u00e9termin\u00e9s par la repr\u00e9sentation de Bland et Altman [131]. La non-uniformit\u00e9 de la r\u00e9partition des erreurs dans les mesures r\u00e9gionales sont v\u00e9rifi\u00e9es gr\u00e2ce aux box-plots des r\u00e9sidus vs les valeurs pr\u00e9dites.

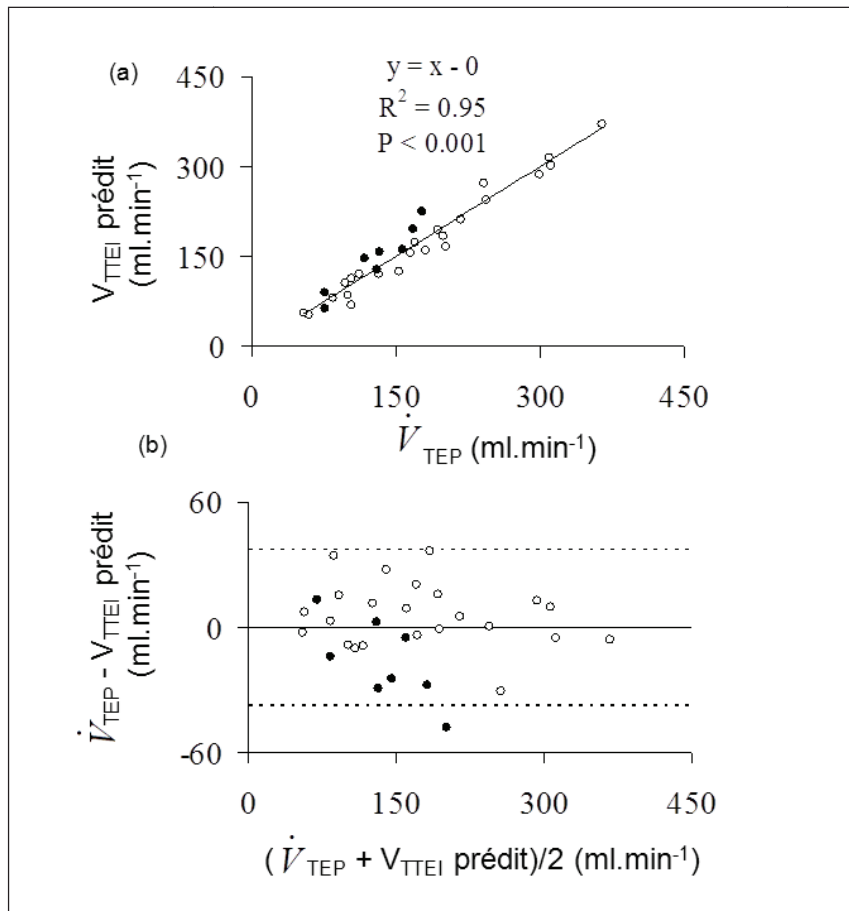
L'analyse statistique est r\u00e9alis\u00e9e avec le logiciel de statistiques SPSS (version 15.0 pour Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).  $P < 0,05$  est utilis\u00e9 comme seuil de significativit\u00e9.

### **III. Résultats**

Pour des raisons techniques, les images TEP du porc numéro 2 dans l'essai PEP et le porc numéro 4 dans l'essai  $VT = 10 \text{ ml.kg}^{-1}$  en PEP0 n'ont pas été disponibles. Ainsi, chez ces porcs, nous n'avions pas les valeurs de  $\Delta VA_{\text{atten}}$ . De plus, le porc numéro 6 n'a pas eu de  $VT = 8 \text{ ml.kg}^{-1}$  en ALI. En conclusion, 23 conditions normales et 8 conditions en ALI sont disponibles pour l'analyse.

#### **A. Effet du changement de VT à PEP0 sur la ventilation**

Nous avons trouvé une forte corrélation entre le  $V_{\text{TTE}}$  global et le  $\dot{V}_{\text{TEP}}$  pour toutes les conditions (Figure 20). Le coefficient de détermination est respectivement de 0,95 et 0,91 ( $p < 0,001$ ) chez les porcs normaux et les porcs agressés. Il n'y a pas de biais et les limites de concordance sont étroites ( $-37,42$  à  $+37,42 \text{ ml.min}^{-1}$ ) lorsque toutes les conditions expérimentales sont groupées (Figure 20). Le biais est équivalent à 5,77 et les limites de concordance de  $-24,29$  à  $+36,03 \text{ ml.min}^{-1}$  si l'on restreint l'analyse aux porcs non agressés, et de 16,59 et  $-55,26$  à  $+22,08 \text{ ml.min}^{-1}$  pour les porcs agressés.



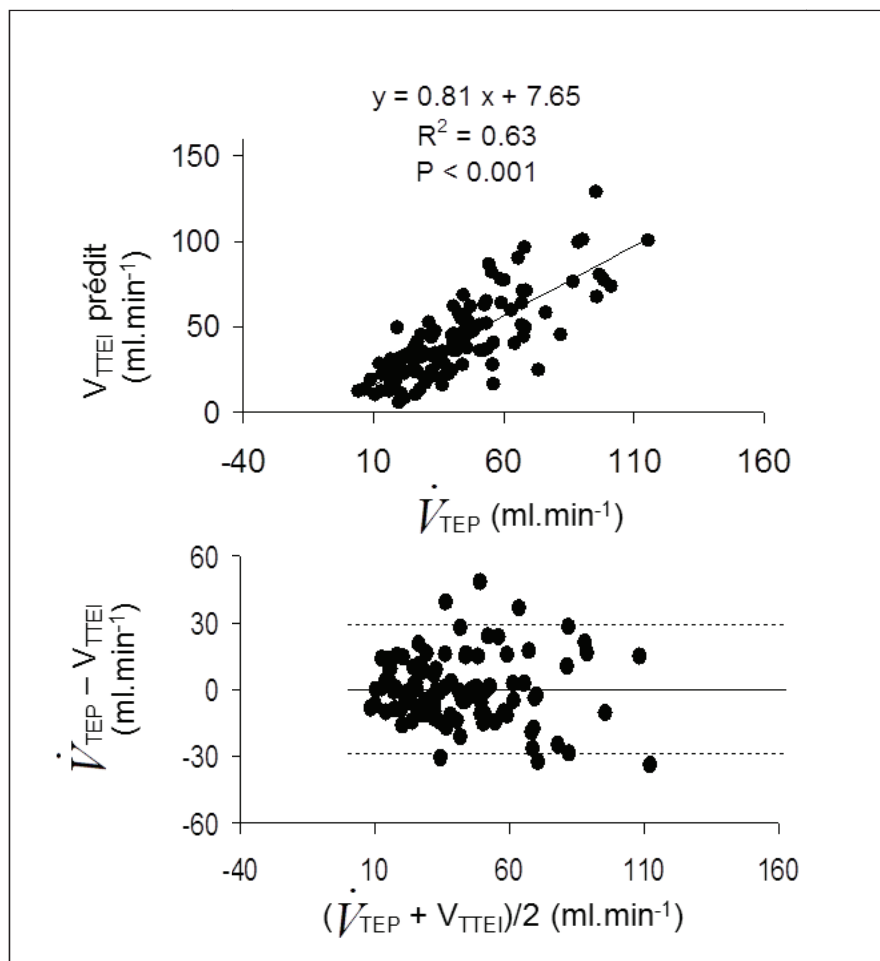
**Figure 20: Ventilation pulmonaire globale.**

(a) : Relation entre la ventilation pulmonaire globale mesurée en tomographie en impédance électrique

( $V_{TTEI \text{ prédit}}$ ) et en tomographie par émission de positons ( $\dot{V}_{TEP}$ ) dans la première partie de l'expérience (PEP constante et modification du VT). La droite de régression linéaire a été tracée à partir de tous les points expérimentaux incluant à la fois les porcs agressés (cercles pleins) et les porcs non agressés (cercles vides). (b) : Relation entre la différence et la moyenne de la ventilation pulmonaire globale mesurée en tomographie en impédance électrique ( $V_{TTEI \text{ prédit}}$ ) et en tomographie par émission de

positons ( $\dot{V}_{TEP}$ ) dans la première partie de l'expérience. Les lignes horizontales pleine et en pointillés représentent respectivement la moyenne et les valeurs supérieures (moyenne + 2 écarts type) et inférieures (moyenne - 2 écarts type) des différences.

Pour la ventilation pulmonaire régionale, la corrélation est un peu plus faible mais reste significative (Figure 21) pour toutes les conditions expérimentales. Le coefficient de corrélation est de 0,63 pour les porcs normaux et 0,73 pour les porcs agressés ( $p < 0,001$ ). Il n'y a pas de biais systématique et les limites de concordance sont étroites ( $-29,01$  à  $+29,08$   $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ) pour toutes les conditions expérimentales. Le biais est de 1,47 et les limites de concordance de  $29,71$  à  $+32,66$   $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$  pour les porcs non agressés, et  $0,91$  et  $-27,94$  à  $+29,76$   $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$  pour les porcs ALI.



**Figure 21 : Ventilation pulmonaire régionale.**

(a) Relation entre la ventilation pulmonaire régionale mesurée en tomographie en impédance électrique ( $V_{TTEI} \text{ prédit}$ ) et en tomographie par émission de positons ( $\dot{V}_{TTEP}$ ) dans la première partie de l'expérience (PEP constante et modification du VT). La droite de régression linéaire a été tracée à partir de tous les points expérimentaux incluant à la fois les porcs agressés et les porcs non agressés dans chaque quadrant. (b) Relation entre la différence et la moyenne de la ventilation pulmonaire régionale mesurée en tomographie en impédance électrique ( $V_{TTEI} \text{ prédit}$ ) et en tomographie par émission de positons ( $\dot{V}_{TTEP}$ ) dans la première partie de l'expérience. Les lignes horizontales pleine et en

pointillés représentent respectivement la moyenne et les valeurs supérieures (moyenne + 2 écarts type) et inférieures (moyenne – 2 écarts type) des différences.

## **B. Effets de la PEP sur le volume pulmonaire**

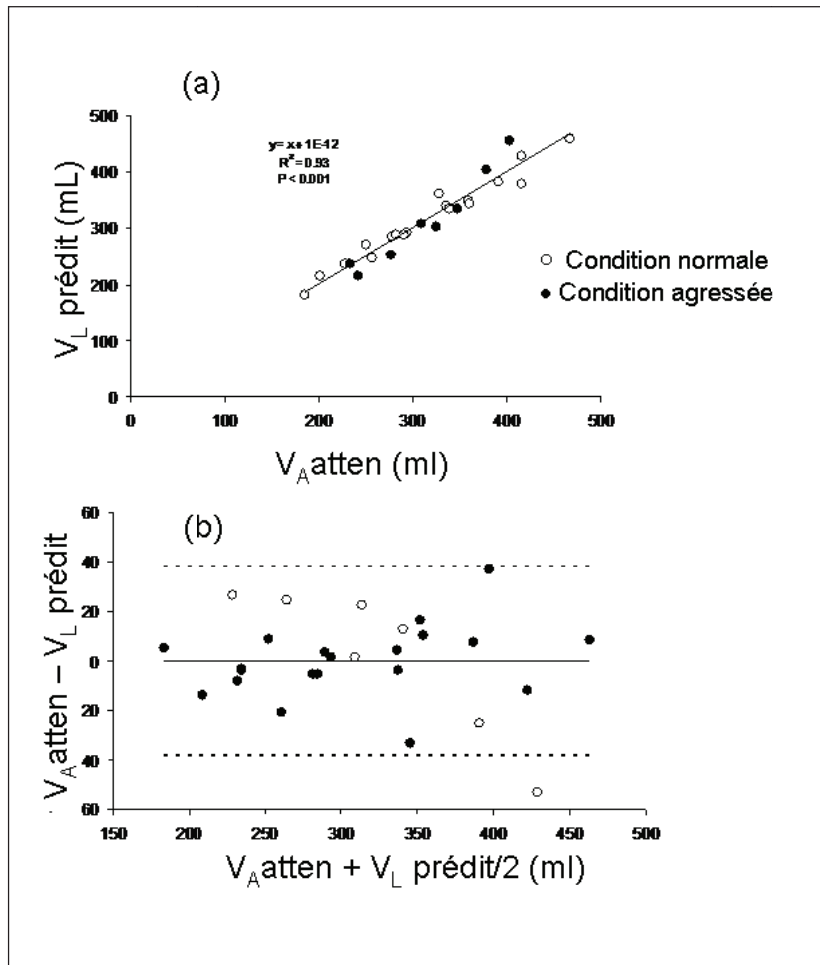
Nous avons trouvé une forte corrélation entre  $VA_{\text{atten}}$  global et  $V_L$  pour les deux conditions expérimentales (Figure 22). Le coefficient de détermination est respectivement de 0,96 et 0,94 ( $p < 0,001$ ) chez les porcs normaux et les porcs agressés. Il n'y a pas de biais et les limites de concordance sont acceptables (-38,16 à +38,16 ml) pour toutes les conditions (Figure 22). Le biais est équivalent à 0,28 et les limites de concordance de -30,17 à +29,61 ml pour les porcs non agressés, et de 0,62 et -51,53 à +52,78 ml pour les porcs agressés.

Pour le volume pulmonaire régional, la corrélation est un peu plus faible mais reste significative (Figure 23) pour toutes les conditions expérimentales. Le coefficient de détermination est de 0,76 ( $p < 0,001$ ) pour les porcs normaux et 0,54 pour les porcs agressés ( $p < 0,05$ ). Il n'y a pas de biais systématique et des limites de concordance étroites (-31,96 à +31,48 ml) pour toutes les conditions expérimentales. Le biais est de 0,21 et les limites de concordance de -26,17 à +26,58 ml pour les porcs non agressés, et -2,54 et -41,88 à +36,80 ml pour les porcs ALI.

Les résultats concernant les variations de  $VA_{\text{atten}}$  ( $\Delta VA_{\text{atten}}$ ) à la place de  $VA_{\text{atten}}$  sont identiques.

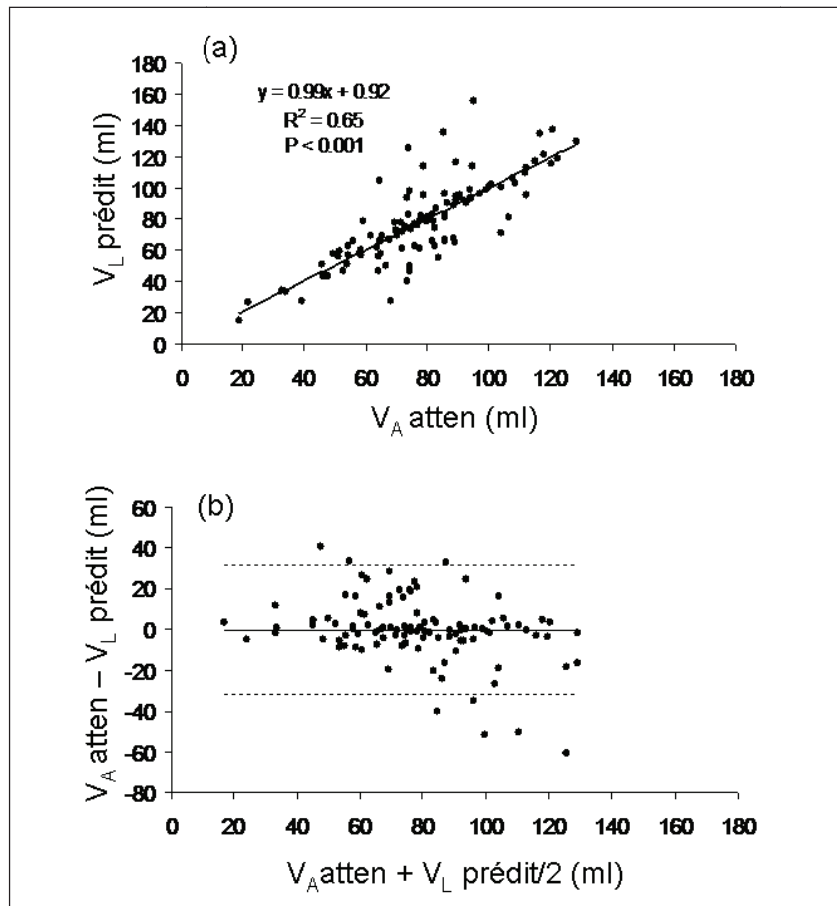
L'inspection du graphique des résidus selon les valeurs attendues révèle que les erreurs de mesure sont distribuées uniformément (Figure 24).





**Figure 22 : Volume pulmonaire global.**

(a) Relation entre le volume pulmonaire global mesuré en tomographie en impédance électrique ( $V_L\text{prédit}$ ) et en tomographie par émission de positons ( $V_{A\text{atten}}$ ) dans la deuxième partie de l'expérience ( $VT = 10 \text{ ml.kg}^{-1}$  et modification de la PEP). La droite de régression linéaire a été tracée à partir de tous les points expérimentaux incluant à la fois les porcs agressés (cercles pleins) et les porcs non agressés (cercles vides). (b) Relation entre la différence et la moyenne du volume pulmonaire global mesuré en tomographie en impédance électrique ( $V_L\text{prédit}$ ) et en tomographie par émission de positons ( $V_{A\text{atten}}$ ) dans deuxième partie de l'expérience. Les lignes horizontales pleine et en pointillés représentent respectivement la moyenne et les valeurs supérieures (moyenne + 2 écarts type) et inférieures (moyenne - 2 écarts type) des différences.



**Figure 23 : Volume pulmonaire régional.**

(a) Relation entre le volume pulmonaire régional mesuré en tomographie en impédance électrique ( $V_L$  prédit) et en tomographie par émission de positons ( $V_A$  atten) dans la deuxième partie de l'expérience. La droite de régression linéaire a été tracée à partir de tous les points expérimentaux incluant à la fois les porcs agressés et les porcs non agressés dans chaque quadrant. (b) Relation entre la différence et la moyenne du volume pulmonaire régional mesuré en tomographie en impédance électrique ( $V_L$  prédit) et en tomographie par émission de positons ( $V_A$  atten) dans la deuxième partie de l'expérience. Les lignes horizontales pleine et en pointillés représentent respectivement la moyenne et les valeurs supérieures (moyenne + 2 écarts type) et inférieures (moyenne - 2 écarts type) des différences.

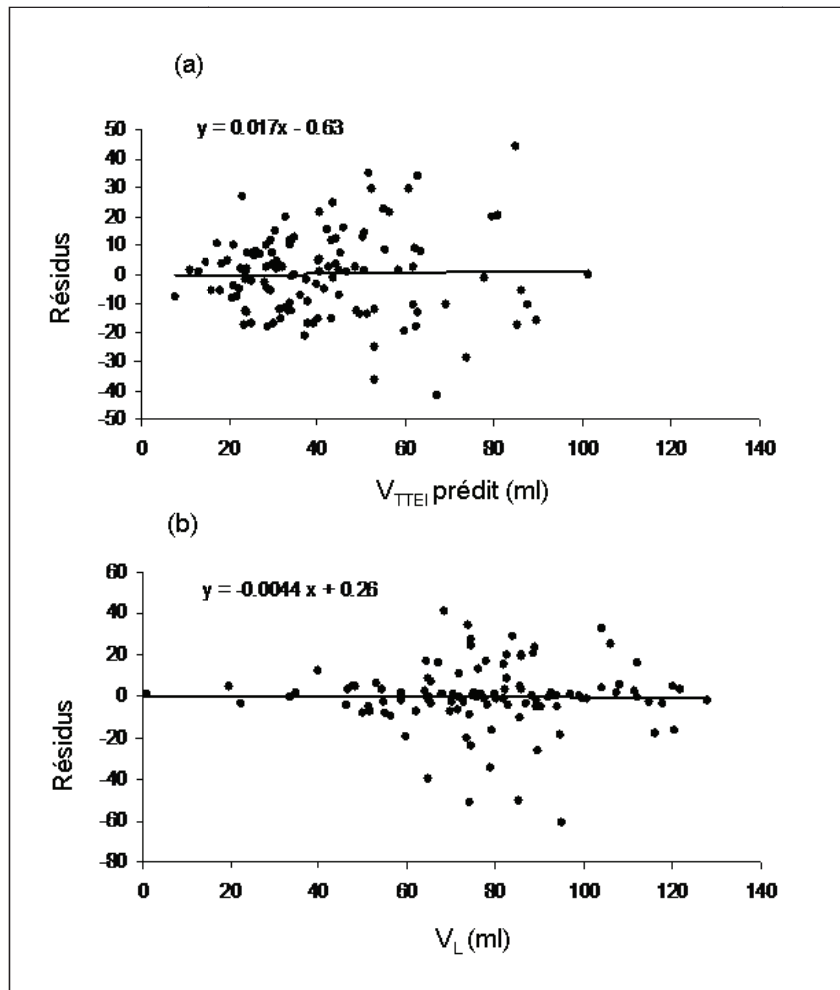


Figure 24 : Relation entre résidus et valeurs prédites par la TIE pour la ventilation (a) et le volume pulmonaire (b).

(a) ventilation régionale ( $V_{TTEI}$ ) et (b) volume pulmonaire ( $V_L$ )

## **IV. Discussion**

### **A. Intérêts**

Cette étude a permis de comparer avec succès la quantification de la ventilation et du volume pulmonaires en TIE par rapport à la TEP qui est la technique de référence pour la mesure régionale de la ventilation pulmonaire.

La TIE peut devenir un outil intéressant en réanimation car elle permet un monitoring au lit du patient traité par VM de la ventilation régionale et du volume pulmonaire. Le monitoring en temps réel de ces paramètres permettra au réanimateur d'adapter, en fonction de l'évolution de la ventilation et/ou du volume pulmonaires régionaux, les réglages du ventilateur. Par conséquent, la validité des mesures obtenues en TIE doit être vérifiée.

Hinz et coll., chez un modèle porcin d'ALI induit par injection d'acide oléique, a comparé la SPECT et la TIE [89] pour la mesure de la ventilation pulmonaire. La droite de régression linéaire entre la ventilation régionale mesurée en SPECT et en TIE, mesurée toutes les 2 en pourcentage de la ventilation totale, a une pente de 0,82 et un intercepte à 0,73, avec un  $R^2$  de 0,92. Bien que la pente de la relation de la ventilation régionale entre les deux techniques soit identique dans les deux études, la valeur de  $R^2$  est inférieure dans notre étude. En effet, les points de la ventilation régionale sont dispersés (Figure 21a). Dans l'étude de Hinz et coll, la comparaison de la ventilation régionale exprimée en pourcentage de la ventilation totale via un Blant et Altman montre clairement un biais proportionnel et des pentes des droites de régression linéaire réalisées sur la comparaison entre la différence et la moyenne des points expérimentaux différentes de 0. Aucun biais n'a été trouvé dans notre étude.

Mis à part les erreurs de localisation des RI déterminées dans chaque technique, ce qui est le défaut de n'importe quelle technique de validation, nous pouvons proposer deux raisons pour la valeur inférieure de  $R^2$  trouvée dans notre étude. Tout d'abord, elle a été réalisée à PEP0. L'hétérogénéité de la ventilation à PEP0 entre les quadrants est attendue à cause de l'atélectasie induite par l'anesthésie. Dans l'étude de Hinz [89], l'application de 5 cm d'H2O de PEP peut avoir permis une meilleure homogénéisation de la ventilation dans un modèle expérimental d'ALI facilement recrutable. Il était attendu que l'hétérogénéité de la ventilation provoquée par l'anesthésie à PEP0 allait augmenter les erreurs de coïncidence de RI entre les deux techniques et donc compromettre les résultats de cette étude.

Ensuite, contrairement à l'étude de Hinz, nous avons appliqué une large gamme de VT. Etant donné que les redistributions d'eau et de sang induites par les modifications de VT vont changer le signal TIE, il est évident que ce protocole expérimental a poussé les limites de mesure de ventilation de cette méthode.

Frerichs et coll. ont comparé la TIE avec le scanner à faisceaux d'électrons [78] et ont trouvé une corrélation significative entre ces deux méthodes. Une corrélation significative a également été trouvée entre la TIE et le scanner par Victorino [86] chez des patients en SDRA. Plus récemment, Wrigge et coll. ont comparé simultanément le scanner et la TIE chez un modèle porcin de SDRA induit soit par agression directe (instillation intra-trachéale d'acide chlorhydrique), soit par agression indirecte (injection d'acide oléique associée à une hypertension abdominale). Ils ont trouvé une très bonne corrélation entre ces deux techniques pour les deux types d'agressions ( $R^2 = 0,63$  à  $0,88$  ;  $p < 0,0001$ , biais  $< 5\%$ ). La variabilité entre les deux méthodes est plus basse lors d'une agression directe que lors d'une agression indirecte ( $11 \pm 2\%$  vs  $18 \pm 3\%$  ;  $p < 0,05$ ). Contrairement à cette étude, la ventilation et le volume aéré pulmonaires sont dans notre étude exprimés respectivement en  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$  et en ml, et non pas en unités arbitraires. Essayer de quantifier ces paramètres est une approche intéressante car les résultats pourront être directement comparés entre les patients et être plus facilement utilisables en clinique.

## **B. Forces de l'étude**

Contrairement aux précédentes études de validation de la TIE en comparaison à d'autres techniques d'imagerie médicale, l'acquisition des images s'est faite aux mêmes temps expérimentaux. Ce qui implique que la ventilation et le volume pulmonaires ont été étudiés aux mêmes réglages du ventilateur.

La TIE a été testée au maximum de ses limites techniques. Comme décrit précédemment, malgré les variations de PEP et de VT sur une large gamme de valeur, les mesures régionales obtenues par la TIE sont restées bien corrélées avec les mesures de TEP. Ceci conforte l'utilisation de la TIE dans un contexte clinique pour tester les effets de différents niveaux de PEP ou des manœuvres de recrutement. La PEP n'est pas une manœuvre de recrutement en soi mais un moyen de conserver les alvéoles ouvertes après une manœuvre de recrutement adaptée et individualisée.

### **C. Limites de l'étude**

Tout d'abord, le faible nombre d'animaux étudié.

Ensuite, la faible résolution spatiale de la TIE qui rend une analyse régionale plus détaillée difficile. Toutefois, TIE et TEP sont proches en termes de résolution spatiale.

C'est pourquoi nous n'avons pas réalisé l'analyse pixel par pixel des images, qui aurait permis l'étude de la répartition ventro-dorsale de la ventilation. Cette analyse est en cours.

De plus, l'étude de la ventilation et du volume aéré en TEP a plusieurs limites méthodologiques. L'effet volume partiel et le spill-over, décrits dans la première partie, modifient la quantification de la radioactivité en TEP principalement dans les zones pulmonaires périphériques. De plus, la modélisation de l'évolution de la quantité d' $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$  pulmonaire nécessite plusieurs suppositions décrites dans la première partie (paragraphe III.B) entraînant une simplification d'un phénomène physiologique complexe qu'est la ventilation alvéolaire [6]. Cependant, la TEP est une méthode fiable de quantification de la ventilation alvéolaire et du volume pulmonaire aéré [6].

### **D. Conclusion**

Cette étude a permis de montrer que la ventilation pulmonaire et le volume aéré sont deux paramètres pouvant être déterminés par la TIE, en prenant comme technique de référence la TEP, et ce dans une large gamme de PEP et de VT.

Une analyse des images de TIE pixel par pixel est actuellement en cours, afin de confirmer les résultats obtenus de l'étude actuelle à un niveau de résolution plus faible. Par ailleurs, il reste à démontrer que la TIE est un outil efficace pour quantifier le recrutement alvéolaire. En effet, le recrutement alvéolaire étudié au scanner nous donne des informations anatomiques [43]. Pour que le tissu recruté ait des implications physiologiques, il faut que ce tissu corresponde à une augmentation simultanée de ventilation dans les zones bien perfusées, afin de diminuer le shunt fonctionnel. Il a en effet été récemment démontré que le shunt anatomique et le shunt fonctionnel ne sont pas corrélés chez les patients en SDRA [132]. Etant donné que la perfusion pulmonaire peut être étudiée en TIE [133], cette technique d'imagerie a réellement un fort potentiel chez les patients en SDRA.

**TROISIEME PARTIE :**  
**VALIDATION D'UN NOUVEAU MODELE**  
**MATHEMATIQUE DE MESURE**  
**DE LA VENTILATION ET**  
**DU VOLUME PULMONAIRES EN TEP**

## **I. Introduction**

La TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle non invasive permettant l'étude régionale de la ventilation pulmonaire [6] et du volume pulmonaire aéré [129]. L'obtention de ces paramètres nécessite d'avoir une valeur de radioactivité initiale, appelée fonction d'entrée et l'évolution de la radioactivité en fonction du temps par la réalisation de CAT. La détermination non invasive de la fonction d'entrée de l'eau à partir d'une région d'intérêt tracée sur le ventricule droit visualisé sur les images d'émission de l' $H_2^{15}O$  a été validée par rapport aux microsphères radioactives [103]. Cette validation permet d'éviter les prélèvements sanguins répétés. La fonction d'entrée invasive de l'azote ( $[^{13}N]-N_2$ ) est obtenue par prélèvement de gaz au niveau de la pièce en T du respirateur.

Le but de cette étude est donc de valider une méthode non invasive d'obtention de la ventilation spécifique ( $V/VA$ ) à partir des modèles mono et bi-compartmentaux [6]: 1. La méthode 1 utilisant comme fonction d'entrée des modèles la mesure de radioactivité dans les prélèvements de gaz inhalé ( $C_{INPUT}$ ); 2. La méthode 2 dans laquelle le volume pulmonaire aéré, déterminé à partir des images d'atténuation ( $VA_{atten}$ ), est utilisé comme entrée des modèles. La méthode 2 ne nécessite donc pas de prélèvements de gaz.

## **II. Matériel et méthodes**

### **A. Groupes expérimentaux**

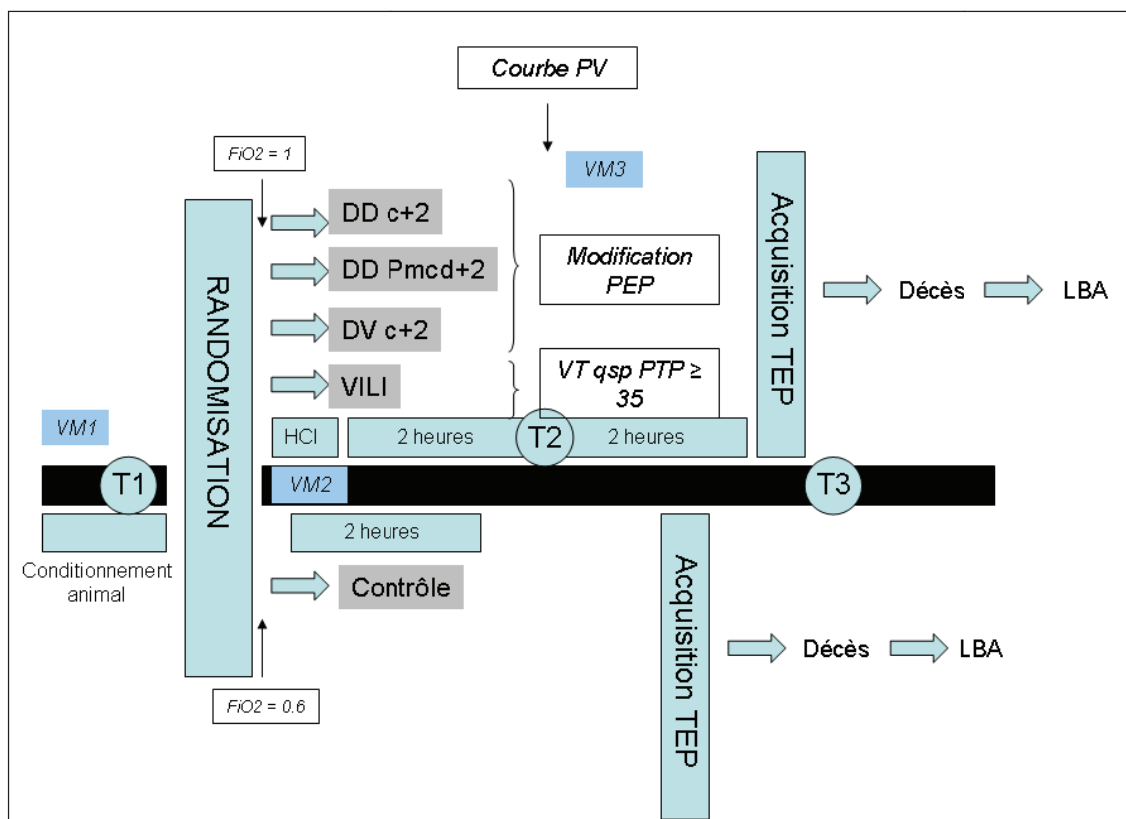
Cette étude a été réalisée sur 38 porcs femelles répartis de manière randomisée dans l'un des 5 groupes expérimentaux (Figure 25):

- contrôle sans agression dans lequel la PEP est maintenue à 3 cm H<sub>2</sub>O pendant 2 heures (groupe contrôle ; n=6)
- groupe avec agression à l'HCl et décubitus dorsal à PEP = c + 2 cm d'H<sub>2</sub>O (DD c+2 ; n=9)
- groupe avec agression à l'HCl et décubitus dorsal à PEP = Pmcd+2 cm d'H<sub>2</sub>O (DD Pmcd+2 ; n=8)
- groupe avec agression à l'HCl et décubitus ventral à PEP = c + 2 cm d'H<sub>2</sub>O (DV c+2 ; n=9). Dans ce dernier groupe, les animaux sont placés en DV à la fin de l'agression et la courbe PV est réalisée 20 minutes après.



- groupe avec agression par la ventilation mécanique (groupe VILI ; n=6), où les animaux sont ventilés avec de VT tels que la pression plateau transpulmonaire ( $P_{plat,tp}$ ) soit supérieure à 35 cm H<sub>2</sub>O.

Les animaux sont ceux étudiés dans l'étude l'inflammation pulmonaire en TEP (quatrième partie). La préparation animale, le protocole expérimental et la méthode d'obtention des différents paramètres seront décrits dans la quatrième partie.



**Figure 25 : Protocole expérimental.**

T1, T2, T3 : mesures hémodynamiques, gazométriques et de mécanique respiratoire  
 Acquisition TEP : réalisation des images d'émission de l'eau, l'azote puis le [<sup>18</sup>F]FDG  
 VM : Paramètres ventilatoires

## **B. Agression pulmonaire**

### ***1. Agression par inhalation d'acide chlorhydrique***

L'agression pulmonaire est réalisée par l'injection intra-trachéale de  $3 \text{ ml.kg}^{-1}$  d'acide chlorhydrique (HCl) 0,1 molaire via la sonde endotrachéale, éventuellement suivie d'instillations additionnelles de  $1 \text{ ml.kg}^{-1}$  toutes les 10 minutes jusqu'à l'obtention d'une pression partielle artérielle en oxygène ( $\text{PaO}_2$ ) inférieure à 300 mm Hg (instillation moyenne  $\pm \text{DS} = 3,5 \text{ ml.kg}^{-1} \pm 0,5$ ).

Une période de 120 minutes est ensuite allouée pour obtenir la stabilisation de l'agression pulmonaire. Pendant cette période, la PEP est augmentée à 3 cm d' $\text{H}_2\text{O}$  (VM2 ; Figure 25) dès que la  $\text{PaO}_2$  cible est obtenue, afin d'éviter que les animaux ne deviennent trop hypoxiques. En cas d'hypotension artérielle (définie par une pression artérielle moyenne inférieure à 90 mm Hg), un traitement continu par adrénaline IV est instauré. La dose est ensuite titrée pour maintenir cet objectif tensionnel. La  $\text{Pplat, sr}$  est vérifiée toutes les 15 minutes. La FR et le VT sont réglés de manière à maintenir une  $\text{Pplat, sr}$  inférieure à 30 cm d' $\text{H}_2\text{O}$  (VM2 ; Figure 25). Dans le groupe contrôle, le VT est maintenu à  $10 \text{ ml.kg}^{-1}$  (VM2). Les gaz du sang artériel, les paramètres hémodynamiques et de mécanique respiratoire sont mesurés en fin d'agression (T2).

La courbe PV est réalisée à la fin de la période de stabilisation, sauf dans le groupe contrôle. Elle est générée automatiquement par le logiciel du respirateur qui successivement relâche la PEP à 0 cm d' $\text{H}_2\text{O}$ , allonge l'expiration jusqu'au premier débit nul, réalise une pause de 3 secondes, insuffle le système respiratoire à débit constant de  $7 \text{ L.min}^{-1}$  soit jusqu'à atteindre une pression dans les voies aériennes maximale de 45 cm d' $\text{H}_2\text{O}$  soit jusqu'à atteindre un volume insufflé de 1 litre, puis exsuffle celui-ci au même débit constant jusqu'à ce que la pression dans les voies aériennes revienne à 0 cm d' $\text{H}_2\text{O}$ . Les réglages de base (VM2 ; Figure 25), incluant la PEP à 3 cm d' $\text{H}_2\text{O}$ , sont rétablis immédiatement. Les paramètres découlant de la courbe PV ( $c$ ,  $\text{Pmcd}$  et  $\text{Pmci}$ ) de chaque animal sont déterminés grâce à l'équation sigmoïde en utilisant la régression non linéaire (voir paragraphe I.D.2, première partie). L'adéquation entre la courbe PV et l'équation sigmoïde est définie par la valeur du coefficient de détermination ( $R^2$ ). La PEP est alors modifiée en fonction du groupe expérimental et maintenue pendant 2 heures (VM3 ; Figure 25).

## 2. *Agression pulmonaire par de grands volumes courants*

Dans le groupe VILI, la PEP est remise à 0 cm H<sub>2</sub>O après la courbe PV, et le VT augmenté par paliers de 20 à 50 ml. A chaque augmentation de VT, la Pplat,sr, la Plat<sub>oeso</sub> et la PEPT<sub>oeso</sub> sont mesurées, et la Pplat,tp calculée (Pplat,tp = Pplat,sr – ΔP<sub>oeso</sub> où ΔP<sub>oeso</sub> = Pplat<sub>oeso</sub> – PEPT<sub>oeso</sub>). L'augmentation du VT s'arrête lorsque la Pplat,tp est supérieure à 35 cm H<sub>2</sub>O de manière stable. Cette agression pulmonaire à haut volume est réalisée pendant 120 minutes à partir du début de l'augmentation du VT.

### C. Analyse des données

Le volume aéré VA<sub>atten</sub> est déterminé à partir des images d'atténuation comme décrit dans le paragraphe III.C.3 de la première partie.

Le volume aéré (VA) et la ventilation spécifique (V/VA) sont estimés à partir de modèles mono et bi-compartmentaux comme décrit dans le paragraphe III.D.4 de la première partie [6]. Deux méthodes sont utilisées avec chacun des modèles :

#### 1. *Avec le modèle mono-compartmental*

Pendant la période de washout de l'azote, l'évolution du traceur peut être décrite de la manière suivante :

$$\frac{dCA(t)}{dt} = \frac{-V}{VA} \times CA(t) \quad \text{Équation 14}$$

où V/VA est la ventilation spécifique (exprimée en min<sup>-1</sup>), et C<sub>A</sub> est la concentration de [<sup>13</sup>N]-N<sub>2</sub> dans le compartiment aéré, ayant comme valeur initial C<sub>A</sub>(t<sub>0</sub>).

La concentration du traceur déterminée en TEP dans les RI (C<sub>TEP</sub>) pour chaque frame i acquises entre le temps t<sub>i</sub> et le temps t<sub>i</sub>+Δt<sub>img</sub>(i) peut être modélisée de la manière suivante :

$$C_{TEP}(i) = \frac{\int_{t_i}^{t_i+\Delta t_{img}(i)} VA \cdot CA(t) dt}{V_{RI}} \quad \text{Équation 15}$$

Où C<sub>TEP</sub> (i) est la concentration de traceur dans la RI mesurée en TEP pour chaque frame i, V<sub>RI</sub> est le volume de la RI, VA est le volume du compartiment aéré et Δt<sub>img</sub>(i) correspond à la durée d'acquisition de la frame i.

Les équations 14 et 15 sont des équations opérationnelles du modèle mono-compartmental, avec 3 paramètres non connus modélisés ( $C_A(t)$ ,  $VA$  et  $V/VA$ ), 2 paramètres déterminés à partir de l'analyse des images TEP ( $V_{RI}$  et  $C_{TEP}$ ). Dans la méthode 1, elles sont résolues en utilisant la radioactivité dans le gaz inhalé ( $C_{INPUT}$ ) pour estimer  $C_{At}(0)$ .

Afin d'éviter le prélèvement de gaz au niveau de la pièce en T du respirateur, une nouvelle méthode, appelée méthode 2 a été développée, en utilisant  $VA_{atten}$  comme entrée du modèle de la manière suivante :

Pendant le washout de  $[^{13}N]-N_2$ , la radioactivité pulmonaire dans une RI donnée est égale à la somme des radioactivités des compartiments aérés et non aérés (tissu pulmonaire, sang, œdème et cellules inflammatoires). Le transfert de  $[^{13}N]-N_2$  dans le sang étant considéré comme négligeable, la radioactivité dans la RI est égale à la radioactivité du compartiment aéré :

$$C_{TEP}(t0) \times V_{RI} = CA(t0) \times VA \quad \text{Équation 16}$$

Où  $C_{TEP}(t0)$  est la concentration de  $[^{13}N]-N_2$  au début du washout de l'azote ( $t0$ ).

L'équation 16 peut être réécrite de la manière suivante:

$$CA(t0) = \frac{C_{TEP}(t0) \times V_{RI}}{VA} \quad \text{Équation 17}$$

La résolution des équations 14, 15 et 17 nous donne 3 paramètres inconnus ( $C_A(t)$ ,  $C_{TEP}(t0)$  et  $V/VA$ ) et 3 paramètres déterminés en TEP ( $VA_{atten}$  utilisé comme substitut de  $VA$ ,  $V_{RI}$  et  $C_{TEP}$ )

## **2. Avec le modèle bi-compartmental**

Le modèle bi-compartmental a été utilisé en définissant 2 compartiments alvéolaires de volumes respectifs  $VA_1$  et  $VA_2$  et de ventilation spécifique  $V1/VA_1$  et  $V2/VA_2$ .

Le volume total du compartiment aéré correspond à :

$$V_A = V_{A_1} + V_{A_2} \quad \text{Équation 18}$$

Encore écrit :

$$V_{A_2} = V_A - V_{A_1} \quad \text{Équation 19}$$

La concentration en  $[^{13}\text{N}]\text{-N}_2$  dans le compartiment aéré peut être définie de la manière suivante :

$$C_{A_{1+2}} = \frac{C_{A_1} \times V_{A_1} + C_{A_2} \times V_{A_2}}{V_A} \quad \text{Équation 20}$$

La cinétique d'évolution des traceurs peut donc être écrite ainsi [6]:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dC_{A1}(t)}{dt} &= \frac{-V1}{V_{A1}} \times C_{A1}(t) \\ \frac{dC_{A2}(t)}{dt} &= \frac{-V2}{(V_A - V_{A1})} \times C_{A2}(t) \end{aligned} \right\} \quad \text{Équation 21}$$

En considérant un équilibre de l'azote entre les compartiments avant le début du washout :

$$C_{A1}(t_0) = C_{A2}(t_0) = C_A(t_0) = \frac{C_{TEP}(t_0) \times V_{RI}}{V_A} \quad \text{Équation 22}$$

Enfin, en insérant  $V_{A1+2}$  et  $C_{A1+2}$  dans l'équation 15:

$$C_{TEP}(i) = \frac{\int_{t_i}^{t_i + \Delta t_{img}(i)} V_A \times C_{A_{1+2}}(t) dt}{V_{RI}} \quad \text{Équation 23}$$

Les équations 19, 20, 21 et 23 sont des équations opérationnelles pour résoudre le modèle bi-compartimental, avec 6 paramètres non connus, donnés par le modèle ( $C_{A1}(t)$ ,  $C_{A2}(t)$ ,  $C_{A1+2}(t_0)$ ,  $V1/V_{A1}$ ,  $V2/V_{A2}$ , et  $V_{A1}$ ) et 2 paramètres déterminés grâce à l'analyse des images TEP ( $V_{RI}$  et  $C_{TEP}$ ). Dans la méthode 1, elles sont résolues en utilisant la radioactivité dans le gaz inhalé ( $C_{INPUT}$ ) pour estimer  $C_{A1+2}(t_0)$ .

Afin d'éviter les prélèvements de gaz inhalé,  $V_{A_{atten}}$  est utilisé comme paramètre d'entrée dans les équations 17, 19, 20, 21, 23. Cette méthode, appelée méthode 2, permet d'obtenir 6 paramètres inconnues ( $C_{A1}(t)$ ,  $C_{A2}(t)$ ,  $C_{TEP}(t_0)$ ,  $V1/V_{A1}$ ,  $V2/V_{A2}$  et  $V_{A1}$ ) et 3 paramètres déterminés en TEP ( $V_{A_{atten}}$ ,  $V_{RI}$  et  $C_{TEP}$ ).

La valeur de  $C_{TEP}(t_0)$  n'est pas connue étant donné qu'elle représente la radioactivité instantanée dans la RI au début du washout, alors que la première frame acquise en TEP représente l'intégrale de la radioactivité pendant les 5 premières secondes de washout.

### 3. *Indentification des paramètres*

Les équations différentielles sont résolues en utilisant Matlab® (The Mathworks, Natick, MA, USA) et son solveur 'ode45' avec une valeur initiale pour  $C_A(t_0)$  pour les méthodes 1 et 2 correspondant respectivement à  $C_{INPUT}$  et  $C_{TEP}(t_0) \times V_{RI}/VA_{atten}$ . L'intégration numérique est réalisée en utilisant la méthode des trapèzes. Les paramètres non connus des modèles sont déterminés par régression non-linéaire, en utilisant la fonction lsqnonlin de Matlab® et l'algorithme de Levenberg-Marquardt pour minimiser les erreurs des sommes des carrés entre les résultats du modèle et les résultats expérimentaux et les valeurs initiales suivantes pour les paramètres non connus :  $V/VA = 3$ ,  $V1/VA1 = 10$ ,  $V2/VA2 = 0,001 \times V_{RI}$  pour la méthode 1 et 2 ;  $VA = V_{RI}/3$ ,  $VA1 = V_{RI}/3$ ,  $VA2 = V_{RI}/30$  pour la méthode 2,  $C_{TEP}(t_0) = C_{TEP}(1ere\ frame\ de\ washout)$ ,  $VA1 = 0,9 \times VA_{atten}$  pour la méthode 2.

Pour chaque CAT utilisée dans chaque méthode, le modèle bi-compartmental est préféré au modèle mono-compartmental si l'analyse de variance pour modèles imbriqués montre une augmentation statistiquement significative de la performance du modèle. Dans le cas contraire, le modèle mono-exponentiel est préféré. Lorsque le modèle bi-compartmental est utilisé, VA est calculé comme  $VA1 + VA2$  (méthode 1), et  $V/VA$  comme la moyenne pondérée de  $V1/VA1$  et  $V1/VA2$  (méthodes 1 et 2).

### D. Analyse de sensibilité des 2 modèles

Cette analyse a été réalisée en simulant une CAT non bruitée à partir du modèle compartmental décrit précédemment (équations 19 à 23) et des paramètres suivants: 2 compartiments, ventilation du compartiment 1 =  $V1/VA1 = 5\ min^{-1}$ , volume aéré du compartiment 1 =  $VA1 = 400\ ml$ , ventilation du compartiment 2 =  $V2/VA2 = 0,5\ min^{-1}$ , volume aéré du compartiment 2 =  $VA2 = 100\ ml$ , volume de la RI = 2000 ml,  $C_{INPUT} = 20000\ Bq/ml$ .

Les analyses de sensibilité suivantes ont ensuite été réalisées avec les 2 méthodes:

- sensibilité aux erreurs dans les paramètres d'entrée ( $C_{INPUT}$  pour le modèle 1,  $VA_{atten}$  pour le modèle 2) : cette analyse est réalisée sur la CAT simulée et non bruitée en introduisant une erreur dans les 2 paramètres d'entrée variant de -25% à +25% par pas de 1%.

- sensibilité aux erreurs de synchronisation entre l'arrêt de l'inhalation de l'azote (début effectif du washout) et le début de l'acquisition des images TEP. A partir de la CAT simulée et non bruitée, des CAT ont été générées avec un délai variant de -5s à + 5 s par pas de 0,1 s. Les 2 méthodes ont ensuite été utilisées pour déterminer VA et V/VA.
- sensibilité au niveau du bruit dans les paramètres d'entrée. La CAT simulée non bruitée est modélisée avec les méthodes 1 et 2 en faisant varier le bruit dans les paramètres d'entrée de 5 à 25% par pas de 5%. Le bruit de caractéristique gaussienne a été généré en utilisant les équations suivantes :

✓ **coefficient d'erreur = 1+ niveau de bruit (%) x a**                      **Équation 24**

avec a étant un nombre aléatoire choisi dans une population de moyenne 0 et de variance 1

✓ **Paramètre d'entrée bruité = paramètre d'entrée non bruité × coefficient d'erreur si coefficient d'erreur ≥ 0**                      **Équation 25**

✓ **Paramètre d'entrée bruité = paramètre d'entrée non bruité × 0.00001 si coefficient d'erreur < 0**                      **Équation 26**

A chaque niveau de bruit, les méthodes 1 et 2 sont utilisées 200 fois pour évaluer VA et V/VA.

- sensibilité au niveau de bruit dans les CAT pulmonaires : A partir de la CAT simulée et non bruitée, 200 courbes ont été générées à chaque niveau de bruit variant entre 5 et 25%, en utilisant les équations 24, 25 et 26 pour tous les temps. Les méthodes 1 et 2 sont appliquées à chaque CAT en utilisant d'abord un paramètre d'entrée non bruité, puis un paramètre d'entrée avec un niveau de bruit de 10%.

## E. Statistiques

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± déviation standard. La corrélation entre les différentes mesures est testée par régression linéaire. La concordance est testée par la méthode de Bland et Altman [131]. Le degré de significativité est fixé < 0,05. L'analyse statistique est réalisée avec SigmaStat®.

### III. Résultats

#### A. Comparaison de VA et V/VA obtenus avec les méthodes 1 et 2

Les animaux ont été étudiés dans une large gamme de ventilations comme l'attestent les ventilations minute allant de 2,4 à 12,4 l.min<sup>-1</sup> (moyenne ± écart type = 5,4 ± 2,4), et de volumes pulmonaires, comme le montrent les Pplat,sr allant de 12 à 66 cm H2O (28 ± 12).

Comme indiqué à la Figure 26, il existe une corrélation significative ( $R^2=0,76$  ;  $p<0.001$ ) entre  $VA_{\text{méthode1}}$  et  $VA_{\text{méthode2}}$ . La moyenne de VA est de  $554 \pm 232$  ml pour  $VA_{\text{méthode1}}$ , et  $390 \pm 171$  ml pour  $VA_{\text{méthode2}}$ .

Sur la Figure 27;  $VA_{\text{méthode2}}$  sous-estime  $VA_{\text{méthode1}}$  avec un biais de -164 ml (indice de confiance à 95% = [-399; 70]. En considérant la valeur moyenne de  $VA_{\text{méthode1}}$  à 554 ml, la sous-estimation de 164 ml représente un biais de 30%.

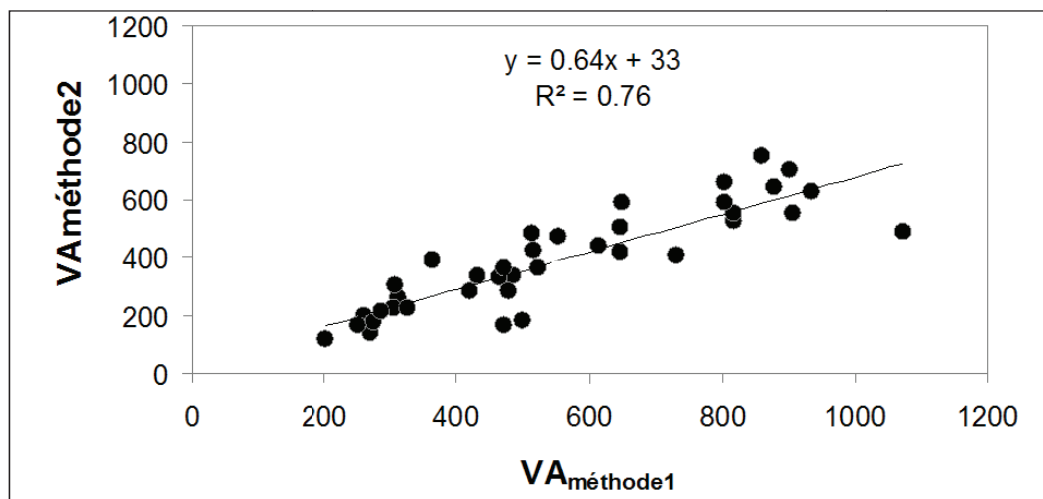


Figure 26 : Relation entre le volume aéré obtenu en utilisant  $C_{\text{INPUT}}$  ( $VA_{\text{méthode1}}$ ) et le volume aéré obtenu à partir des valeurs de  $VA_{\text{atten}}$  ( $VA_{\text{méthode2}}$ ).

Chaque point représente un animal.



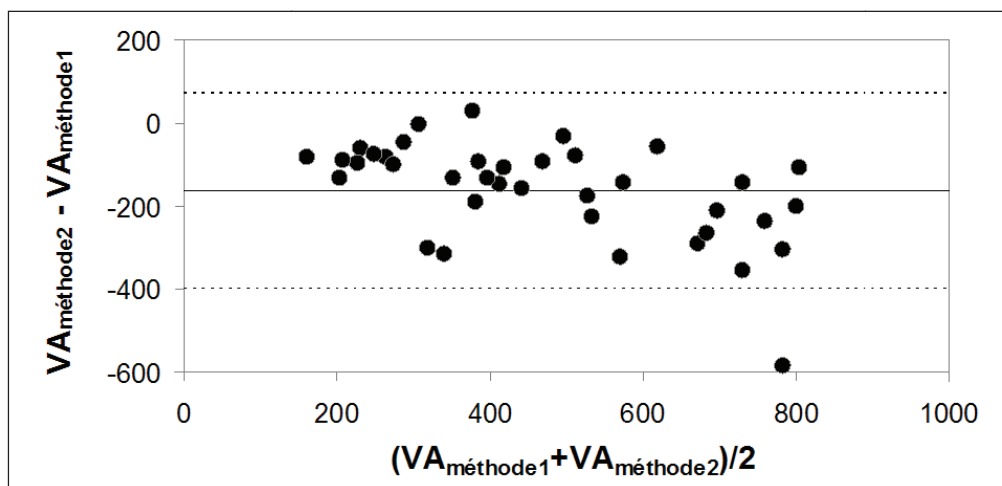


Figure 27 : Relation entre la différence et les moyennes du volume aéré en utilisant  $C_{INPUT}$  ( $VA_{méthode1}$ ) et le volume aéré obtenu à partir des valeur de  $VA_{atten}$  ( $VA_{méthode2}$ ).

La ligne continue horizontale et les 2 lignes en pointillés représentent respectivement la moyenne et les valeurs supérieures (moyenne + 2 écarts type) et inférieure (moyenne - 2 écarts type) des différences. Chaque point représente un animal.

Nous avons trouvé une forte corrélation entre  $V/VA_{méthode1}$  et  $V/VA_{méthode2}$ . Le coefficient de détermination est égal à 0,99 ( $p < 0.001$ ) (Figure 28), avec une pente de droite de régression proche de 1 et un intercepte négligeable. Le biais et les intervalles de confiance entre les deux méthodes sont très faibles ( $-0.02 \text{ min}^{-1}$  (IC 95% =  $[-0.15 ; 0.12]$ )) (Figure 29).

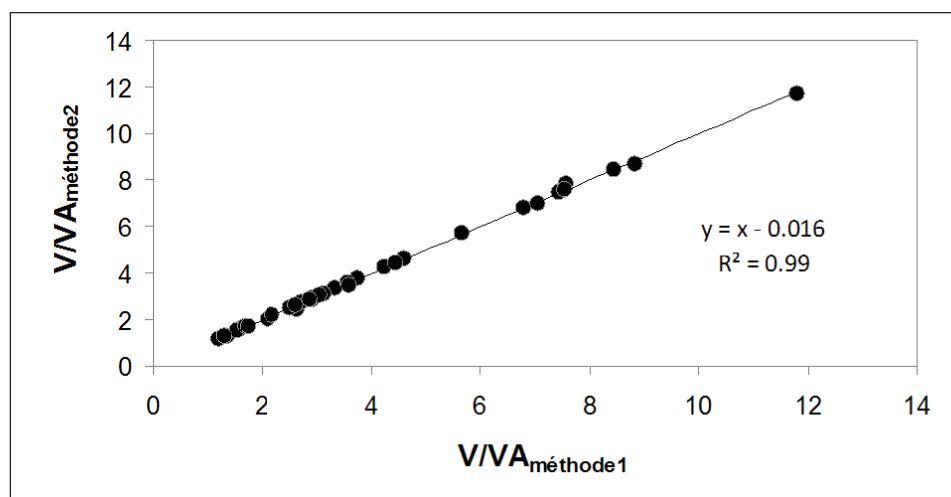
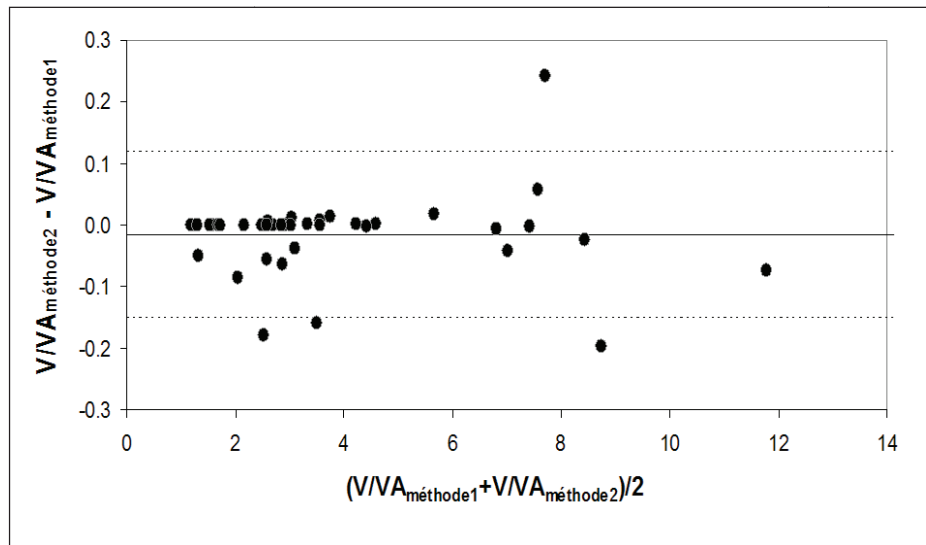


Figure 28 : Relation entre la ventilation spécifique obtenue avec la fonction d'entrée invasive ( $V/VA_{méthode1}$ ) et la ventilation spécifique obtenue à partir des valeur de  $VA_{atten}$  ( $V/VA_{méthode2}$ ).

Chaque point représente un animal.



**Figure 29: Relation entre la différence et les moyennes de la ventilation spécifique obtenue à partir de la fonction d'entrée invasive ( $V/VA_{\text{méthode1}}$ ) et la ventilation spécifique obtenue à partir des valeur de  $VA_{\text{atten}}$  ( $V/VA_{\text{méthode2}}$ ).**

La ligne continue horizontale et les 2 lignes en pointillés représentent respectivement la moyenne et les valeurs supérieures (moyenne + 2 écarts type) et inférieure (moyenne - 2 écarts type) des différences. Chaque point représente un animal.

$V/VA$  déterminée avec les deux méthodes est fortement corrélée à la ventilation minute mesurée sur le ventilateur, avec un  $R^2$  similaire, suggérant une fiabilité similaire entre les méthodes dans la détermination de la ventilation alvéolaire globale (Figure 30).

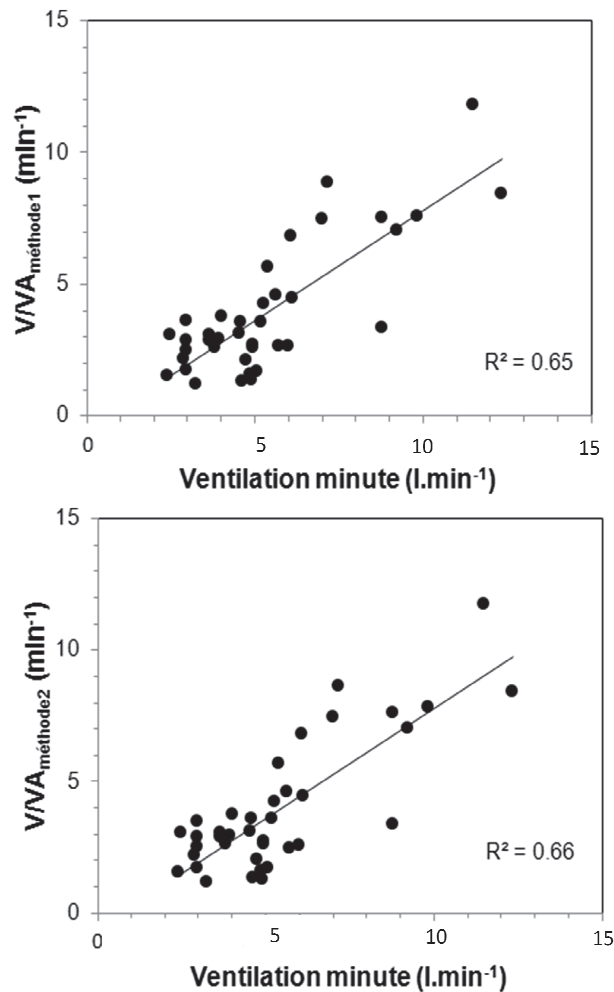


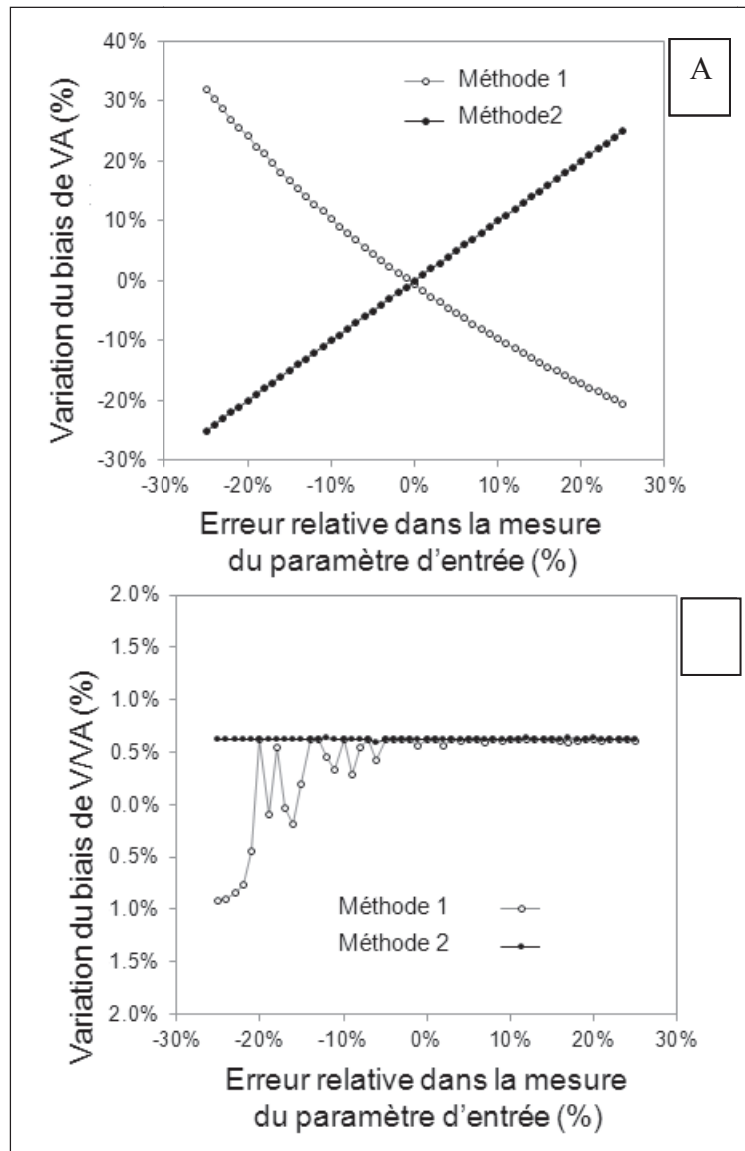
Figure 30 : Corrélation entre la ventilation minute (mesurée sur le respirateur) et V/VA déterminée par la méthode 1 (A) et la méthode 2 (B).

## B. Simulation et analyse de sensibilité des modèles

Dans cette partie, les 2 méthodes ont été testées afin de vérifier leur comportement devant des erreurs dans les paramètres d'entrée.

Tout d'abord, nous avons introduit une erreur dans la mesure du paramètre d'entrée du modèle ( $C_{INPUT}$  pour la méthode 1 et  $VA_{atten}$  pour la méthode 2) et évalué la répercussion de cette erreur sur le biais dans la mesure de VA. La Figure 31A montre que lors de l'utilisation de la méthode 1, une sous-estimation de  $C_{INPUT}$  provoque une surestimation non linéaire de VA. Au contraire, lorsque la méthode 2 est utilisée, les variations du biais de VA sont proportionnelles à l'erreur de détermination du paramètre d'entrée  $VA_{atten}$ .

L'introduction d'une erreur dans la mesure du paramètre d'entrée n'a que peu d'effet sur la détermination de V/VA quelle que soit la méthode utilisée (Figure 31B).



**Figure 31 : Effet de l'introduction d'une erreur dans la mesure du paramètre d'entrée dans les 2 méthodes sur la détermination de la valeur de VA (A) et V/VA (B).**

Le paramètre d'entrée modifié correspond à  $C_{INPUT}$  pour la méthode 1 et à  $VA_{atten}$  pour la méthode 2.

La sensibilité des 2 méthodes aux erreurs de synchronisation entre l'arrêt de l'inhalation de l'azote et le début de l'acquisition des images TEP de washout est présentée Figure 32.

On voit que contrairement à la méthode 1, la détermination du volume aéré avec la méthode 2 n'est pas sensible à ces erreurs de synchronisation. Ceci s'explique par le fait que dans la méthode 2,  $VA_{atten}$  est déterminé directement à partir des images d'atténuation, limitant ainsi les erreurs liées à l'utilisation des images de washout. En revanche, l'effet de ces erreurs sur la détermination de V/VA est similaire, quelle que soit la méthode utilisée (Figure 32).

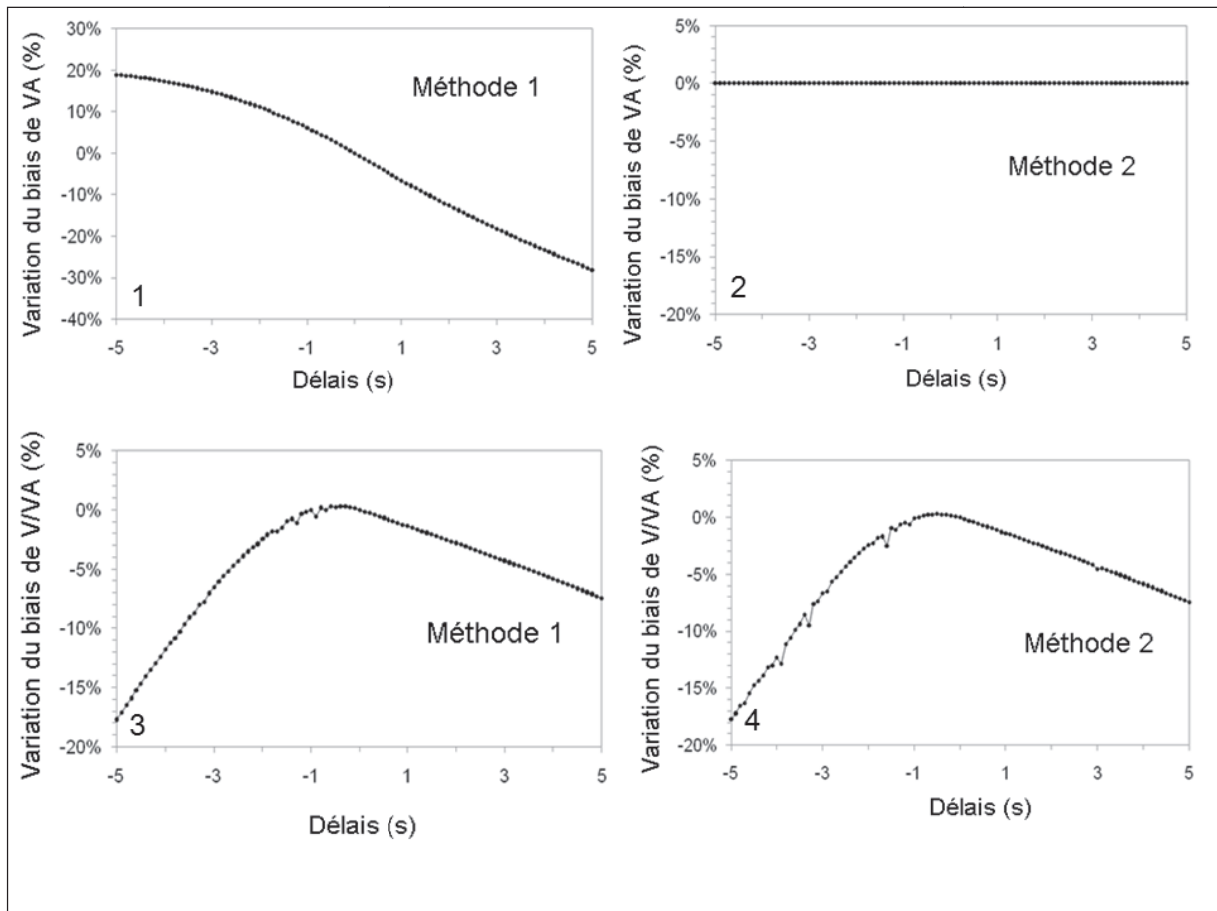
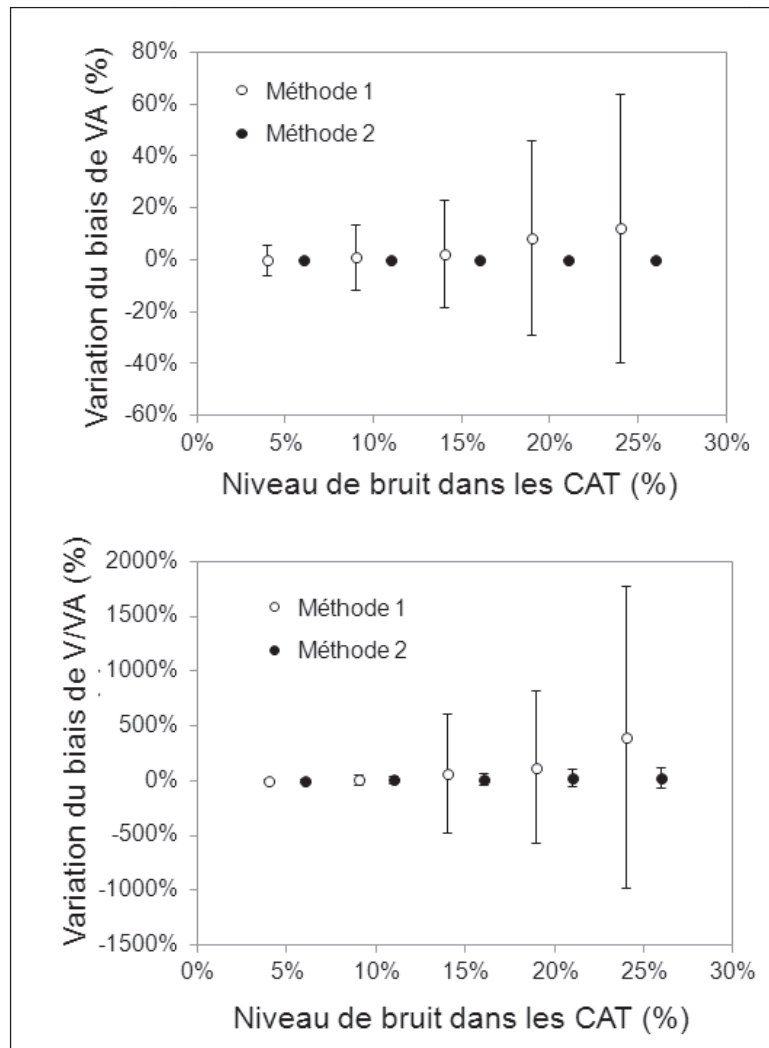


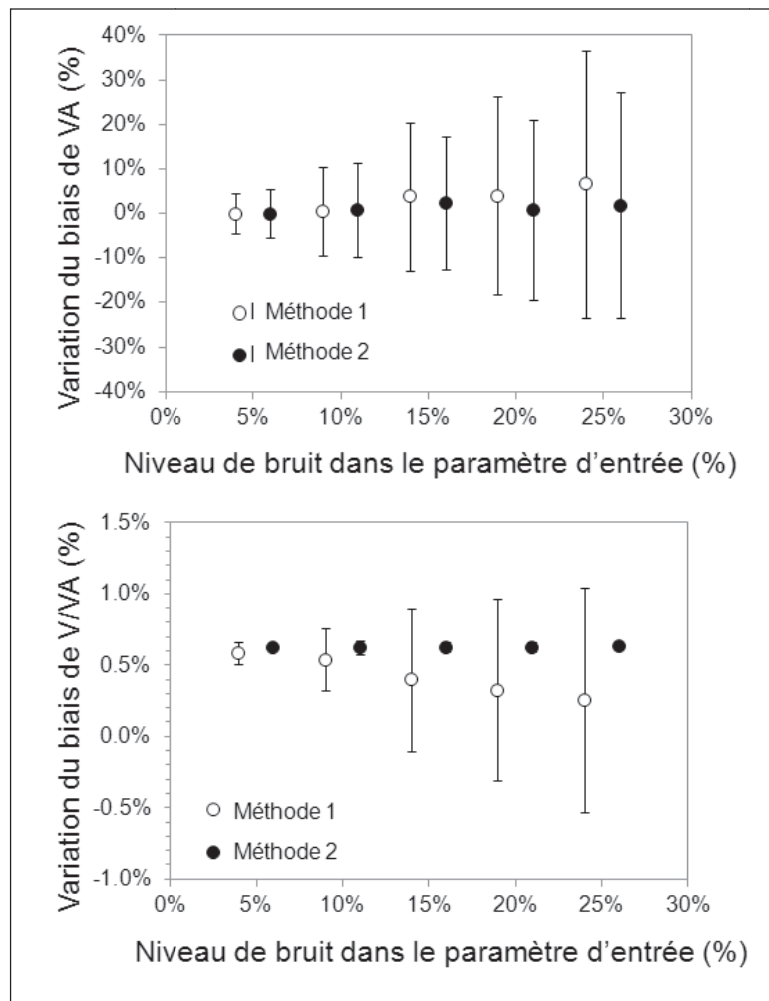
Figure 32 : Impact du délai entre le début du washout et le début de l'acquisition des images TEP de washout de l'azote-13 sur la détermination du volume aéré VA (1 et 2) et de la ventilation spécifique V/VA (3 et 4).

L'introduction de bruit dans les CAT ne provoque que peu de modification dans la détermination du volume aéré ou de la ventilation spécifique lors de l'utilisation de la méthode 2. Dans la méthode 1, plus le bruit est important, plus le modèle surestime le volume aéré et la ventilation spécifique, et la variabilité de la mesure augmente de façon majeure au-delà d'un bruit de 5% (Figure 33).



**Figure 33 : Introduction de bruit dans la courbe activité-temps (CAT) et influence sur le volume aéré (VA) et la ventilation spécifique (V/VA)**

L'introduction de bruit dans les paramètres d'entrée n'a que peu d'effet sur la valeur moyenne du volume aéré quelque que soit la méthode utilisée, mais augmente sa variabilité. Par contre, la ventilation spécifique est sous-estimée au fur et à mesure que le bruit augmente avec la méthode 1, alors qu'une erreur dans ce paramètre n'a que peu d'effet sur la mesure de la ventilation spécifique lors de l'utilisation du modèle 2 (Figure 34). De plus, la variabilité dans la mesure augmente de façon exponentielle avec le niveau de bruit pour la méthode 1, à la différence de la méthode 2.



**Figure 34 : Introduction d'un bruit dans la mesure de la fonction d'entrée et influence sur le volume aéré (VA) et la ventilation spécifique (V/VA)**

Enfin, à niveau de bruit constant dans le paramètre d'entrée du modèle (10%), nous avons fait varier le bruit dans les CAT. Cette valeur de 10% a été déterminée par le coefficient de variation moyen des valeurs de  $C_{INPUT}$ .

On voit que pour la méthode 2, l'introduction de bruit dans les 2 paramètres d'entrée du modèle n'a que peu d'influence sur la détermination de VA et de V/VA (Figure 35).

Dans la méthode 1, l'introduction de bruit va provoquer une surestimation des valeurs de VA et de V/VA et une augmentation de la variabilité.

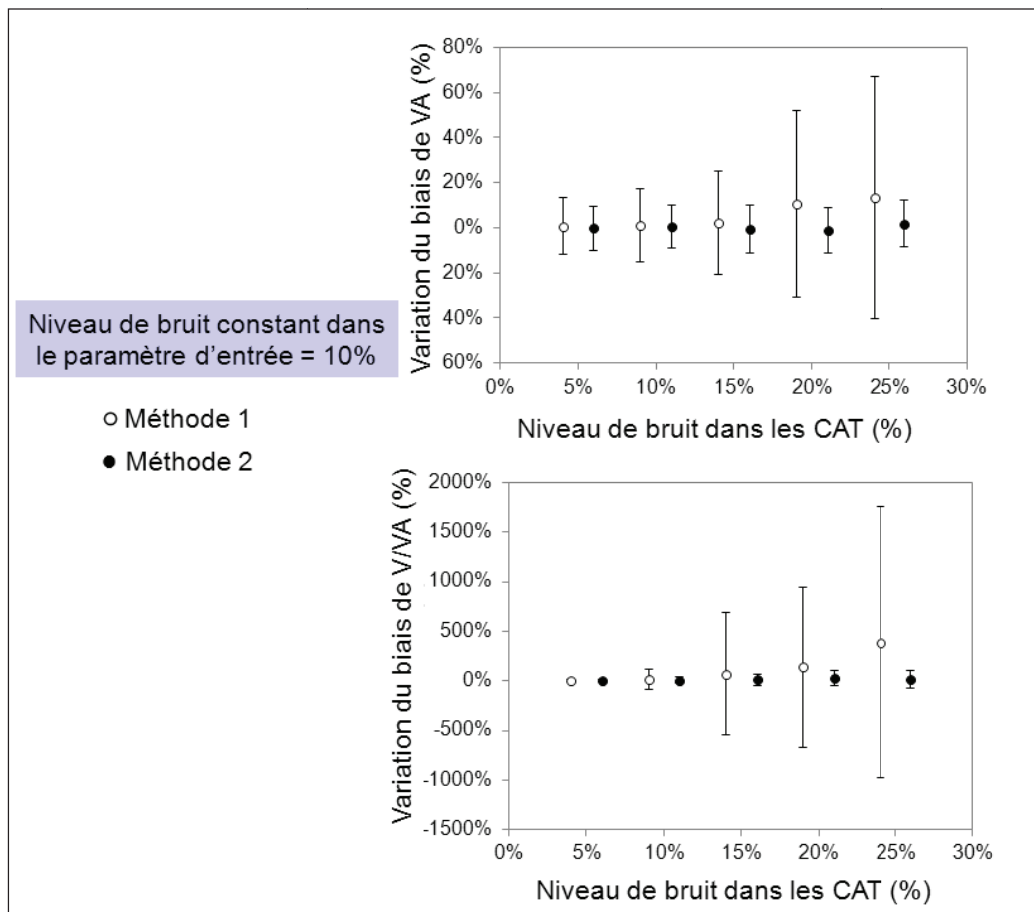


Figure 35 : Variation du niveau de bruit dans les CAT à niveau de bruit constant de 10% dans le paramètre d'entrée dans les 2 méthodes.



#### **IV. Discussion**

La détermination de la ventilation pulmonaire est primordiale pour un réglage adapté du respirateur chez les patients en SDRA. La TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle permettant de déterminer la ventilation pulmonaire grâce à l'utilisation d'un isotope radioactif : l'azote, utilisé en perfusion [134-136], inhalé dans un circuit fermé [137] ou dans un circuit ouvert [6]. L'obtention de la ventilation passe par l'utilisation de modèles mathématiques [6]. Nous avons comparé dans cette étude 2 méthodes permettant d'obtenir la ventilation pulmonaire spécifique et le volume pulmonaire aéré utilisant soit les valeurs de radioactivité des prélèvements de gaz inhalé ( $C_{INPUT}$ ) pour la méthode 1, considérée comme la méthode de référence et le volume aéré déterminé sur les images d'atténuation ( $VA_{atten}$ ) pour la méthode 2.

Les principaux résultats de cette étude sont : 1. les valeurs de VA et de V/VA obtenues avec les méthodes 1 et 2 sont fortement corrélées ; 2. la méthode 2 est la méthode la moins sensible à l'introduction d'erreur dans les paramètres d'entrée du modèle ; 3. Les valeurs de V/VA déterminées avec les 2 méthodes sont corrélées aux valeurs de ventilation minute mesurée sur le respirateur.

Ainsi, la méthode 2 présente plusieurs avantages par rapport aux autres techniques décrites. Le développement de machines hybrides couplant TEP et scanner tend à remplacer les images de transmission par des images tomodensitométriques, qui sont actuellement la référence pour la mesure des volumes pulmonaires aérés régionaux. Avec ces machines, le  $VA_{atten}$  sera donc déterminé de façon fiable, et devrait améliorer la fiabilité de la mesure de la ventilation et du volume pulmonaire avec la nouvelle méthode.

La détermination adéquate de la radioactivité dans les champs pulmonaires nécessite une délimitation correcte de ces champs. Or, la TEP a une mauvaise résolution spatiale, rendant la reconnaissance anatomique des organes difficile. De même, un prérequis fondamental à la fiabilité des modèles est la quantification exacte de la radioactivité. Or, avec la TEP, et encore plus lors de l'étude du parenchyme pulmonaire, la mesure de radioactivité est modifiée par l'effet volume partiel amplifié par les mouvements respiratoires. Une synchronisation des mouvements respiratoires avec l'acquisition des images aurait été intéressante mais non disponible avec notre caméra. Par contre, l'effet spill-over (modification de la quantification de la radioactivité pulmonaire liée à la proximité des structures extra-pulmonaires) est mineure dans cette étude car l' $[^{13}N]-N_2$  diffuse très peu dans le sang [101].

Malgré le fait que les deux méthodes partagent ces limites liées à la technique d'imagerie, la méthode 2 a montré sa supériorité par rapport à la méthode 1.

Enfin, la méthode 2 permet d'obtenir VA et V/VA sans aucun prélèvement. Ceci est très intéressant pour une application à la fois clinique car ne nécessite aucune intervention sur un patient possiblement instable et expérimentale en limitant les risques d'erreur liés à la réalisation de prélèvements manuels. Contrairement à l'utilisation de l'azote sous forme injectable [136], cette technique utilisant l'azote inhalé ne nécessite pas de période d'apnée ce qui la rend plus facilement utilisable chez des patients instables ou des modèles animaux d'agression pulmonaire et ne provoque pas de dérecrutement alvéolaire.

La principale limite dans l'utilisation du modèle 2 est l'augmentation attendue du niveau de bruit dans le paramètre d'entrée, à mesure que diminue la taille des RI. Cette augmentation est due à la diminution des statistiques de comptage à mesure que le volume étudié en TEP diminue. Toutefois, dans la perspective de l'utilisation de machines couplant le scanner à la TEP, cet inconvénient sera largement diminué par la haute résolution des appareils tomodensitométrique.

## **V. Conclusion**

Nous avons décrit une méthode précise permettant d'obtenir le volume pulmonaire aéré et la ventilation spécifique sans prélèvement invasif.

Cette technique permet de limiter les erreurs de mesures liées aux prélèvements, au délai d'acquisition des images et est moins sensible au bruit de la fonction d'entrée et des CAT. De plus, les valeurs obtenues sont cohérentes avec les valeurs physiologiques mesurées.

L'utilisation de cette technique devrait être privilégiée à la fois en clinique et lors d'études expérimentales

**QUATRIEME PARTIE.**

**EFFETS DE LA PEP ET DE LA POSTURE SUR  
L'INFLAMMATION PULMONAIRE AU  
COURS DU SDRA EXPERIMENTAL**

## **I. Introduction**

La prise en charge d'un patient en SDRA repose sur la mise en place précoce d'un traitement étiologique associé à la VM avec PEP et à des traitements adjuvants comme le DV. La PEP et le DV sont deux techniques entraînant des modifications de la répartition de la ventilation et de la perfusion pulmonaires. Or, la ventilation et la perfusion pulmonaires ont des conséquences sur l'inflammation pulmonaire. Ainsi, pour caractériser au mieux les effets de la PEP et du DV, il est important de pouvoir étudier en même temps la ventilation, la perfusion et l'inflammation pulmonaires.

Cette étude a pour buts de déterminer, grâce à la TEP, si: 1. la PEP, réglée en fonction de paramètres physiologiques, peut diminuer l'inflammation pulmonaire, 2. le DV diminue l'inflammation pulmonaire, 3. les LIVM peuvent être objectivées en TEP par l'analyse des caractéristiques régionales de la ventilation, de l'inflammation et de l'aération.

## **II. Protocole expérimental**

Cette étude a été réalisée sur 36 porcs femelles (poids moyen  $25 \pm 2$  kg) répartis de manière randomisée dans un groupe contrôle (n=6) sans agression et 3 groupes avec agression pulmonaire (groupe ALI) (n=10 dans chaque groupe expérimental) (Figure 25).

Quatre porcs sont morts avant la fin de l'expérimentation (1 dans chaque groupe PEP basse, 2 dans le groupe PEP haute). 32 porcs ont donc été disponibles pour l'analyse de données.

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'université Lyon 1.

### **A. Préparation animale**

La préparation animale initiale est la même que celle décrite dans le paragraphe II.A de la deuxième partie.

A la fin de la mise en place des différentes voies veineuses et artérielles, un cathéter artériel pulmonaire de 7.5 French (Swan-Ganz CCOMBO™, Edwards Lifesciences LLC®, Irvine-USA) est introduit par voie jugulaire interne gauche, dirigé dans l'artère pulmonaire sous contrôle de la courbe de pression sur les animaux des groupes ALI. Cette étape n'est pas faite dans le groupe contrôle. Un ballonnet œsophagien (Marquat, Boissy Saint Léger, France) est mis en place à mi-œsophage et gonflé avec 1 ml d'air. Son bon positionnement est vérifié grâce à la réalisation d'un test d'occlusion. A la fin de la préparation animale, la relaxation musculaire complète est obtenue par perfusion continue de bromure de PANCURONIUM

(PAVULON® 5mg.h<sup>-1</sup>). La FiO<sub>2</sub> est alors réglée à 100% dans les groupes agressés et 60% dans le groupe contrôle puis des mesures hémodynamiques, gazométriques et de mécanique ventilatoire (PEPt, Pplat, VT, FR) sont réalisées (T1).

## **B. Mesures physiologiques**

Les mesures des GDS, de la PAS, de la Pao, du débit aérien et du VT sont obtenues de la même manière que celle décrite dans le paragraphe II.B, deuxième partie.

Les mesures de la pression pulmonaire capillaire d'occlusion (PAPO) sont obtenues à partir du cathéter de Swan-Ganz via des transducteurs (Gabarith 682002, Becton Dickinson, Sandy, UT, USA) calibrés à mi-thorax et connectés à une carte A/D (MP 100 ; Biopac Systems, Santa Barbara, CA, USA). La pression oesophagienne (Pœso) est mesurée via les transducteurs à partir du ballonnet oesophagien. La pression pleurale est estimée à partir des changements de la pression œsophagienne (Pœso). Enfin, le logiciel Acknowledge® est utilisé pour monitorer et enregistrer en continu les paramètres suivants : PAS, pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPM), et Pao et Pœso.

## **C. Agression pulmonaire**

L'agression pulmonaire est réalisée par l'injection intra-trachéale de 3 ml.kg<sup>-1</sup> d'acide chlorhydrique (HCl) 0,1 M via la sonde endotrachéale, éventuellement suivie d'instillations additionnelles de 0,1 ml.kg<sup>-1</sup> toutes les 10 minutes jusqu'à l'obtention d'une PaO<sub>2</sub> inférieure à 300 mm Hg (instillation moyenne ± DS = 3,5 ml.kg<sup>-1</sup> ± 0,5) (Figure 25).

Une période de 120 minutes est ensuite allouée pour obtenir la stabilisation de l'agression pulmonaire. Pendant cette période, la PEP est augmentée à 3 cm d'H<sub>2</sub>O (VM2) dès que la PaO<sub>2</sub> cible est obtenue, afin d'éviter que les animaux ne deviennent trop hypoxiques. En cas d'hypotension artérielle (définie par une pression artérielle moyenne inférieure à 90 mm Hg), un traitement continu par adrénaline IV est instauré. La dose est ensuite titrée pour maintenir cet objectif tensionnel. La Pplat du système respiratoire (Pplat,sr) est vérifiée toutes les 15 minutes. La FR et le VT sont réglés de manière à maintenir une Pplat,sr inférieure à 30 cm d'H<sub>2</sub>O (VM2). Dans le groupe contrôle, le VT est maintenu à 10 ml.kg<sup>-1</sup> (VM2). Les GDS, les paramètres hémodynamiques et de mécanique respiratoire sont mesurés en fin d'agression (T2).

La courbe PV est réalisée à la fin de la période de stabilisation (voir paragraphe II.B.1, troisième partie).

Les animaux sont ensuite répartis de manière randomisée dans l'un des trois groupes expérimentaux:

- en décubitus dorsal à PEP =  $c + 2$  cm d'H<sub>2</sub>O (DD  $c+2$  ; n=9)
- en décubitus dorsal à PEP = P<sub>mcd</sub>+2 cm d'H<sub>2</sub>O (DD P<sub>mcd</sub>+2 ; n=8)
- en décubitus ventral à PEP =  $c + 2$  cm d'H<sub>2</sub>O (DV  $c+2$  ; n=9). Dans ce dernier groupe, les animaux sont placés en DV à la fin de l'agression et la courbe PV est réalisée 20 minutes après.

Le niveau de PEP et/ou la posture sont maintenus pendant 2 heures. En fin d'expérience, sont réalisées les mesures suivantes : mesures TEP, analyse des GDS artériels, mesures hémodynamiques et de mécanique respiratoire (T3). Un LBA est réalisé, et le liquide recueilli est centrifugé (3000 rotations par minute (RPM) pendant 15 minutes). 500 µl du surnageant sont ensuite aliquotés et congelés afin de doser les cytokines inflammatoires (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 et TNF- $\alpha$ ). Les animaux sont ensuite sacrifiés par augmentation de l'anesthésie puis injection de chlorure de potassium.

Il est à noter que les mesures hémodynamiques et de mécanique respiratoire ne sont réalisées qu'à T1 et T3 dans le groupe contrôle.

#### **D. Acquisition et traitement des images TEP**

L'étude a été réalisée sur une caméra TEP ECAT EXACT HR+ 3D (Siemens<sup>®</sup>, Knoxville, TN, USA). L'animal est placé en décubitus dorsal ou en décubitus ventral dans la caméra en fonction de son groupe expérimental.

L'acquisition et le traitement des images TEP a été décrite dans la première partie. Ceci permet d'obtenir la perfusion (paragraphe III.E), le volume aéré et la ventilation spécifique (V/VA) (paragraphe III.D), les zones non aérées, la fraction gazeuse (F<sub>gaz</sub>), la fraction de sang (F<sub>sang</sub>) (paragraphe III.C), la constante d'influx  $K_i$ ,  $K_i/(1-F_{gaz})$ ,  $K_i/FT$  régionales et globales (paragraphe III.F)

#### **E. Analyse des données**

La PEP totale du système respiratoire (PEP<sub>t,sr</sub>) et de la paroi thoracique (PEP<sub>t,pt</sub>) est obtenue respectivement à partir de Pao et de Poeso après une pause télé-expiratoire de 3 secondes. La pression statique élastique de fin d'inspiration du système respiratoire (P<sub>plat,sr</sub>) et de la paroi thoracique (P<sub>plat,pt</sub>) est obtenue respectivement à partir de Pao et de Poeso après une pause télé-inspiratoire de 4 secondes au cours de l'insufflation suivante.

La pression plateau transpulmonaire ( $P_{plat,tp}$ ) est estimée de la façon suivante :

$$P_{plat,tp} = P_{plat,sr} - (\Delta P_{\text{œso}}) \text{ où } \Delta P_{\text{œso}} = P_{plat,\text{œso}} - P_{EPt,\text{œso}}$$

L'élastance statique du système respiratoire ( $Est,sr$ ) est alors calculée de la façon suivante :

$Est,sr = (P_{plat,sr} - P_{EPt,sr})/VT$ . L'élastance statique de la paroi thoracique ( $Est,pt$ ) est déterminée en divisant  $\Delta P_{\text{œso}}$  par  $VT$ . L'élastance statique du poumon ( $Est,tp$ ) est obtenue en soustrayant  $Est,pt$  de  $Est,sr$ .

Pour chaque mesure TEP, les voxels présentant des valeurs dépassant la valeur médiane  $\pm 2EIQ$  sont exclus de l'analyse [42]. Les zones non aérées, le  $K_i$ ,  $K_i/(1-F_{\text{gaz}})$  et le  $K_i/FT$  sont mesurées dans tous les champs pulmonaires (données globales). Les valeurs de perfusion et de ventilation voxel par voxel sont normalisées par leurs valeurs moyennes pour prendre en compte les variations de débit cardiaque et de ventilation minute entre les animaux et entre les conditions expérimentales. Toutes les mesures TEP voxel par voxel sont exprimées par leur valeur moyenne par plan isogravitationnel ventro-dorsal puis regroupées en 3 régions de taille égale (dorsales, médianes, ventrales).

Pour éviter les confusions induites par les modifications posturales, la dénomination "région antérieure" se référera invariablement, dans ce travail, aux régions rétrosternales (ventrales) quelle que soit la position. De même, la dénomination "région postérieure" fera toujours référence aux régions dorsales.

L'hétérogénéité spatiale des mesures de TEP sont analysées en calculant le coefficient de variation de leur valeur voxel par voxel.

## F. Analyse statistique

Toutes les valeurs sont présentées en moyenne  $\pm DS$ . Les régressions non linéaires utilisées pour résoudre les modèles compartimentaux ont été faites avec Matlab (The Mathworks, Natick, MA, USA). Les analyses statistiques sont faites avec le logiciel R. La distribution normale de chaque variable est vérifiée par le test de Shapiro-Wilk.

Les données physiologiques à chaque temps ( $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ), le logarithme des concentrations en cytokines et les mesures TEP globales sont comparées entre les groupes par ANOVA. Afin de tester les effets des groupes et de la distribution antéro-postérieure sur chaque mesure de TEP, un modèle linéaire mixte a été utilisé, avec les mesures TEP comme variable dépendante, les groupes, la distribution antéro-postérieure et leur interaction comme variables indépendantes avec un effet fixe, et les bins par animaux comme facteur regroupant avec un effet aléatoire. La référence est le groupe contrôle. La significativité statistique est fixée à  $p < 0,05$ .

### **III. Résultats**

#### **A. Mesures hémodynamiques et de mécanique respiratoire**

A T1 (Tableau 4), les groupes agressés ne sont statistiquement pas différents. Le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> est plus bas et la PE<sub>Pt,sr</sub> plus haute dans le groupe contrôle que dans les groupes agressés.

A T2 (Tableau 5), les groupes agressés sont comparables sauf pour la PAPM, qui est plus faible dans le groupe DD P<sub>mcd</sub>+2 que dans les 2 autres groupes agressés.

A T3 (Tableau 6), comme attendu par le protocole expérimental, le VT est plus petit et la fréquence respiratoire plus haute dans le groupe DD P<sub>mcd</sub>+2 que dans les autres groupes. L'acidose respiratoire est aussi plus marquée dans ce groupe. Les valeurs de PE<sub>Pt,sr</sub> dans les groupes agressés est basées sur les valeurs de c et P<sub>mcd</sub> à T2 (Tableau 5). Comme attendu, PE<sub>Pt,sr</sub> est significativement plus hautes dans le groupe DD P<sub>mcd</sub>+2 que dans les autres groupes (Tableau 6). P<sub>plat,sr</sub> n'est pas différente entre les groupes agressés, et est significativement plus haute dans ces groupes que dans le groupe contrôle. Ceci est vrai également pour Est. Est<sub>pt</sub> est significativement plus haute dans le groupe DV c+2 que dans les autres groupes agressés. P<sub>plat,tp</sub> est significativement plus basse dans le groupe DV c+2 que dans les autres groupes agressés, alors que Est<sub>tp</sub> est identique dans les 3 groupes.



	Contrôle (n=6)	DD c+2 (n=9)	DD Pmcd+2 (n=8)	DV c+2 (n=9)
pH	7,40±0.03	7,42±0.03	7,40±0.03	7,41±0.01
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mm Hg)	422±87	633±51 †	612±69 †	607±45 †
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	43±5	41±5	41±5	46±3
VT (ml.kg <sup>-1</sup> )	10±0	10±1	10±0	10±0
FR (min <sup>-1</sup> )	14±3	16±7	18±8	11±3
PAM (mm Hg)	87±17	101±13	102±20	105±16
PAPM (mmHg)	ND	24±5	23±4	23±4
PAPO (mm Hg)	ND	11±2	10±2	11±2
PEPt,sr (cm H <sub>2</sub> O)	3±0	1±1 †	1±1 †	1±0 †
PEPt,pt (cm H <sub>2</sub> O)	ND	2±2	1±1	2±2
PEPt,tp (cm H <sub>2</sub> O)	ND	-1±2	0±1	-2±2
PPlat,sr (cm H <sub>2</sub> O)	15±3	14±3	13±1	12±2
Pplat,pt (cm H <sub>2</sub> O)	ND	5±2	5±1	5±1
PPlat,tp(cmH <sub>2</sub> O)	ND	11±2	10±2	9±2
Est,sr (cmH <sub>2</sub> O.L <sup>-1</sup> )	45±10	52±10	48±5	45±6
Est,pt (cmH <sub>2</sub> O.L <sup>-1</sup> )	ND	39±7	34±6	32±7
Est,tp (cmH <sub>2</sub> O.L <sup>-1</sup> )	ND	11±3	14±4	13±3

**Tableau 4 : Paramètres hémodynamiques et de mécanique respiratoire à T1 (fin de la préparation animale)**

VT = volume courant ; FR = fréquence respiratoire ; PAM = pression artérielle moyenne; PAPM = Pression artérielle pulmonaire moyenne; PAPO = Pression artérielle pulmonaire à l'occlusion; PEEPt,sr, PEEPt,pt and PEEPt,tp = pression expiration positive du système respiratoire, de la paroi thoracique et du poumon. Pplat,sr, Pplat,pt, and Pplat,tp = pression plateau du système respiratoire, de la paroi thoracique et du poumon. Est,sr, Est,pt and Est,tp = Elastance statique du système respiratoire, de la paroi thoracique et du poumon; DD = décubitus dorsal; DV = décubitus ventral ; ND = données non disponibles

	DD c+2 (n=9)	DD Pmcd+2 (n=8)	DV c+2 (n=9)
pH	7,29±0.06	7,30±0.09	7,34±0.06
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mm Hg)	252±103	301±172	274±130
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	52±11	52±13	51±9
VT (ml.kg <sup>-1</sup> )	9,7±1.1	9,9±0.6	9,6±0.5
FR (min <sup>-1</sup> )	22±7	20±7	19±6
PAM (mm Hg)	104±9	113±14	109±17
PAPM (mm Hg)	38±5	31±6 †	35±6
PAPO (mm Hg)	13±2	11±4	12±2
PEPt,sr (cm H <sub>2</sub> O)	3±1	3±0	3±0
PEPt,pt (cm H <sub>2</sub> O)	1±2	2±2	2±2
PEPt,tp (cm H <sub>2</sub> O)	2±2	1±2	0±1
PPlat,sr (cm H <sub>2</sub> O)	25±2	25±4	25±3
Pplat,pt (cm H <sub>2</sub> O)	4±2	5±2	6±3
PPlat,tp(cm H <sub>2</sub> O)	22±2	23±3	21±3
Est,sr (cmH <sub>2</sub> O.L <sup>-1</sup> )	92±19	86±20	90±12
Est,pt (cmH <sub>2</sub> O.L <sup>-1</sup> )	12±5	12±4	17±5
Est,tp (cmH <sub>2</sub> O.L <sup>-1</sup> )	81±17	80±17	75±14
c (cm H <sub>2</sub> O)	2±3	0±1	2±2
Pmcd (cm H <sub>2</sub> O)	14±3	11±2	14±4

**Tableau 5: Paramètres hémodynamiques et de mécanique respiratoire à T2 (fin d'agression pulmonaire)**

VT = volume courant ; FR = fréquence respiratoire ; PAM = pression artérielle moyenne; PAPM = Pression artérielle pulmonaire moyenne; PAPO = Pression artérielle pulmonaire à l'occlusion; PEPt,sr, PEPt,pt and PEPt,tp = pression expiration positive du système respiratoire, de la paroi thoracique et du poumon. Pplat,sr, Pplat,pt, and Pplat,tp = pression plateau du système respiratoire, de la paroi thoracique et du poumon. Est,sr, Est,pt and Est,tp = Elastance statique du système respiratoire, de la paroi thoracique et du poumon; DD = décubitus dorsal; DV = décubitus ventral

† p < 0.01 vs. DD c+2.

	Contrôle (n=6)	DD c+2 (n=9)	DD Pmcd+2 (n=8)	DV c+2 (n=9)
pH	7,44±0,08	7,30±0,06 †	7,26±0,09 †,‡	7,36±0,12
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mm Hg)	689±159	337±187	461±202	454±188
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	41±10	51±10	62±12	49±14
VT (ml.kg <sup>-1</sup> )	10,0±0.0	9,4±1.2	6,6±1.2 †,‡,\$	9,5±0.7
FR (min <sup>-1</sup> )	14±3	23±7 †	33±11 †,‡,\$	19±6
PAM (mm Hg)	72±7	99±19 †	98±15 †	107±18 †
PAPM (mm Hg)	ND	28±8	38±6	31±10
PAPO (mm Hg)	ND	12±2	13±2	12±2
PEPt,sr (cm H <sub>2</sub> O)	4±1	5±3	12±1 †,‡,\$	4±2
PEPt,pt (cm H <sub>2</sub> O)	ND	2±2	3±4	1±2
PEPt,tp (cm H <sub>2</sub> O)	ND	2±3	9±4 ‡,\$	3±2
PPlat,sr (cm H <sub>2</sub> O)	16±4	27±3 †	27±1 †	25±4 †
Pplat,pt (cm H <sub>2</sub> O)	ND	5±3	5±4	8±2
PPlat,tp(cmH <sub>2</sub> O)	ND	24±4 ‡	25±1 ‡	19±4
Est,sr (cmH <sub>2</sub> O.L <sup>-1</sup> )	48±12	94±31 †	90±19 †	88±15 †
Est,pt (cmH <sub>2</sub> O.L <sup>-1</sup> )	ND	12±5 ‡	12±3 ‡	28±7
Est,tp (cmH <sub>2</sub> O.L <sup>-1</sup> )	ND	85±32	78±19	63±13

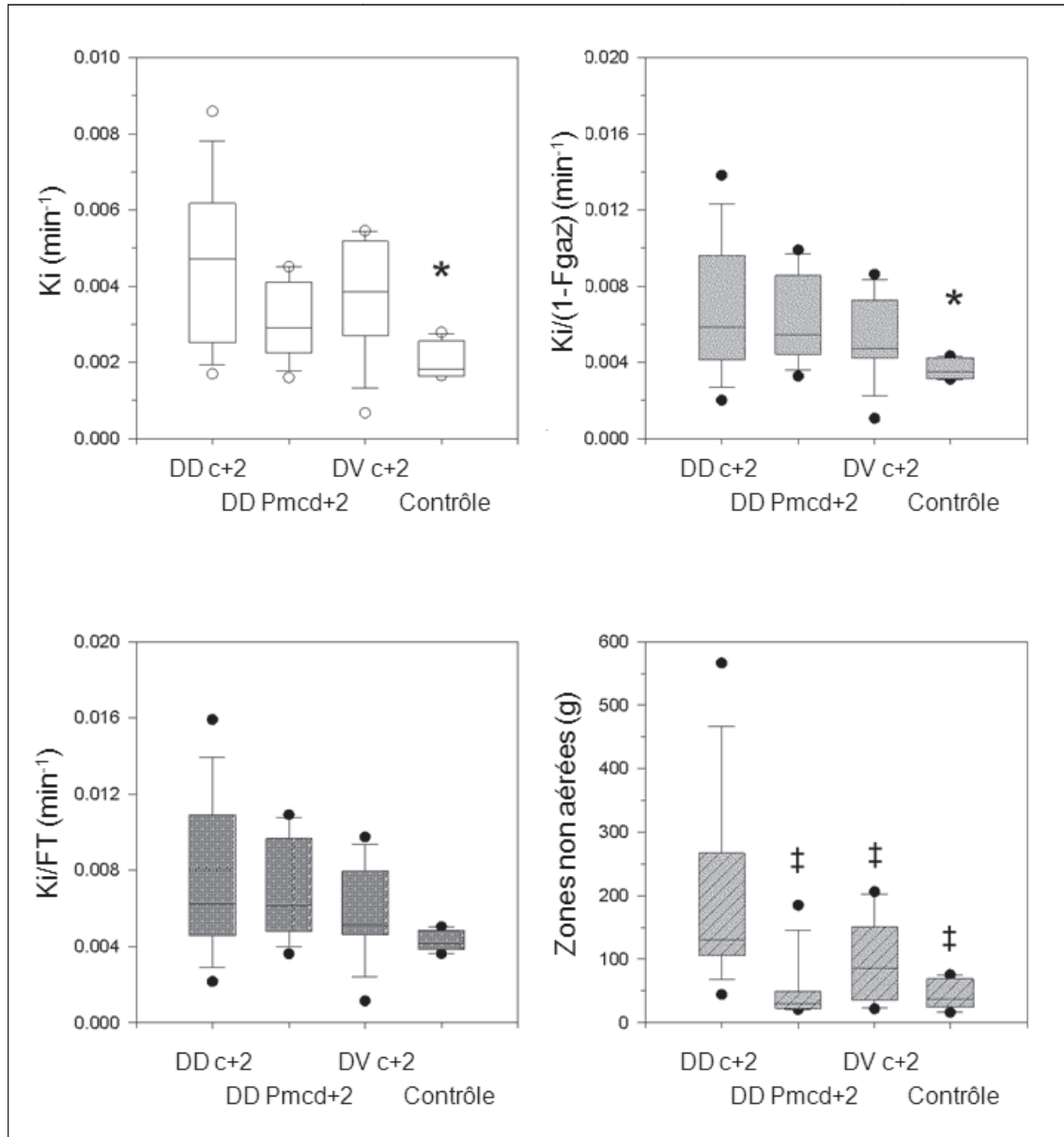
**Tableau 6: Paramètres hémodynamiques et de mécanique respiratoire à T3 (fin d'expérience)**

VT = volume courant ; FR = fréquence respiratoire ; PAM = pression artérielle moyenne; PAPM = Pression artérielle pulmonaire moyenne; PAPO = Pression artérielle pulmonaire à l'occlusion; PEPt,sr, PEEPt,pt and PEPt,tp = pression expiration positive du système respiratoire, de la paroi thoracique et du poumon. Pplat,sr, Pplat,pt, and Pplat,tp = pression plateau du système respiratoire, de la paroi thoracique et du poumon. Est,sr, Est,pt and Est,tp = Elastance statique du système respiratoire, de la paroi thoracique et du poumon; DD = décubitus dorsal; DV = décubitus ventral ; ND : données non disponibles

† p < 0.05 vs. contrôle; ‡ p < 0.05 vs. DV c+2; \$ p < 0.05 vs. DD c+2.

## B. Inflammation globale

Dans le groupe contrôle, les valeurs de Ki, de Ki/(1-Fgaz) et de Ki/FT du [<sup>18</sup>F]FDG sont respectivement de  $3,6 \pm 0,8 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ ,  $4,1 \pm 1,2 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$  et  $4,8 \pm 1,4 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$  (Figure 36). Les valeurs de Ki et Ki/(1-Fgaz) sont significativement plus élevées dans les groupes agressés que dans le groupe contrôle (Figure 36). La quantité de zones non aérées est significativement plus haute dans le groupe DD c+2 que dans les autres groupes (Figure 36).



**Figure 36 : Mesures globales obtenues en TEP.**

‡ p < 0,05 vs. DD c+2. Ki : constante d'influx, \* p < 0,05 contrôle vs. tous les groupes agressés  
 FT : fraction tissulaire, Fgaz : fraction gazeuse, DV : décubitus ventral, DD : décubitus dorsal

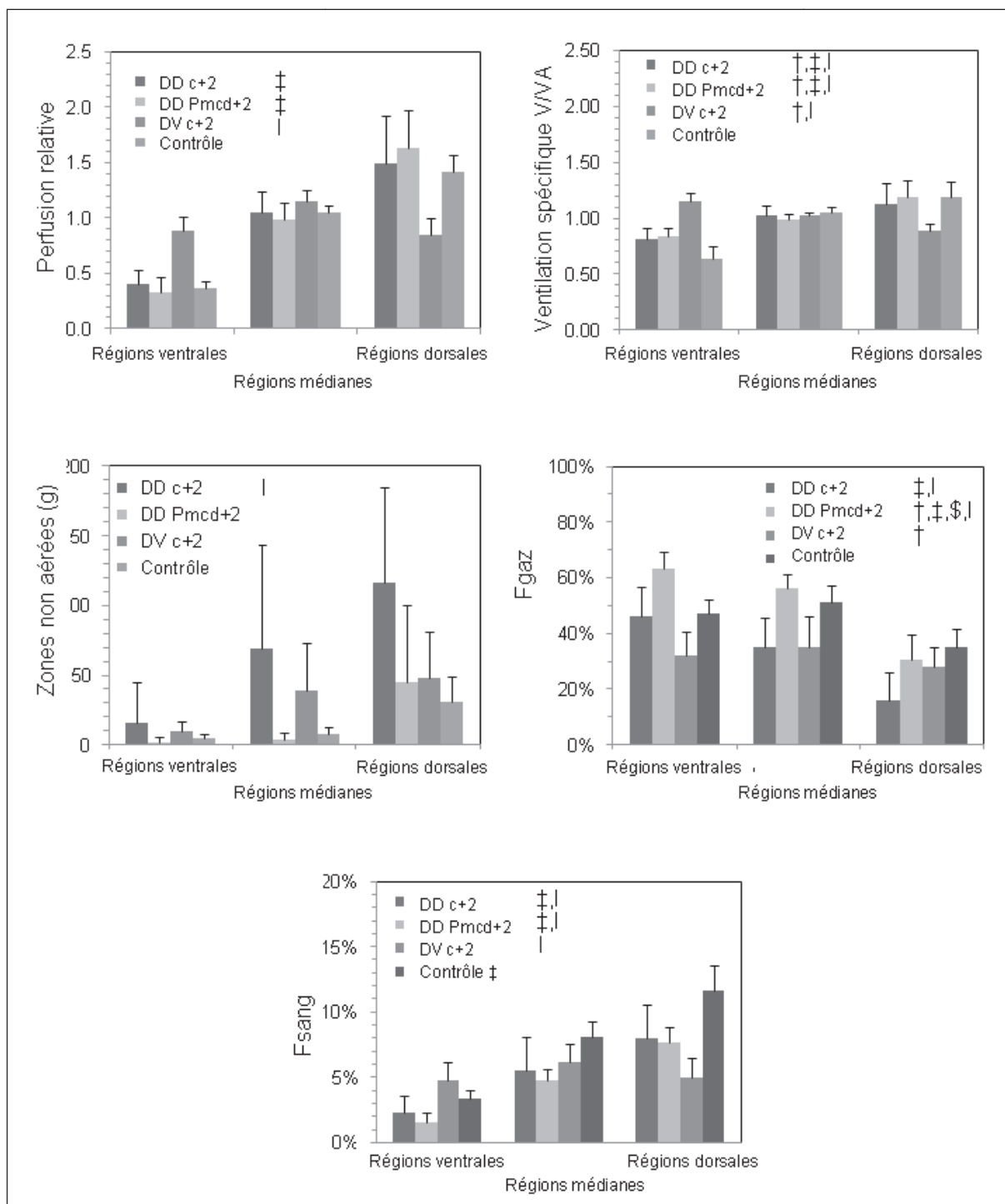
### **C. Analyse univariée des mesures régionales en TEP**

La perfusion pulmonaire est significativement redistribuée vers les régions ventrales dans le groupe DV c+2 par rapport aux autres groupes (Figure 37). Il y a une interaction significative entre les régions pulmonaires et le groupe DV c+2 ( $p < 0,0001$ ). Les résultats sont similaires en ce qui concerne la distribution de la fraction de sang entre les 3 régions (Figure 37).

V/VA est redistribuée vers les régions ventrales de manière significative dans les 2 groupes en DD par rapport au groupe contrôle, mais reste prédominante dans les régions dorsales quel que soit le groupe (Figure 37). Par contre, dans le groupe DV, V/VA est inversée par rapport aux autres groupes et augmente régulièrement des régions dorsales vers les régions ventrales (Figure 37). Il existe une interaction entre les régions pulmonaires et les 3 groupes agressés, mettant en évidence une redistribution significative de V/VA par la position et la PEP.

La distribution des zones non aérées n'est pas significativement différente entre les groupes malgré une tendance vers des valeurs plus élevées dans les régions postérieures dans le groupe DD c+2 (Figure 37).

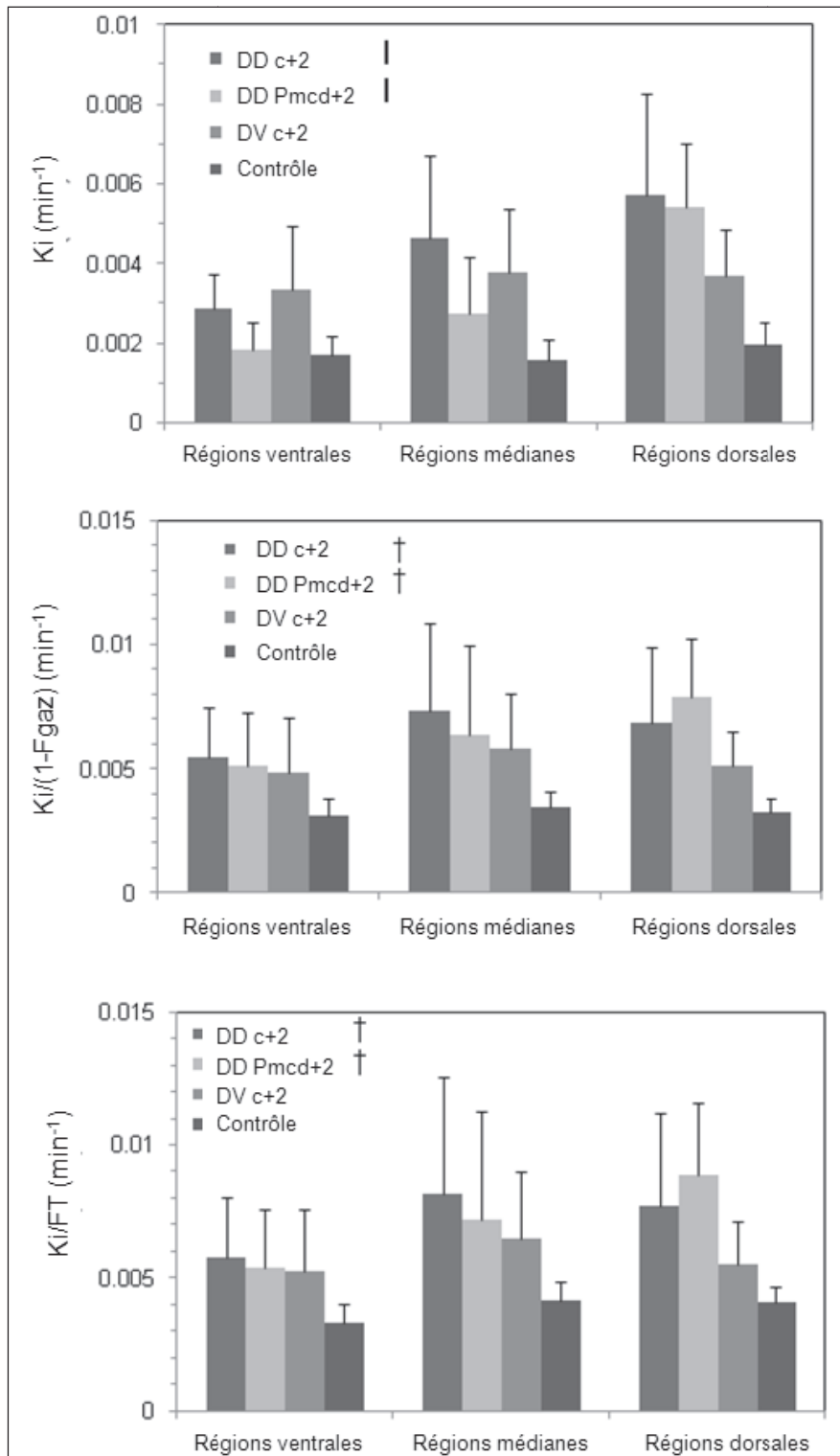
La fraction gazeuse est significativement plus élevée dans le groupe DD Pmcd+2 et prédomine dans les régions ventrales dans ce groupe. La distribution antéro-postérieure de la fraction gazeuse est également maximale dans les régions antérieures dans le groupe DD c+2 et significativement différente par rapport au groupe DV c+2 dans lequel la distribution est homogène tout le long de l'axe antéro-postérieur. Enfin, l'aération pulmonaire diminue tout au long de l'axe antéro-postérieur dans le groupe contrôle, suggérant la présence d'une atelectasie liée à l'anesthésie dans les zones dépendantes. L'interaction est significative entre la distance antéro-postérieure et le groupe DD c+2 ( $P = 0,005$ ), le groupe DD Pmcd+2 ( $P = 0,006$ ) et le groupe DV c+2 ( $P = 0,03$ ).



**Figure 37 : Mesures régionales en TEP de la ventilation, de la perfusion, des zones non aérées et de la fraction gazeuse (Fgaz) et de la fraction de sang (Fsang).**

† p < 0.05 vs. contrôle; ‡ p < 0.05 vs. DV c+2; \$ p < 0.05 vs. DD c+2, I : interaction significative.  
 DV : décubitus ventral, DD : décubitus dorsal, V/VA : ventilation spécifique.

Malgré des différences significatives dans la répartition ventro-dorsale de la perfusion, de V/VA et de l'aération, les distributions de  $K_i$ ,  $K_i/(1-F_{gaz})$  et  $K_i/FT$  ne sont pas différentes entre les groupes agressés (Figure 38). Cependant, il est à noter que le  $K_i/(1-F_{gaz})$  et le  $K_i/FT$  sont significativement différents entre les groupes DD et le groupe contrôle, alors que l'on n'atteint pas la significativité entre le groupe DV et le groupe contrôle. De plus, la réduction du  $K_i/(1-F_{gaz})$  associée à la mise en DV semble être plus importante dans les régions postérieures dorsales, alors que les valeurs de  $K_i/(1-F_{gaz})$  sont similaires entre les 3 groupes agressés dans les régions antérieures. L'interaction entre les groupes et la répartition antéro-postérieure n'est pas significative pour le  $K_i/(1-F_{gaz})$  et pour le  $K_i/FT$ .

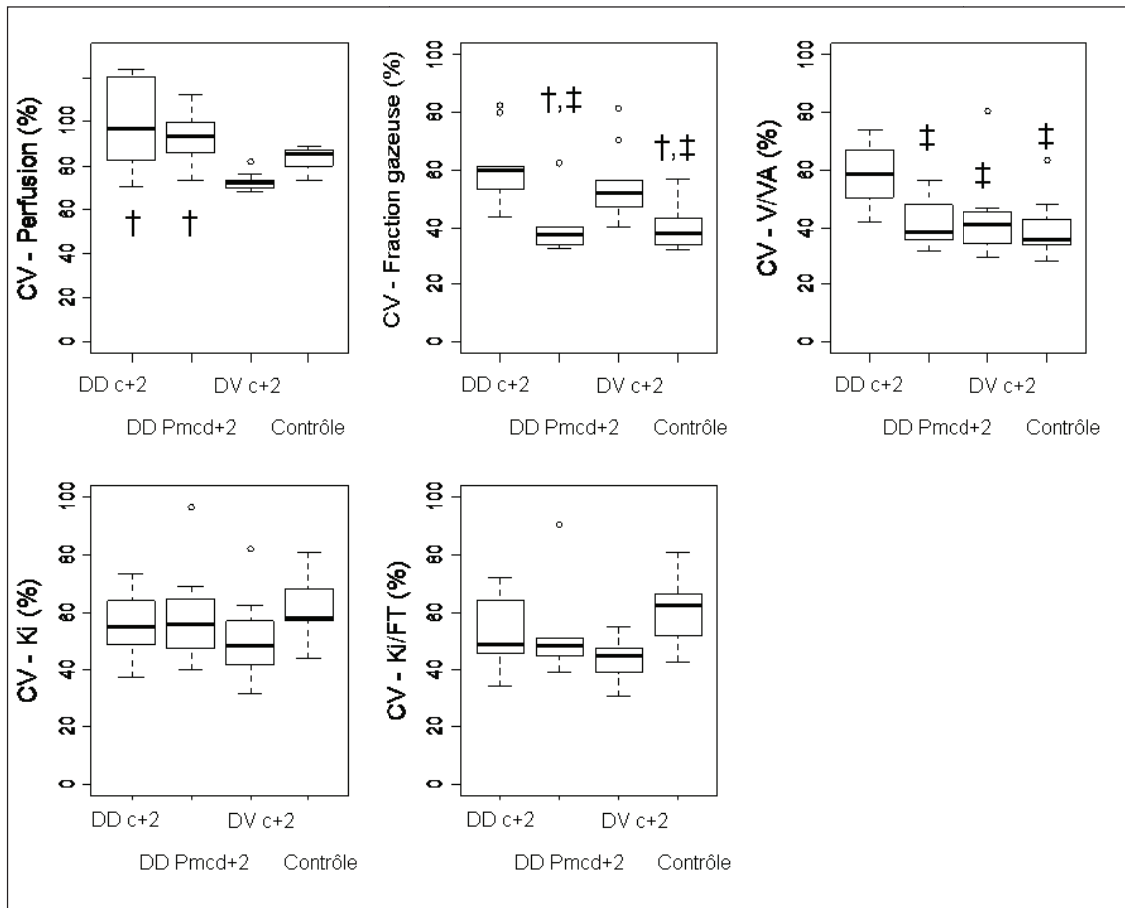


**Figure 38 : Mesure régionale de la captation de FDG. † p < 0.05 vs. Contrôle.**

Ki : constante d'influx, FT : fraction tissulaire, Fgaz : fraction gazeuse, DD : décubitus dorsal, DV : décubitus ventral, I : interaction significative



L'hétérogénéité de distribution de la perfusion, testée grâce au coefficient de variation, est significativement plus basse dans le groupe DV que dans les 2 groupes DD (Figure 39). L'hétérogénéité spatiale de la fraction gazeuse est significativement plus faible dans le groupe DD Pmcd+2 que dans les 2 groupes c+2, et est comparable au groupe contrôle. Le coefficient de variation de V/VA est significativement plus haut dans le groupe DV c+2. Enfin, le Ki et le Ki/FT du groupe DD c+2 présentait une tendance à être plus homogène ( $p = 0,06$ ).



**Figure 39 : Coefficient de variation (CV) de la perfusion, de la fraction gazeuse, de V/VA, de Ki et de Ki/FT.**

†  $p < 0.05$  vs. DD c+2 ; ‡  $p < 0.05$  vs. DV c+2. CV: coefficient de variation.

## D. Cytokines

Les cytokines mesurées dans le LBA ne sont pas différentes entre les groupes agressés (Figure 40).

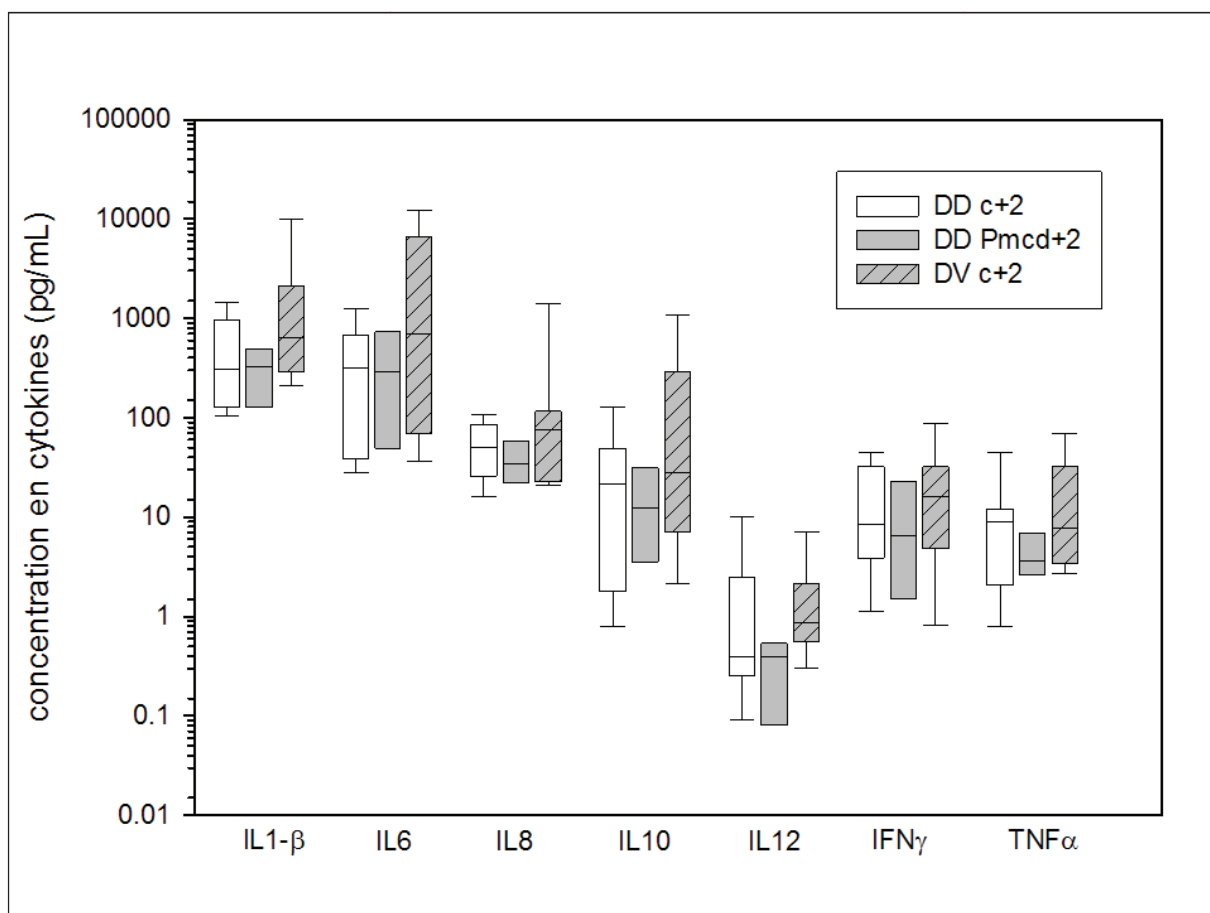


Figure 40 : Dosage de différentes cytokines dans le lavage broncho-alvéolaire dans les 3 groupes expérimentaux agressés

## **IV. Discussion**

Cette étude est la première à étudier la captation de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG en TEP chez un modèle porcin d'agression pulmonaire induite par inhalation d'acide chlorhydrique. Les résultats principaux de cette étude sont : 1. lors d'une ventilation mécanique, l'application d'une PEP haute ou d'une PEP basse n'a pas d'effet significatif sur la captation régionale de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG, alors que les variations de volume aéré, de ventilation et de perfusion pulmonaires sont majeures ; 2. Le DV est associé à une diminution non significative de la captation régionale de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG, sans redistribution de cette captation le long de l'axe antéro-postérieur ; 3. la captation de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG est significativement plus haute dans les groupes agressés que dans le groupe contrôle.

### **A. Effets du décubitus ventral**

Comme attendu, le DV est associé à une Est,pt plus élevée que dans le groupe DD c+2, groupe ayant une PEP et un VT comparables. Etant donné que Est,sr est similaire entre les 2 groupes, la réduction de Est,tp trouvée dans le groupe DV peut être mise sur le compte du recrutement pulmonaire lié à la mise en DV. Cependant, la diminution de Est,tp n'est pas significative entre les 2 groupes c+2. Cela suggère qu'une partie du recrutement induite par le DV se fait dans les régions dorsales mais est contrecarrée par un dérecrutement dans les régions ventrales. Ceci se retrouve dans la redistribution antéro-postérieure de la fraction gazeuse entre les groupes DD c+2 et DV c+2 (Figure 37).

L'amélioration de l'oxygénation sanguine observée lors de la mise en DV est souvent expliquée par une amélioration du rapport ventilation/perfusion grâce à la redistribution de la ventilation alvéolaire vers les régions dorsales qui restent les mieux perfusées [42, 138-141]. Bien que ce résultat ait été régulièrement observé, il s'applique aux PEP nulles ou basses, mais devient caduque en cas d'utilisation de hautes PEP. En effet, l'application d'une PEP haute (PEP = 10 cm H<sub>2</sub>O) induit une redistribution significative de la perfusion et de la ventilation pulmonaires vers les régions ventrales lors de la mise en DV chez un modèle porcin d'agression pulmonaire à l'acide oléique [42]. Ces résultats confirment les précédents et soulignent l'interaction forte qu'il existe entre la PEP et la posture sur la distribution de la perfusion, de l'aération et de la ventilation pulmonaires.

De manière surprenante, malgré les modifications majeures d'aération, de ventilation et de perfusion pulmonaires le long de l'axe antéro-postérieur observées dans les groupes agressés, les modifications de captation de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG ne sont pas significativement différentes entre ces

groupes. Cependant, la captation de [<sup>18</sup>F]FDG est significativement plus importante dans les groupes DD que dans le groupe contrôle, alors qu'il n'y a pas de différence significative entre le groupe DV et le groupe contrôle. De plus, la réduction de  $Ki/(1-F_{gaz})$  tend à être plus importante dans les régions dorsales du groupe DV, alors que les valeurs de  $Ki/(1-F_{gaz})$  sont similaires entre les groupes agressés dans les 2 autres régions. En outre, la distribution des valeurs de  $Ki/(1-F_{gaz})$  et  $Ki/FT$  dans le groupe DV ne montre aucune modification avec les groupes DD agressés malgré les redistributions des autres paramètres. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ces résultats. Tout d'abord, étant donné les interactions entre la PEP et la posture sur la ventilation régionale, les différents niveaux de PEP entre les groupes DV et DD a pu induire un biais sur la mesure de l'inflammation. Cependant, ce facteur semble peu probable étant donné que les  $PEP_{t,sr}$  sont virtuellement identiques entre les deux groupes c+2. Deuxièmement, la durée de mise en DV avant la mesure de l'inflammation pulmonaire en TEP a pu être trop courte. En effet, comme le montre une méta-analyse récente, des périodes de DV plus longues contribueraient aux effets bénéfiques observés du DV sur la survie chez les patients les plus hypoxémiques [64]. Il semble raisonnable de penser que l'amélioration de la survie chez les patients en SDRA mis en DV passe par une meilleure prévention des LIVM et donc que plus les périodes de DV sont longues, plus cette prévention est importante. Troisièmement, l'agression pulmonaire réalisée dans cette étude est modérée comme le montrent les rapports  $PaO_2/FiO_2$  supérieurs à 200 dans les 2 groupes c+2. Étant donné que les effets bénéfiques du DV semblent maximaux chez les patients les plus graves ( $PaO_2/FiO_2 < 100$  au moment de la randomisation) et à condition qu'il existe une relation entre l'intensité de l'hypoxémie et l'inflammation, une diminution significative de l'inflammation liée au DV ne serait attendue que chez des patients très hypoxémiques.

D'autres études devront donc être menées pour faire des mesures répétées chez un même animal de l'inflammation pulmonaire en différentes positions. Étant donné la longue demi-vie du [<sup>18</sup>F]FDG, ceci n'a pas été réalisé dans notre étude.

## **B. Effets de la PEP**

Cette étude n'a démontré aucun effet significatif de la PEP sur l'inflammation pulmonaire, suggérant que le réglage de la PEP en fonction de points remarquables de la courbe PV, prenant en compte la mécanique respiratoire individuelle du poumon lésé, n'a pas d'effet notable sur l'inflammation pulmonaire tant que la  $P_{plat,sr}$  reste inférieure à 30 cm H<sub>2</sub>O. Ce résultat a été obtenu malgré l'application de niveaux de PEP applicables en clinique et

statistiquement différents. Plusieurs explications peuvent être données. Tout d'abord, comme pour le DV, la courte application de la PEP avant la mesure des différents paramètres peut être à l'origine de cette absence d'effet. Deuxièmement, la réduction de l'atelectrauma induit par la PEP peut avoir été contrebalancée par le volotrauma induit par cette même PEP, aboutissant à une neutralisation des effets sur l'inflammation globale. Cependant, cet effet aurait vraisemblablement été associé avec une diminution de la ventilation alvéolaire dans les régions les plus ventrales dans le groupe ventilé avec une haute PEP (Pmcd+2) (correspondant aux régions avec la plus grande fraction aérée, sûrement hyperinflatées). Aucune différence dans la distribution ventro-dorsale n'a été observée entre les groupes en DD. De plus, si du volotrauma et de l'atelectrauma avaient existé dans certaines régions pulmonaires, nous aurions peut être observé une redistribution de l'inflammation.

Ainsi, l'explication la plus probable de l'absence de différence de la captation de [<sup>18</sup>F]FDG entre les groupes DD est que les LIVM, dans ce modèle, sont limitées par 2 phénomènes : le respect d'une Pplat,sr inférieure à 30 cm H<sub>2</sub>O et la prévention de l'atelectrauma par l'application d'une PEP. Plusieurs résultats de cette étude vont dans ce sens. Tout d'abord, Pplat,tp est similaire dans les groupe DV c+2 et DV Pmcd+2, suggérant des niveaux de stress pulmonaire identique dans les 2 groupes [142]. Cela est compatible avec les niveaux d'inflammation comparables évalués à la fois en TEP et par le dosage des cytokines. Il n'y avait pas de différence significative dans les zones non aérées entre les 2 niveaux de PEP, suggérant que les PEP basses (c+2) sont suffisantes pour limiter l'atelectrauma. Ceci est encore plus vrai dans le groupe PEP haute (Pmcd+2).

La quantité de zones non aérées est similaire dans le groupe DD Pmcd+2 et dans le groupe contrôle, suggérant que le recrutement alvéolaire maximal est obtenu par l'application d'une PEP haute.

Il a été montré chez le mouton avec poumons sains qu'une augmentation des pressions inspiratoires jusqu'à 50 cm H<sub>2</sub>O pendant 90 minutes augmentait le Ki/(1-Fgaz). Notre étude ne trouve pas la même chose. Cette discordance peut être expliquée par le niveau d'inflammation très intense induit par l'instillation intra-trachéale d'HCl. Ainsi, la TEP n'est peut-être pas assez sensible pour détecter des LIVM lorsqu'une inflammation pulmonaire est déjà présente.

## C. Limites de l'étude

### 1. *Liées à l'utilisation de la TEP*

Tout d'abord, la détermination de paramètres physiologiques en TEP présente plusieurs limites. La mesure de radioactivité pulmonaire en TEP est gênée par l'effet volume partiel relatif aux mouvements thoraciques induits par la ventilation et au spill-over lié à la proximité des structures extra-thoraciques (cf paragraphe III.B, première partie). La synchronisation des acquisitions avec les mouvements respiratoires semble une technique attractive pour minimiser les erreurs de quantification mais n'est pas disponible avec notre caméra TEP. De plus, l'amélioration des images obtenues grâce à cette synchronisation est contrebalancée par la diminution dramatique des statistiques de comptage, à l'origine d'une diminution majeure du rapport signal sur bruit. La résolution de la TEP est très inférieure à celle de la tomодensitométrie, et est de l'ordre de 5 mm dans le poumon. L'acquisition des images se fait en condition dynamique, et la mesure des volumes pulmonaires correspond à une moyenne du volume pulmonaire aéré pendant le temps d'acquisition des images TEP (de l'ordre de 10 min). La mesure des différents paramètres en TEP n'est pas simultanée, ce qui suppose d'étudier un phénomène stable pendant la durée de l'acquisition (de l'ordre de 2 heures pour la totalité des mesures de ventilation, perfusion et inflammation). Le champ de vue longitudinal de la TEP est limité à 15 cm, ce qui empêche une étude fiable de la distribution céphalo-caudale des paramètres mesurés. Enfin, la caméra TEP utilisée pour ce travail est un appareil d'ancienne génération, ne permettant pas l'acquisition couplée de données tomодensitométriques.

### 2. *Liées à l'analyse des images TEP*

La détermination de la radioactivité pulmonaire passe également par la délimitation correcte des RI. Les images d'atténuation sont d'abord utilisées pour tracer les RI. Etant donné la présence d'œdème pulmonaire, surtout dans les régions dépendantes et sur des poumons agressés, ces régions dépendantes peuvent être exclues à tort des RI. L'utilisation successive des images d'émissions de  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  et de  $^{13}\text{N}$ - $\text{N}_2$  permet d'inclure respectivement des régions contenant beaucoup d'eau (œdème) et des régions bien ventilées, mal visualisées sur les images d'atténuation. De plus, afin d'assurer une meilleure reproductibilité et une bonne comparabilité entre les groupes, les RI ont été tracées par la même personne.

En assumant que les CAT pulmonaires obtenues à partir des images TEP sont correctes, l'obtention de paramètres physiologiques par des modèles mathématiques dépend des suppositions nécessaires à l'utilisation du modèle (voir III.D, III.E, III.F, première partie). Malgré ces limites, toutes les techniques de mesures TEP utilisées dans ce travail ont été validées face à des méthodes de référence au cours de l'agression pulmonaire expérimentale [6, 103, 129].

### ***3. Liées au protocole expérimental***

Tout d'abord, la préparation animale du groupe contrôle est légèrement différente des autres groupes. En effet, contrairement aux porcs des groupes agressés, les porcs du groupe contrôle ne sont pas équipés de ballonnet œsophagien et de cathéter artériel pulmonaire. Ce choix a été fait pour limiter le temps de préparation de l'animal et ainsi essayer de diminuer l'apparition de l'atélectasie pulmonaire induite par l'anesthésie. Pour la même raison, une FiO<sub>2</sub> à 60% a été utilisée dans le groupe contrôle plutôt que 100%. Malgré ces précautions, une atélectasie est présente comme le montre le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieur dans le groupe contrôle par rapport aux groupes agressés à T1. De plus, même si l'oxygénation est significativement améliorée à T3 par rapport à T1 dans le groupe contrôle, la quantité de zones non aérées dans les régions dorsales de ce groupe est comparable à celle des groupes ventilés avec une faible PEP (DD c+2 et DV c+2) (Figure 36).

Pour des raisons budgétaires, nous n'avons pas fait de groupe DV haute PEP (DV Pmcd+2). Nous avons choisi de faire un groupe DV c+2 (PEP basse) en s'appuyant sur des études précédentes montrant que le DV agissait de manière équivalente à l'application d'une PEP de 7 cm H<sub>2</sub>O [143].

Enfin, nous n'avons pas fait d'étude histologique des poumons et ce pour plusieurs raisons : la radioactivité du parenchyme pulmonaire en fin d'expérience, les difficultés techniques liées à la grande taille des poumons chez un porc de 25 kg, des raisons financières. De plus, l'intérêt principal de ce travail est l'étude de la répartition de l'inflammation pulmonaire. Cette répartition aurait été impossible à objectiver sur des coupes histologiques sélectionnées.

### ***4. Dans la détermination de l'inflammation pulmonaire***

Cette étude s'appuie sur la validité de la détermination de l'inflammation pulmonaire en TEP en utilisant comme marqueur le [<sup>18</sup>F]FDG. En effet, le [<sup>18</sup>F]FDG est considéré comme un marqueur de l'inflammation neutrophilique [109] dans différents modèles (endotoxines [108, 109, 111] ; bléomycine [108] ; pneumonie expérimentale [108, 144]). De plus, des données

expérimentales montrent qu'une augmentation de la captation de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG survient rapidement après l'agression pulmonaire (en 90 minutes) et précéderait la migration neutrophilique dans les alvéoles [109] et les altérations gazométriques [100]. Notre étude élargit encore le potentiel de cette méthode pour détecter l'inflammation pulmonaire secondaire à une agression pulmonaire directe, comme le démontre la captation de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG significativement plus élevée dans les groupes agressés par rapport au groupe contrôle. Cependant, il aurait été intéressant d'avoir le dosage des cytokines dans le groupe contrôle afin de voir s'il y avait une différence entre les groupes agressés et le groupe contrôle. Ceci n'a pas été réalisé pour des raisons techniques.

L'utilisation du [ $^{18}\text{F}$ ]FDG et de la TEP est également sensible pour la détection de l'activation neutrophilique dans les 90 minutes suivant l'application de pressions inspiratoires hautes (50 cm H<sub>2</sub>O) dans un modèle ovin [100]. Par contre, la détection précoce des LIVM dans un modèle ventilé avec des paramètres comparables à ceux utilisés en clinique reste encore à démontrer. Dans notre étude, aucune diminution de la captation globale ou régionale n'a pu être objectivée lors de modification de 2 paramètres ventilatoires : la PEP et la position. Ce résultat est cohérent avec l'absence de différence dans la mesure des cytokines inflammatoires.

Il a été décidé de quantifier la captation de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG en utilisant soit le modèle tri-compartimental de Sokoloff, soit le TEC modèle à quatre compartiments. L'avantage de l'utilisation de modèles compartimentaux par rapport à la méthode graphique de Patlak est que les modèles donnent les différentes constantes d'influx entre les compartiments étudiés [119]. Le choix du meilleur modèle s'est fait selon des critères pré-définis [119]. Dans notre étude, le modèle TEC est choisi comme le meilleur modèle de manière plus fréquente que le modèle de Sokoloff, ce qui est compatible avec les données de la littérature [119]. Il est intéressant de noter que le modèle Sokoloff a été choisi pour tous les groupes contrôles, présentant des répartitions d'inflammation moins hétérogènes.

Quelque soit le modèle choisi, la valeur de  $K_i$  est fortement dépendante de la quantité de parenchyme pulmonaire présente dans la RI étudiée. En effet,  $K_i$  représente non seulement l'activité de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG dans la RI mais également la quantité de traceur transférée du sang aux tissus. Ainsi, la normalisation de  $K_i$  par la fraction tissulaire (FT) a été proposée pour diminuer les variations liées à l'aération pulmonaire, directement liée aux techniques ventilatoires [100]. La densité pulmonaire dépend de la quantité de parenchyme pulmonaire et de sang, dans lesquels la captation de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG est importante et l'œdème interstitiel et alvéolaire dans lesquels la captation de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG est peu probable. En conséquence, cette



normalisation peut être prudente [145]. Les valeurs de Ki et Ki/FT trouvées dans la littérature sont listées dans le Tableau 7 pour comparaison. On voit que les valeurs sont très différentes entre les différentes espèces, ce qui montre l'importance d'avoir un groupe contrôle pour interpréter des valeurs de Ki et Ki/FT.

	Chen [109]	Zhou [146]	Musch [100]	Chen[110]	Etude présentée
Espèce	Chien	Souris	Mouton	Homme	Porc
Ki ( $\text{min}^{-1}$ ) $\times 10^{-3}$	1,6	6	5	0,7	1,7
Ki/FT ( $\text{min}^{-1}$ ) $\times 10^{-3}$	ND	ND	12	ND	3,1
Poids (Kgs)	20	ND	26	ND	27
Dose de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG (MBq)	181	0,56-0,74	185-370	361	185

**Tableau 7 : Valeurs de Ki et Ki/FT de poumons normaux chez différentes espèces.**

ND : données non disponibles

## **V. Conclusion**

Les études portant sur le DV ou la PEP ne permettent pas de mettre en évidence d'effets significatifs du changement de position sur la morbidité ou la mortalité lors d'ALI/SDRA. Cette étude donne un début d'explication physiopathologique. Comme discuté précédemment, la PEP et le DV peuvent améliorer la survie du patient principalement par la prévention des LIVM et la modulation de l'inflammation pulmonaire. Cette étude montre que 2 niveaux de PEP différents, choisi à partir de la courbe PV, ne provoquent pas de changement d'inflammation pulmonaire à partir du moment où la Pplat,sr est maintenue en dessous de 30 cm H<sub>2</sub>O.

La tendance à la baisse observée sur la captation de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG dans le groupe DV mériterait des études complémentaires lors de mise en DV plus longue. Ce résultat suggère également que le DV aurait plus d'effet sur l'inflammation pulmonaire que la PEP.

Enfin, dans ce modèle porcin d'agression pulmonaire par l'acide chlorhydrique, la captation du [ $^{18}\text{F}$ ]FDG est significativement plus forte dans les groupes agressés par rapport au groupe contrôle. Ceci confirme l'intérêt de la TEP pour la mise en évidence non invasive de l'inflammation pulmonaire.

# **CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

Ce travail de thèse a permis d'étudier sur un modèle porcin d'agression pulmonaire deux techniques d'imagerie fonctionnelle que sont la TEP et la TIE. Les avantages de ces techniques sont qu'elles permettent une étude régionale, non invasive et quantitative de paramètres importants dans la physiopathologie du SDRA.

La première série d'expérience a permis la validation de la TIE pour la mesure de la ventilation pulmonaire et du volume pulmonaire aéré en prenant la TEP comme méthode de référence. Les atouts de cette étude sont que les images de TIE et de TEP ont été acquises aux mêmes temps expérimentaux et que la validation s'est faite dans une large gamme de VT et de ventilation, poussant les limites de détection de la TIE au maximum.

Le reste du travail expérimental est axé sur la TEP. Tout d'abord, un nouveau modèle mathématique a été décrit, permettant une détermination sans prélèvement de la fonction d'entrée de l'azote-13, nécessaire à l'obtention de la ventilation pulmonaire. Ce modèle est robuste, peu sensible aux erreurs de mesure, et devrait être préféré à la technique consistant à mesurer la radioactivité dans des prélèvements des gaz faits au niveau de la pièce en T du respirateur. Ce modèle est très intéressant car il permettra une application clinique de la TEP plus facile. Enfin, la TEP a été utilisée pour étudier la répartition de la ventilation, de la perfusion et de l'inflammation pulmonaires en cours de différentes stratégies ventilatoires. Ce travail a permis de développer un modèle porcin stable et pertinent d'agression pulmonaire. Dans ce modèle, les changements de PEP et de posture induisent des modifications importantes de répartition de la ventilation et de la perfusion pulmonaires sans répercussion majeure sur l'inflammation pulmonaire.

Les perspectives à ce travail de thèse sont les suivantes :

La faible résolution spatiale de la TIE ne nous a permis que d'étudier la ventilation régionale dans quatre régions pulmonaires. Une étude pixels par pixels des images, qui est en cours de réalisation, permettra l'étude de la répartition ventro-dorsale de la ventilation. Le but de ces analyses est de pouvoir utiliser la TIE pour ajuster en temps réel la VM de patients en SDRA. La ventilation mécanique se développant en médecine vétérinaire, l'utilisation de cette méthode d'imagerie sera intéressante pour aider aux réglages du ventilateur et étudier la répartition régionale de la ventilation pulmonaire chez le chien et le chat ayant des insuffisances respiratoires spontanées.

La TEP est actuellement la seule technique capable d'évaluer régionalement l'inflammation, la perfusion, la ventilation et le recrutement/dérecrutement alvéolaire. Or, tous ces paramètres ont été impliqués dans la physiopathologie des lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique (LIVM). Ainsi, l'étude des liens existant entre inflammation pulmonaire, perfusion, aération et ventilation régionales mesurées avec la TEP peut permettre de mettre en évidence des mécanismes physiopathologiques à l'origine des LIVM. Nous sommes en train de mettre au point une technique d'évaluation de différentes stratégies ventilatoires en TEP, utilisant l'analyse de cluster pour identifier des régions avec des comportements similaires vis-à-vis des paramètres mesurés en TEP. Idéalement cette technique devrait permettre de différencier les lésions de LIVM à haut volume (caractérisées par un haut niveau d'inflammation régionale et un volume aéré élevé), des lésions de LIVM à bas volume (caractérisées par un haut niveau d'inflammation régionale et un dérecrutement régional important). Cette technique permettrait idéalement d'identifier in vivo les mécanismes à l'origine des LIVM et d'évaluer l'effet bénéfique de nouvelles stratégies ventilatoires. L'autre intérêt de cette technique est qu'elle permet de s'affranchir d'une des limites du [<sup>18</sup>F]-FDG, dont la captation n'est pas spécifique des LIVM mais reflète l'activité métabolique des cellules dans lesquelles il est trappé. La combinaison de traceurs permet de relier une augmentation de captation à un pattern de ventilation ou de recrutement régional, et donc de faire un lien physiopathologique avec la ventilation.

La quantification de la radioactivité pulmonaire en TEP passe par le traçage de RI. La future caméra utilisée sera une caméra TEP couplée à un scanner, permettant d'améliorer de manière radicale cette étape d'analyse des images. De plus, à moyen terme, d'autres traceurs TEP seront disponibles et évalués, en association ou en alternative au [<sup>18</sup>F]-FDG pour améliorer la détection des LIVM. Le [<sup>11</sup>C]-DPA-713 et le [<sup>18</sup>F]-DPA-714 ont un intérêt potentiel dans la mesure où ils ciblent le récepteur aux benzodiazépines présent sur les macrophages [147]. Le marquage de ces traceurs au carbone-11, un isotope de demi-vie relativement courte (20 minutes) offre par ailleurs l'avantage de mesures répétées toutes les 2 heures, ou d'une combinaison possible des mesures avec le [<sup>18</sup>F]-FDG permettant d'évaluer conjointement l'activation neutrophilique et macrophagique intrapulmonaire.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Bernard, G.R., et al., *Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee.* Intensive Care Med, 1994. **20**(3): p. 225-32.
2. Villar, J., L. Perez-Mendez, and R.M. Kacmarek, *Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome.* Intensive Care Med, 1999. **25**(9): p. 930-5.
3. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome.* N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1301-8.
4. Amato, M.B., et al., *Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome.* N Engl J Med, 1998. **338**(6): p. 347-54.
5. Villar, J., et al., *A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial.* Crit Care Med, 2006. **34**(5): p. 1311-8.
6. Richard, J.C., et al., *Quantitative assessment of regional alveolar ventilation and gas volume using [<sup>13</sup>N]N<sub>2</sub> washout and positron emission tomography.* J Nucl Med, 2005. **46**(8): p. 1375-83.
7. Rubenfeld, G.D., et al., *Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS.* Chest, 1999. **116**(5): p. 1347-53.
8. Meade, M.O., et al., *Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(1): p. 85-90.
9. Rodriguez Martinez, C.E., et al., *Evaluation of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome in pediatric patients.* Pediatr Crit Care Med, 2006. **7**(4): p. 335-9.
10. Angoulvant, F., et al., *Inter-observer variability in chest radiograph reading for diagnosing acute lung injury in children.* Pediatr Pulmonol, 2008. **43**(10): p. 987-91.
11. Richard, J.C., et al., *Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver.* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(7): p. 1609-13.
12. Estensoro, E., et al., *Impact of positive end-expiratory pressure on the definition of acute respiratory distress syndrome.* Intensive Care Med, 2003. **29**(11): p. 1936-42.
13. Allardet-Servent, J., et al., *FIO<sub>2</sub> and acute respiratory distress syndrome definition during lung protective ventilation.* Crit Care Med, 2009. **37**(1): p. 202-7, e4-6.
14. Villar, J., et al., *An early PEEP/FIO<sub>2</sub> trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(8): p. 795-804.
15. Ferguson, N.D., et al., *Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrollment in a clinical trial.* Intensive Care Med, 2004. **30**(6): p. 1111-6.
16. Ferguson, N.D., et al., *High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.* Intensive Care Med, 2002. **28**(8): p. 1073-7.
17. Ware, L.B. and M.A. Matthay, *The acute respiratory distress syndrome.* N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1334-49.
18. Esteban, A., et al., *Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings.* Ann Intern Med, 2004. **141**(6): p. 440-5.
19. Lemaire, F. and F. Jardin, *Quelle(s) définition(s) pour le syndrome de détresse respiratoire aiguë ?* Réanimation, 2005. **14**(5): p. 333-335.

20. Brun-Buisson, C., et al., *Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study*. Intensive Care Med, 2004. **30**(1): p. 51-61.
21. Gattinoni, L. and A. Pesenti, *The concept of "baby lung"*. Intensive Care Med, 2005. **31**(6): p. 776-84.
22. Osman, D., et al., *Incidence and prognostic value of right ventricular failure in acute respiratory distress syndrome*. Intensive Care Med, 2009. **35**(1): p. 69-76.
23. Tobin, M.J., *Advances in mechanical ventilation*. N Engl J Med, 2001. **344**(26): p. 1986-96.
24. Ricard, J.D., D. Dreyfus, and G. Saumon, *Lésions induites par la VM: que nous ont appris les études animales? Réanimation*, 2006. **15**: p. 29-35.
25. Dreyfuss, D., et al., *High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure*. Am Rev Respir Dis, 1988. **137**(5): p. 1159-64.
26. Dreyfuss, D., P. Soler, and G. Saumon, *Mechanical ventilation-induced pulmonary edema. Interaction with previous lung alterations*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(5): p. 1568-75.
27. Dreyfuss, D. and G. Saumon, *Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(1): p. 294-323.
28. Tremblay, L., et al., *Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model*. J Clin Invest, 1997. **99**(5): p. 944-52.
29. Ranieri, V.M., et al., *Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. JAMA, 1999. **282**(1): p. 54-61.
30. Han, B., M. Lodyga, and M. Liu, *Ventilator-induced lung injury: role of protein-protein interaction in mechanosensation*. Proc Am Thorac Soc, 2005. **2**(3): p. 181-7.
31. Pelosi, P. and P.R. Rocco, *Effects of mechanical ventilation on the extracellular matrix*. Intensive Care Med, 2008. **34**(4): p. 631-9.
32. Wurfel, M.M., *Microarray-based analysis of ventilator-induced lung injury*. Proc Am Thorac Soc, 2007. **4**(1): p. 77-84.
33. Hickling, K.G., S.J. Henderson, and R. Jackson, *Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome*. Intensive Care Med, 1990. **16**(6): p. 372-7.
34. Muscedere, J.G., et al., *Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(5): p. 1327-34.
35. Puybasset, L., et al., *A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. The CT Scan ARDS Study Group*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(5 Pt 1): p. 1644-55.
36. Terragni, P.P., et al., *Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**(2): p. 160-6.
37. Stewart, T.E., et al., *Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group*. N Engl J Med, 1998. **338**(6): p. 355-61.
38. Brochard, L., et al., *Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(6): p. 1831-8.
39. Brower, R.G., et al., *Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients*. Crit Care Med, 1999. **27**(8): p. 1492-8.

40. Richard, J.C., et al., *Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome in adult patients and children (new-born excepted)*. Réanimation, 2005. **14**(7): p. IN2-12.
41. Terragni, P.P., et al., *Tidal Volume Lower than 6 ml/kg Enhances Lung Protection: Role of Extracorporeal Carbon Dioxide Removal*. Anesthesiology, 2009.
42. Richard, J.C., et al., *Effects of prone position and positive end-expiratory pressure on lung perfusion and ventilation*. Crit Care Med, 2008. **36**(8): p. 2373-80.
43. Gattinoni, L., et al., *Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2006. **354**(17): p. 1775-86.
44. Brower, R.G., et al., *Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2004. **351**(4): p. 327-36.
45. Mercat, A., et al., *Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. Jama, 2008. **299**(6): p. 646-55.
46. Meade, M.O., et al., *Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. JAMA, 2008. **299**(6): p. 637-45.
47. Phoenix, S.I., et al., *Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis*. Anesthesiology, 2009. **110**(5): p. 1098-105.
48. Briel, M., et al., *Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis*. Jama, 2010. **303**(9): p. 865-73.
49. Broccard, A., et al., *Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs*. Crit Care Med, 2000. **28**(2): p. 295-303.
50. Valenza, F., et al., *Prone position delays the progression of ventilator-induced lung injury in rats: does lung strain distribution play a role?* Crit Care Med, 2005. **33**(2): p. 361-7.
51. Mentzelopoulos, S.D., C. Roussos, and S.G. Zakynthinos, *Prone position reduces lung stress and strain in severe acute respiratory distress syndrome*. Eur Respir J, 2005. **25**(3): p. 534-44.
52. Mure, M., C.R. Martling, and S.G. Lindahl, *Dramatic effect on oxygenation in patients with severe acute lung insufficiency treated in the prone position*. Crit Care Med, 1997. **25**(9): p. 1539-44.
53. Guerin, C., et al., *Effects of prone position on alveolar recruitment and oxygenation in acute lung injury*. Intensive Care Med, 1999. **25**(11): p. 1222-30.
54. Richard, J.C., et al., *Effect of position, nitric oxide, and almitrine on lung perfusion in a porcine model of acute lung injury*. J Appl Physiol, 2002. **93**(6): p. 2181-2191.
55. Mure, M., et al., *Regional ventilation-perfusion distribution is more uniform in the prone position*. J Appl Physiol, 2000. **88**(3): p. 1076-1083.
56. Pelosi, P., et al., *Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(2): p. 387-93.
57. Albert, R.K. and R.D. Hubmayr, *The prone position eliminates compression of the lungs by the heart*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(5): p. 1660-5.
58. Gattinoni, L., et al., *Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure*. N Engl J Med, 2001. **345**(8): p. 568-73.
59. Mancebo, J., et al., *A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(11): p. 1233-9.



60. Guerin, C., et al., *Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2004. **292**(19): p. 2379-87.
61. Taccone, P., et al., *Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2009. **302**(18): p. 1977-84.
62. Sud, S., et al., *Effect of mechanical ventilation in the prone position on clinical outcomes in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis*. *CMAJ*, 2008. **178**(9): p. 1153-61.
63. Abroug, F., et al., *The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. Areas of uncertainty and recommendations for research*. *Intensive Care Med*, 2008. **34**(6): p. 1002-11.
64. Sud, S., et al., *Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis*. *Intensive Care Med*, 2010. **36**(4): p. 585-99.
65. Gattinoni, L., et al., *Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis*. *Minerva Anestesiol*, 2010. **76**(6): p. 448-54.
66. Guérin, C., *Effet de la mise précoce en décubitus ventral sur la mortalité des malades avec syndrome de détresse respiratoire aiguë persistant et sévère. Étude Proseva. Présentation du protocole de recherche*. *Réanimation*, 2009. **18**: p. 146-153.
67. Smith-Bindman, R., et al., *Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer*. *Arch Intern Med*, 2009. **169**(22): p. 2078-86.
68. Smith-Bindman, R., *Is Computed Tomography Safe?* *N Engl J Med*, 2010. **363**(1): p. 1-4.
69. Albaiceta, G.M., et al., *Tomographic study of the inflection points of the pressure-volume curve in acute lung injury*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. **170**(10): p. 1066-72.
70. Blanc, Q., et al., *Inspiratory pressure-volume curves obtained using automated low constant flow inflation and automated occlusion methods in ARDS patients with a new device*. *Intensive Care Med*, 2002. **28**(7): p. 990-4.
71. Venegas, J.G., R.S. Harris, and B.A. Simon, *A comprehensive equation for the pulmonary pressure-volume curve*. *J Appl Physiol*, 1998. **84**(1): p. 389-95.
72. Harris, S.R., D.R. Hess, and J.G. Venegas, *An Objective Analysis of the Pressure-Volume Curve in the Acute Respiratory Distress Syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **161**(2): p. 432-439.
73. Bayle, F., et al., *Assessment of airway closure from deflation lung volume-pressure curve: sigmoidal equation revisited*. *Intensive Care Med*, 2006. **32**(6): p. 894-8.
74. Bodenstein, M., M. David, and K. Markstaller, *Principles of electrical impedance tomography and its clinical application*. *Crit Care Med*, 2009. **37**(2): p. 713-24.
75. Frerichs, I., et al., *Assessment of changes in distribution of lung perfusion by electrical impedance tomography*. *Respiration*, 2009. **77**(3): p. 282-91.
76. Zadehkoochak, M., et al., *Pulmonary perfusion and ventricular ejection imaging by frequency domain filtering of EIT (electrical impedance tomography) images*. *Clin Phys Physiol Meas*, 1992. **13 Suppl A**: p. 191-6.
77. Eyuboglu, B.M. and B.H. Brown, *Methods of cardiac gating applied potential tomography*. *Clin Phys Physiol Meas*, 1988. **9 Suppl A**: p. 43-8.
78. Frerichs, I., et al., *Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT*. *J Appl Physiol*, 2002. **93**(2): p. 660-6.

79. Frerichs, I., et al., *Reproducibility of regional lung ventilation distribution determined by electrical impedance tomography during mechanical ventilation*. *Physiol Meas*, 2007. **28**(7): p. S261-7.
80. Costa, E.L., et al., *Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography*. *Intensive Care Med*, 2009. **35**(6): p. 1132-7.
81. Frerichs, I., *Electrical impedance tomography (EIT) in applications related to lung and ventilation: a review of experimental and clinical activities*. *Physiol Meas*, 2000. **21**(2): p. R1-21.
82. Hahn, G., et al., *Quantitative evaluation of the performance of different electrical tomography devices*. *Biomed Tech (Berl)*, 2001. **46**(4): p. 91-5.
83. Putensen, C., H. Wrigge, and J. Zinserling, *Electrical impedance tomography guided ventilation therapy*. *Curr Opin Crit Care*, 2007. **13**(3): p. 344-50.
84. Adler, A., et al., *Monitoring changes in lung air and liquid volumes with electrical impedance tomography*. *J Appl Physiol*, 1997. **83**(5): p. 1762-7.
85. van Genderingen, H.R., A.J. van Vught, and J.R. Jansen, *Estimation of regional lung volume changes by electrical impedance pressures tomography during a pressure-volume maneuver*. *Intensive Care Med*, 2003. **29**(2): p. 233-40.
86. Victorino, J.A., et al., *Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. **169**(7): p. 791-800.
87. Meier, T., et al., *Assessment of regional lung recruitment and derecruitment during a PEEP trial based on electrical impedance tomography*. *Intensive Care Med*, 2007.
88. Kunst, P.W., et al., *Ventilation and perfusion imaging by electrical impedance tomography: a comparison with radionuclide scanning*. *Physiol Meas*, 1998. **19**(4): p. 481-90.
89. Hinz, J., et al., *Regional ventilation by electrical impedance tomography: a comparison with ventilation scintigraphy in pigs*. *Chest*, 2003. **124**(1): p. 314-22.
90. Costa, E.L., R.G. Lima, and M.B. Amato, *Electrical impedance tomography*. *Curr Opin Crit Care*, 2009. **15**(1): p. 18-24.
91. Richard, J.C. and C. Guerin, *Nouvelles méthodes d'imagerie de la ventilation*. *Réanimation*, 2005. **14**: p. 70-78.
92. Harris, R.S. and D.P. Schuster, *Visualizing lung function with positron emission tomography*. *J Appl Physiol*, 2007. **102**(1): p. 448-58.
93. Schuster, D.P., *Positron emission tomography: theory and its application to the study of lung disease*. *Am Rev Respir Dis*, 1989. **139**(3): p. 818-40.
94. Brix, G., et al., *Performance evaluation of a whole-body PET scanner using the NEMA protocol*. *National Electrical Manufacturers Association*. *J Nucl Med*, 1997. **38**(10): p. 1614-23.
95. Hutchins, G.D., J.M. Caraher, and R.R. Raylman, *A region of interest strategy for minimizing resolution distortions in quantitative myocardial PET studies*. *J Nucl Med*, 1992. **33**(6): p. 1243-50.
96. Herrero, P., J. Markham, and S.R. Bergmann, *Quantitation of myocardial blood flow with H<sub>2</sub><sup>15</sup>O and positron emission tomography: assessment and error analysis of a mathematical approach*. *J Comput Assist Tomogr*, 1989. **13**(5): p. 862-73.
97. Bergmann, S.R., et al., *Non invasive quantitation of myocardial blood flow in human subjects with oxygen-15-labeled water and positron emission tomography*. *J Am Coll Cardiol*, 1989. **14**(3): p. 639-52.
98. Moreno-Cantu, J.J., C.J. Thompson, and R.J. Zatorre, *Evaluation of the ECAT EXACT HR+ 3-D PET scanner in H<sub>2</sub><sup>15</sup>O brain activation studies: dose fractionation strategies*

- for *rCBF* and signal enhancing protocols. *IEEE Trans Med Imaging*, 1998. **17**(6): p. 979-85.
99. Schuster, D.P., et al., *PET measurement of regional lung density: I*. *J Comput Assist Tomogr*, 1986. **10**(5): p. 723-9.
  100. Musch, G., et al., *Regional gas exchange and cellular metabolic activity in ventilator-induced lung injury*. *Anesthesiology*, 2007. **106**(4): p. 723-35.
  101. Musch, G. and J.G. Venegas, *Positron emission tomography imaging of regional lung function*. *Minerva Anestesiol*, 2006. **72**(6): p. 363-7.
  102. Le Bars, D., *A convenient production of [<sup>13</sup>N] nitrogen for ventilation studies using a nitrogen gas target for <sup>11</sup>C production*. *J Labelled Cpd Radiopharm*, 2001. **44**: p. 1-5.
  103. Richard, J.C., et al., *Comparison of positron emission tomography with radioactive microspheres to assess pulmonary blood flow*. *J Nucl Med*, 2002. **43**(8): p. 1063-71.
  104. Mintun, M.A., et al., *Quantitative measurement of regional pulmonary blood flow with positron emission tomography*. *J Appl Physiol*, 1986. **60**(1): p. 317-26.
  105. Schuster, D.P., et al., *Measurement of regional pulmonary blood flow with PET*. *J Nucl Med*, 1995. **36**(3): p. 371-7.
  106. Chen, B.T., A.C. Brau, and G.A. Johnson, *Measurement of regional lung function in rats using hyperpolarized 3helium dynamic MRI*. *Magn Reson Med*, 2003. **49**(1): p. 78-88.
  107. Pauwels, E.K., et al., *Positron-emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. Part I. Biochemical uptake mechanism and its implication for clinical studies*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2000. **126**(10): p. 549-59.
  108. Jones, H.A., et al., *In vivo measurement of neutrophil activity in experimental lung inflammation*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. **149**(6): p. 1635-9.
  109. Chen, D.L. and D.P. Schuster, *Positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose to evaluate neutrophil kinetics during acute lung injury*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004. **286**(4): p. L834-40.
  110. Chen, D.L., et al., *FDG-PET imaging of pulmonary inflammation in healthy volunteers after airway instillation of endotoxin*. *J Appl Physiol*, 2006.
  111. Costa, E.L., et al., *Mild endotoxemia during mechanical ventilation produces spatially heterogeneous pulmonary neutrophilic inflammation in sheep*. *Anesthesiology*, 2010. **112**(3): p. 658-69.
  112. Jones, H.A., et al., *In vivo assessment of lung inflammatory cell activity in patients with COPD and asthma*. *Eur Respir J*, 2003. **21**(4): p. 567-73.
  113. Chen, D.L., et al., *Quantifying pulmonary inflammation in cystic fibrosis with positron emission tomography*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. **173**(12): p. 1363-9.
  114. Rodrigues, R.S., et al., *FDG-PET in patients at risk for acute respiratory distress syndrome: a preliminary report*. *Intensive Care Med*, 2008. **34**(12): p. 2273-8.
  115. Phelps, M.E., et al., *Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method*. *Ann Neurol*, 1979. **6**(5): p. 371-88.
  116. Patlak, C.S. and R.G. Blasberg, *Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1985. **5**(4): p. 584-90.
  117. Schroeder, T., et al., *Image-derived input function for assessment of <sup>18</sup>F-FDG uptake by the inflamed lung*. *J Nucl Med*, 2007. **48**(11): p. 1889-96.
  118. Patlak, C.S., R.G. Blasberg, and J.D. Fenstermacher, *Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1983. **3**(1): p. 1-7.

119. Schroeder, T., et al., *Modeling pulmonary kinetics of 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose during acute lung injury*. Acad Radiol, 2008. **15**(6): p. 763-75.
120. Sokoloff, L., et al., *The [<sup>14</sup>C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat*. J Neurochem, 1977. **28**(5): p. 897-916.
121. Feng, D., et al., *GLLS for optimally sampled continuous dynamic system modeling: theory and algorithm*. Comput Methods Programs Biomed, 1999. **59**(1): p. 31-43.
122. Matute-Bello, G., C.W. Frevert, and T.R. Martin, *Animal models of acute lung injury*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008. **295**(3): p. L379-99.
123. Richard, J.C. and C. Guerin, *Modeles animaux de SDRA*. Reanimation, 2006. **15**(1): p. 21-28.
124. Bregeon, F., et al., *Role of proinflammatory activity contained in gastric juice from intensive care unit patients to induce lung injury in a rabbit aspiration model*. Crit Care Med, 2008. **36**(12): p. 3205-12.
125. Kennedy, T.P., et al., *Acute acid aspiration lung injury in the rat: biphasic pathogenesis*. Anesth Analg, 1989. **69**(1): p. 87-92.
126. Knight, P.R., et al., *The role of neutrophils, oxidants, and proteases in the pathogenesis of acid pulmonary injury*. Anesthesiology, 1992. **77**(4): p. 772-8.
127. Marumo, C.K., et al., *Hemodynamic effects of PEEP in a porcine model of HCl-induced mild acute lung injury*. Acta Anaesthesiol Scand, 2009. **53**(2): p. 190-202.
128. Raghavendran, K., et al., *Acid and particulate-induced aspiration lung injury in mice: importance of MCP-1*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2005. **289**(1): p. L134-43.
129. Richard, J.C., et al., *Alveolar recruitment assessed by positron emission tomography during experimental acute lung injury*. Intensive Care Med, 2006. **32**(11): p. 1889-94.
130. Rabbani, K.S., M. Hassan, and A. Kiber, *3D object localization using EIT measurements at two levels*. Physiol Meas, 1996. **17**(3): p. 189-99.
131. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Measuring agreement in method comparison studies*. Stat Methods Med Res, 1999. **8**(2): p. 135-60.
132. Cressoni, M., et al., *Anatomical and functional intrapulmonary shunt in acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 2008. **36**(3): p. 669-75.
133. Frerichs, I., et al., *Regional lung perfusion as determined by electrical impedance tomography in comparison with electron beam CT imaging*. IEEE Trans Med Imaging, 2002. **21**(6): p. 646-52.
134. Rhodes, C.G., et al., *Quantification of regional V/Q ratios in humans by use of PET. I. Theory*. J Appl Physiol, 1989. **66**(4): p. 1896-904.
135. Vidal Melo, M.F., et al., *Quantification of regional ventilation-perfusion ratios with PET*. J Nucl Med, 2003. **44**(12): p. 1982-91.
136. O'Neill, K., et al., *Modeling kinetics of infused <sup>13</sup>NN-saline in acute lung injury*. J Appl Physiol, 2003. **95**(6): p. 2471-84.
137. Venegas, J.G., et al., *Regional coupling between chest wall and lung expansion during HFV: a positron imaging study*. J Appl Physiol, 1993. **74**(5): p. 2242-52.
138. Glenny, R.W., et al., *Gravity is a minor determinant of pulmonary blood flow distribution*. J Appl Physiol, 1991. **71**(2): p. 620-9.
139. Wiener, C.M., W. Kirk, and R.K. Albert, *Prone position reverses gravitational distribution of perfusion in dog lungs with oleic acid-induced injury*. J Appl Physiol, 1990. **68**(4): p. 1386-92.
140. Schuster, D.P. and J. Haller, *Effects of body position on regional pulmonary blood flow during acute pulmonary edema in dogs : a positron emission tomography study*. J Crit Care, 1991. **6**(1): p. 19-28.

141. Walther, S.M., et al., *Pulmonary blood flow distribution has a hilar-to-peripheral gradient in awake, prone sheep*. J Appl Physiol, 1997. **82**(2): p. 678-85.
142. Chiumello, D., et al., *Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **178**(4): p. 346-55.
143. Cakar, N., et al., *Oxygenation response to a recruitment maneuver during supine and prone positions in an oleic acid-induced lung injury model*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(6): p. 1949-56.
144. Schuster, D.P., J. Kozlowski, and L. Hogue, *Imaging lung inflammation in a murine model of Pseudomonas infection: a positron emission tomography study*. Exp Lung Res, 2003. **29**(1): p. 45-57.
145. Bellani, G., et al., *Lungs of patients with acute respiratory distress syndrome show diffuse inflammation in normally aerated regions: a [<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/CT study*. Crit Care Med, 2009. **37**(7): p. 2216-22.
146. Zhou, Z., et al., *Molecular imaging of lung glucose uptake after endotoxin in mice*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2005. **289**(5): p. L760-8.
147. Chauveau, F., et al., *Nuclear imaging of neuroinflammation: a comprehensive review of [<sup>11</sup>C]PK11195 challengers*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35**(12): p. 2304-19.

# **PUBLICATIONS**

## Research

## Open Access

**Electrical impedance tomography compared to positron emission tomography for the measurement of regional lung ventilation: an experimental study**JC Richard<sup>1,2,3</sup>, C Pouzot<sup>2,4</sup>, A Gros<sup>1</sup>, C Tourevieille<sup>5</sup>, D Lebars<sup>5</sup>, F Lavenne<sup>5</sup>, I Frerichs<sup>6</sup> and C Guérin<sup>1,2,3</sup><sup>1</sup>Service de Réanimation Médicale et d'Assistance Respiratoire, Hôpital de la Croix Rousse 103 Grande Rue de la Croix Rousse, Lyon, 69004, France<sup>2</sup>Creatis, Centre National de la Recherche Scientifique Unité Mixte de Recherche 5220 and Institut National de la Santé et de l'Enseignement et de la Recherche Médicale U 630, 7 avenue Jean Capelle, Villeurbanne, 69621 Cedex, France<sup>3</sup>Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, 8 avenue Rockefeller, Lyon, 69008, France<sup>4</sup>Service de Soins Intensifs Animaux et Médecine d'Urgence, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, 1 Avenue Bourgelat, Marcy L'Etoile, 69280, France<sup>5</sup>Centre de Recherche Médicale par Emission de Positrons, Imagerie du vivant, 59 Boulevard Pinel, 69003, Lyon, France<sup>6</sup>Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University Medical Centre Schleswig-Holstein, Kiel, GermanyCorresponding author: C Guérin, [claude.guerin@chu-lyon.fr](mailto:claude.guerin@chu-lyon.fr)

Received: 24 Jan 2009 Revisions requested: 31 Mar 2009 Revisions received: 15 Apr 2009 Accepted: 29 May 2009 Published: 29 May 2009

*Critical Care* 2009, **13**:R82 (doi:10.1186/cc7900)This article is online at: <http://ccforum.com/content/13/3/R82>© 2009 Richard *et al.*; licensee BioMed Central Ltd.This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.**Abstract**

**Introduction** Electrical impedance tomography (EIT), which can assess regional lung ventilation at the bedside, has never been compared with positron-emission tomography (PET), a gold-standard to quantify regional ventilation. This experiment systematically compared both techniques in injured and non-injured lungs.

**Methods** The study was performed in six mechanically ventilated female piglets. In normal lungs, tidal volume ( $V_T$ ) was randomly changed to 6, 8, 10 and 15 ml/kg on zero end-expiratory pressure (ZEEP), then, at  $V_T$  10 ml/kg, positive end-expiratory pressure (PEEP) was randomly changed to 5, 10 and 15 cmH<sub>2</sub>O. Afterwards, acute lung injury (ALI) was subsequently created in three animals by injecting 3 ml/kg hydrochloric acid into the trachea. Then at PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O,  $V_T$  was randomly changed to 8 and 12 ml/kg and PEEP of 10 and 15 cmH<sub>2</sub>O applied at  $V_T$  10 ml/kg. EIT and PET examinations were performed simultaneously. EIT ventilation ( $V_{TEIT}$ ) and lung volume ( $V_L$ ) were measured in the anterior and posterior area of each lung. On the same regions of interest, ventilation ( $V_{PET}$ ) and aerated lung volume ( $VA_{atten}$ ) were determined with PET.

**Results** On ZEEP,  $V_{TEIT}$  and  $V_{PET}$  significantly correlated for global ( $V_{TEIT} = V_{PET} - 2E-13$ ,  $R^2 = 0.95$ ,  $P < 0.001$ ) and regional ( $V_{TEIT} = 0.81V_{PET} + 7.65$ ,  $R^2 = 0.63$ ,  $P < 0.001$ ) ventilation over both conditions. For ALI condition, corresponding  $R^2$  were 0.91 and 0.73 ( $P < 0.01$ ). Bias was = 0 and limits of agreement were -37.42 and +37.42 ml/min for global ventilation over both conditions. These values were 0.04 and -29.01 and +29.08 ml/min, respectively, for regional ventilation. Significant correlations were also found between  $V_L$  and  $VA_{atten}$  for global ( $V_L = VA_{atten} + 1E-12$ ,  $R^2 = 0.93$ ,  $P < 0.0001$ ) and regional ( $V_L = 0.99VA_{atten} + 0.92$ ,  $R^2 = 0.65$ ,  $P < 0.001$ ) volume. For ALI condition, corresponding  $R^2$  were 0.94 ( $P < 0.001$ ) and 0.54 ( $P < 0.05$ ). Bias was = 0 and limits of agreement ranged -38.16 and +38.16 ml for global ventilation over both conditions. These values were -0.24 and -31.96 to +31.48 ml, respectively, for regional ventilation.

**Conclusions** Regional lung ventilation and volume were accurately measured with EIT in healthy and injured lungs and validated by simultaneous PET imaging.

ALI: acute lung injury; ARDS: acute respiratory distress syndrome; CT: computed tomography;  $\Delta Z$ : change in thorax electrical impedance; EIT: electrical impedance tomography;  $FiO_2$ : fraction of inspired oxygen; ICU: intensive care unit;  $PaO_2$ : partial pressure of arterial oxygen;  $PCO_2$ : partial pressure of carbon dioxide; PEEP: positive end-expiratory pressure; PEEPt: total positive end-expiratory pressure; PET: positron emission tomography;  $PO_2$ : partial pressure of oxygen; ROI: region of interest; SD: standard deviation; SPECT: single photon emission computed tomography;  $VA_{atten}$ : lung volume measured with PET from density obtained on the transmission scan; VILI: Ventilator-Induced Lung Injury;  $V_L$ : change in lung mid-capacity measured with EIT;  $V_{PET}$ : lung ventilation measured from PET emission scan;  $V_T$ : tidal volume delivered by the ventilator;  $V_{TEIT}$ : tidal volume measured with EIT; Z: impedance; ZEEP: zero end-expiratory pressure.

## Introduction

Electrical impedance tomography (EIT) is a new lung imaging modality. It might become highly relevant to managing patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) in the intensive care unit (ICU) because it can estimate regional lung ventilation at the bedside [1]. An acceptable agreement, namely bias of 0% and limits of agreement of -10 to +10%, has been found between EIT and computed tomography (CT) in detecting right-to-left lung changes in gas volume [2]. However, x-ray CT does not measure lung ventilation directly. Concerns were raised about the ability of EIT to accurately quantify ventilation in an experimental study using single photon emission computed tomography (SPECT) as a reference [3]. However, whether the slight disagreement between the two methods is attributed to EIT or SPECT remains unknown. Positron emission tomography (PET) is a non-invasive and powerful method to quantify alveolar ventilation and volume [4], and alveolar recruitment [5] regionally, and may be considered as a gold standard to quantify regional lung ventilation. No study has compared both techniques and their ability to measure alveolar ventilation and volume so far. Furthermore, the capability of EIT to detect changes over a large range of end expiratory lung volume and delivered tidal volume ( $V_T$ ) has only seldom been studied so far. Therefore, the primary goal of the present study was to compare EIT with PET after changing lung ventilation and volume in anesthetized pigs.

## Materials and methods

### Animals

The protocol was approved by our Institutional Review Board for the care of animal subjects. The care and handling of the animals were performed in accordance with the National Institutes of Health guidelines for ethical animal research.

Six female piglets (mean  $\pm$  standard deviation (SD) =  $28 \pm 3$  kg; Table 1) were premedicated with an intramuscular injection of xylazine (20 mg), droperidol (10 mg), and ketamine (500 mg). The animals were tracheotomized and mechanically ventilated (Avea; Viasys Healthcare, Höchberg, Germany) in volume-controlled mode using  $V_T$  10 ml/kg, fraction of inspired oxygen ( $FiO_2$ ) 0.21 during the part of the experiment on non-injured lungs, and zero end-expiratory pressure (ZEEP) (Table 1). Right internal jugular vein and carotid artery were cannulated. Anesthesia-analgesia was maintained with intravenous infusion of propofol 200 to 300 mg/hour and fentanyl 2 to 4 mcg/kg/min, and paralysis with pancuronium bromide 3 mg/hour.

### Equipment

The experiments were carried out in the experimental research imaging facility of the University of Lyon (CERMEP, Lyon, France).

The EIT device used was the Goettingen Goe-MF II System (Viasys Healthcare, Höchberg, Germany). A single array of 16 electrodes (Blue Sensor, BR-80-K, AMBU, Denmark) was placed on the mid-chest circumference of the animal. Electrical currents (50 kHz, 5 mA) were injected through adjacent pairs of electrodes in a rotating mode. During each electrical current injection, the resulting potential differences were measured at adjacent electrodes pairs and the resulting impedance ( $Z$ ) distribution was calculated. The EIT recordings were sampled at a rate of 13 Hz, that is, 13 scans/second.

The PET study was performed using an ECAT EXACT HR+ scanner (Siemens, CTI, Knoxville, Tennessee, USA).

Piezoresistive pressure transducers (Gabarith 682002, Becton Dickinson, Sandy, UT, USA) were calibrated at the mid-

**Table 1**

### Baseline ventilatory settings of six pigs

Pig number	Weight (kg)	$V_T$ (mL)	Rf (breaths.min)	$V'$ (L/s)	PEEPt (cmH <sub>2</sub> O)	Pplat (cmH <sub>2</sub> O)	PaO <sub>2</sub> * (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> * (mmHg)	pH*	MAP (mmHg)
1	31	310	18	0.28	0.7	11.4	100	37	7.43	85
2	30	300	20	0.30	0.0	16.0	85	38	7.44	84
3	24	250	26	0.36	0.0	15.0	80	35	7.38	86
4	30	300	17	0.28	0.0	14.0	122	28	7.53	90
5	26	260	20	0.26	0.0	8.5	124	36	7.41	69
6	30	270	23	0.35	0.3	14.0	101	37	7.42	89
Mean	28	282	21	0.31	0.17	13.2	102	35	7.44	84
SD	3	25	3	0.04	0.29	2.7	18	4	0.05	8

\* inspiratory oxygen fraction was 21%

MAP = mean systemic arterial blood pressure; PEEPt = total positive end-expiratory pressure; Pplat = plateau pressure; Rf = respiratory frequency;  $V'$  = inflation flow;  $V_T$  = tidal volume.



chest level and connected to a A/D card (MP 100; Biopac Systems, Santa Barbara, CA, USA). Systemic arterial blood pressure, airway pressure and airflow (Fleish 2, Lausanne, Switzerland) were continuously recorded, sampled at 200 Hz, and analyzed with Acknowledge software (Biopac MP100 Systems, Santa Barbara, CA, USA). The value of  $V_T$  was obtained from the numerical integration of the airflow signal.

### Protocol

Once preparation was completed the animal was installed into the PET camera in a supine position. Two sets of experiments were performed in each animal. First, from its baseline value of 10 ml/kg,  $V_T$  was randomly changed to 6, 8, and 15 ml/kg on ZEEP. Second, while  $V_T$  was kept constant at 10 ml/kg, positive end-expiratory pressure (PEEP) was randomly changed from 5 to 15 cmH<sub>2</sub>O by a 5 cmH<sub>2</sub>O-step procedure. Each step was applied for five minutes (Figure 1).

In three animals, acute lung injury (ALI) was subsequently created by injecting 3 ml/kg hydrochloric acid 0.1 M via the endotracheal tube, after having increased  $FiO_2$  to 100%. The target was to obtain partial pressure of arterial oxygen ( $PaO_2$ ) less than 300 mmHg 10 minutes after inhalation. Additional doses of 1 ml/kg each were allowed to be used to reach this objective. Reinjection of HCl was needed once in only one animal. Once the target was reached, PEEP was set to 3 cmH<sub>2</sub>O for two hours to obtain stabilization. At the end of the stabilization period, two sets of experiments were performed. First, at PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O,  $V_T$  was randomly changed to 8 and 12 ml/kg for 10 minutes each from the baseline of 10 ml/kg. Second, PEEP of 10 and 15 cmH<sub>2</sub>O were applied in a random order for

10 minutes, at  $V_T$  10 ml/kg. The respiratory rate was titrated to keep arterial pH above 7.20 and intrinsic PEEP lower than 1 cmH<sub>2</sub>O.

Arterial blood gas was obtained from 2 ml of arterial blood injected into a cartridge (BG Cartridge, Gamida, Eaubonne, France) for immediate pH, partial pressure of carbon dioxide ( $PCO_2$ ) and partial pressure of oxygen ( $PO_2$ ) analysis using blood gas analyzer (IRMA Trupoint™, ITC, Edison, NJ, USA). At the end of each step, the following measures were assessed in this order: mean systemic arterial blood pressure; total PEEP (PEEP<sub>t</sub>) and end-inspiratory elastic recoil pressure of the respiratory system ( $P_{plat,rs}$ ) by occluding the airways at the end of expiration for three seconds and at the end of the immediately following inspiration for four seconds, respectively; and lung ventilation.

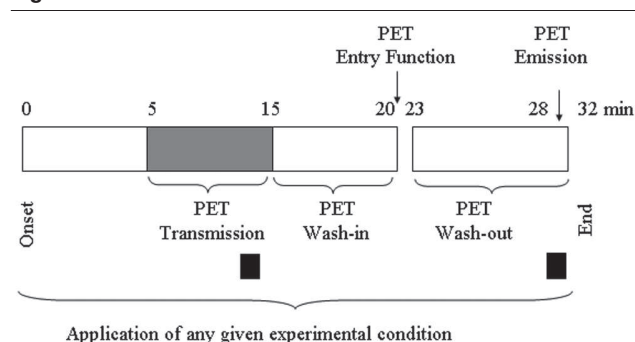
### Assessment of regional ventilation with EIT and PET

The EIT signals were recorded continuously from the onset to the end of each experimental condition. PET assessment of ventilation was performed as follows (Figure 1). First, a transmission scan was made within 10 minutes. Then, the <sup>13</sup>N-N<sub>2</sub> tracer continuously produced by the cyclotron fed the ventilator and was washed-in into the lungs through the endotracheal tube, and administered synchronously with the mechanical insufflations from the activation of an electronic valve [4]. Once the activity of the tracer monitored from the camera screen plateaued, entry function of the tracer, that is, the amount of activity entering the lung, was measured at the endotracheal tube and equilibrium PET images were taken for three minutes. Then, the administration of the tracer was stopped at the very onset of inspiration and the tracer was washed-out from the lungs. Emission scans were taken for four minutes from the onset of washout to measure the tracer activity inside the lung.

### Data analysis

The EIT signals retained in the comparison with the PET data were acquired for one minute at the time of transmission scan before tracer inhalation and during the wash-out period synchronously with emission scan (black squares in Figure 1). The wash-out period was selected because the modeling of the tracer kinetic with PET was performed from the data collected during the wash-out phase. The transmission frame was used to compare the effect of PEEP on lung volume while the emission frame was selected to compare the effect of changing  $V_T$  on lung ventilation. Therefore, this design has the unique feature of allowing the comparison between EIT and PET methods at the same time. To make the comparison between EIT and PET as accurate as possible, one of the most difficult issues to deal with was to match the same lung regions of interest (ROI) with each of the two techniques. An approximately 5 cm lung height was sampled with the 16-electrodes array [6]. We selected as closely as possible the corresponding PET planes as follows. PET field of view was defined by

**Figure 1**



Description of one given experimental condition. During the first five minutes the experimental step, either change in tidal volume or positive end-expiratory pressure (PEEP), is applied without any measurement and continued up to the end of this phase. Then positron emission tomography (PET) transmission scan is taken for 10 minutes followed by a five-minute wash-in phase. Afterwards, <sup>13</sup>N-N<sub>2</sub> positron-emitting tracer is washed-out for five minutes. In-between the amount of the tracer entering the lung is measured (entry function). PET emission scans are then performed at tracer equilibrium and during tracer wash-out. The electrical impedance tomography signals used in present analysis are recorded for one minute at the end of both transmission and emission periods (black squares). Each step lasts 30 minutes.

laser projection onto the pig's thorax. Camera bed was then positioned so that the EIT electrodes were located at PET mid-field of view. The information contained in seven contiguous PET slices located at mid-field of view was then averaged, assuring an acceptable match between regions studied with both imaging techniques.

The investigators in charge of EIT (IF) and PET (JCR) analyses were blinded to the definition of each condition and, moreover, analyzed the data independently.

EIT scans were generated using the weighted backprojection reconstruction procedure along equipotential lines [7]. EIT data was evaluated offline in terms of tidal volume ( $V_{TEIT}$ ) and change in lung volume ( $V_L$ ) in four ROIs corresponding to the anterior and posterior area of the right and left lungs, respectively.  $V_L$  reflected the shift in lung mid-capacity with PEEP relative to ZEEP [8].

ROIs were drawn around both lungs using PET transmission scans, on seven contiguous tomographic slices encompassing 5.1 cm of lung height. Lung volume measured with PET from density obtained on the transmission scan ( $VA_{atten}$ ) was obtained from voxel-by-voxel values of lung attenuation in these ROIs, as previously described [5]. ROIs were then superimposed on PET equilibrium and wash-out scans, and voxel-by-voxel time-activity curves were analyzed as previously described using a single compartment model [4]. The modeling analysis enabled the determination of alveolar ventilation ( $V$ ) expressed as ml/min/100 ml  $V_L$  and alveolar volume. Global analyses were performed on the whole set of voxels, while regional values were computed in four quadrants corresponding to the anterior and posterior area of the right and left lungs, respectively. In each of these regions,  $VA_{atten}$  and  $V_{PET}$  were computed as follows:

$$VA_{atten}(ml) = \sum_{i=1}^n VA_{atten}(i)$$

$$V_{PET}(ml/min) = \sum_{i=1}^n \frac{V(i)(ml/min/100 ml)}{n} \times \text{region volume} / 100$$

where  $i$  refers to the  $i^{\text{th}}$  voxel of the region and  $n$  to the total number of voxels of the corresponding region.

### Statistical analysis

The values are presented as their mean  $\pm$  SD. The relationships of  $V_{TEIT}$  (arbitrary units, a.u.) to  $V_{PET}$  (ml/min), in the first part of the experiment, were performed over the whole lungs from linear regression [9]. Then, in each quadrant, the values of  $V_{TEIT}$  were computed as ml/min by using the following equation:

$$V_{TEIT} Q (ml/min) = V_{TEIT} Q (a.u.) / V_{TEIT} \text{ global (a.u.)} \times V_{TEIT} \text{ predicted (ml/min)}$$

The same approach was used to compare  $VA_{atten}$  to  $V_L$  in the part of the study performed at different PEEP levels. The resulting predicted values of  $V_{TEIT}$  and  $V_L$  were henceforth expressed as ml/min and ml, respectively. Furthermore, since, by definition,  $V_L$  was 0 at ZEEP, the differences in  $VA_{atten}$  ( $\Delta VA_{atten}$ ) relative to ZEEP in normal condition and to PEEP of 5 cmH<sub>2</sub>O in ALI condition were compared with the corresponding values of  $V_L$  across the PEEP levels.

Linear regression was performed by using the least square method. Bias and agreement were assessed from the Bland and Altman representation [10]. The non-uniformity distribution of errors in regional measurements was checked by inspecting plots of residuals vs. predicted values. The statistical analysis was performed using SPSS statistical software (version 15.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).  $P < 0.05$  was taken as the statistically significant threshold.

## Results

For technical reasons, PET images in the PEEP trial in pig number 2 and of  $V_T$  10 ml/kg on ZEEP in pig number 4 were not available. Therefore, in this pig  $\Delta VA_{atten}$  could not be computed. Moreover, pig number 6 did not experience  $V_T$  8 ml/kg in the ALI condition. Therefore, 23 normal conditions and 8 ALI conditions were available for the data analysis.

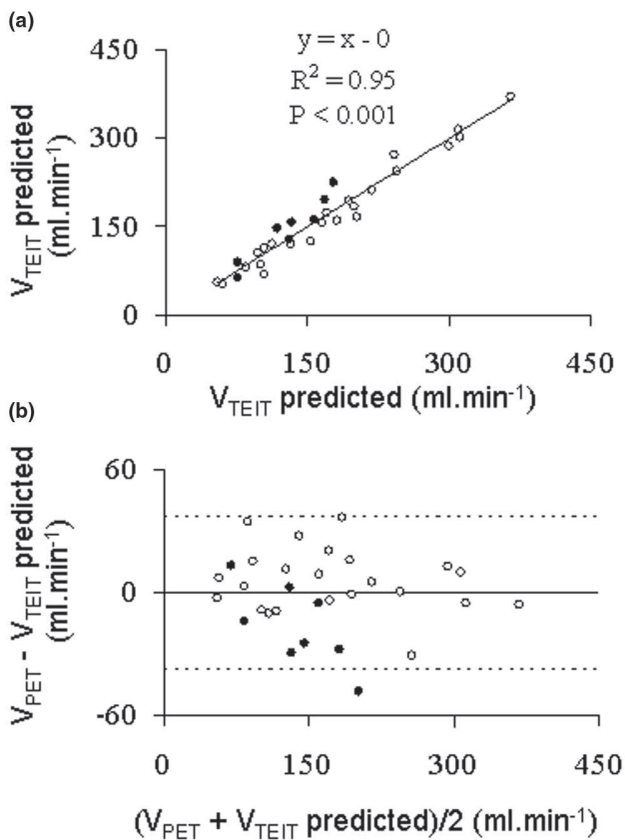
### Effects of changing $V_T$ at ZEEP on ventilation

We found a strong correlation between global  $V_{TEIT}$  and  $V_{PET}$  (Figure 2a) over both conditions. The coefficients of determination were 0.95 and 0.91 ( $P < 0.001$ ) in normal and ALI conditions, respectively. There were no bias and narrow limits of agreement (-37.42 to +37.42 ml/min) over both conditions (Figure 2b). The bias amounted to 5.77 and limits of agreement -24.49 to +36.03 ml/min for normal condition, and -16.59 and -55.26 to +22.08 ml/min for ALI condition. For regional ventilation, the correlation was slightly weaker but still significant (Figure 3a) over both conditions. The coefficients of determination were 0.63 in normal condition and 0.73 in ALI condition ( $P < 0.01$ ). There were no fixed bias and narrow limits of agreement (-29.01 to +29.08 ml/min) over both conditions (Figure 3b). The bias was 1.47 and limits of agreement -29.71 to +32.66 ml/min for the normal condition, and 0.91 and -27.94 to +29.76 ml/min for ALI.

### Effects of PEEP on lung volume

We found a strong correlation between global  $VA_{atten}$  and  $V_L$  over both conditions (Figure 4a). The coefficients of determination were 0.96 and 0.94 ( $P < 0.001$ ) for normal and ALI, respectively. There were no bias and acceptable limits of agreement (-38.16 to +38.16 ml) over both conditions (Figure 4b). The bias (limits of agreement) were 0.28 (-30.17 to +29.61) ml for normal condition and 0.62 (-51.53 to +52.78) ml for ALI. At the regional level, the correlation was lower but still significant over both conditions (Figure 5a). The coefficients of determination were 0.76 ( $P < 0.01$ ) and 0.54 ( $P <$

**Figure 2**



Global lung ventilation. **(a)** Relationship of global lung ventilation measured with electrical impedance tomography ( $V_{TEIT\ predicted}$ ) and positron emission tomography ( $V_{PET}$ ) in the first part of the experiment. The regression line was drawn over all experimental points pertaining to both normal (open circles) and acute lung injury (closed circles) conditions. **(b)** Relationship of the difference to the mean of global lung ventilation measured with electrical impedance tomography ( $V_{TEIT\ predicted}$ ) and positron emission tomography ( $V_{PET}$ ) in the first part of the experiment. Horizontal continuous line and horizontal broken lines are the mean and the upper (mean + 2 standard deviations) and lower (mean - 2 standard deviations) values of the difference, respectively.

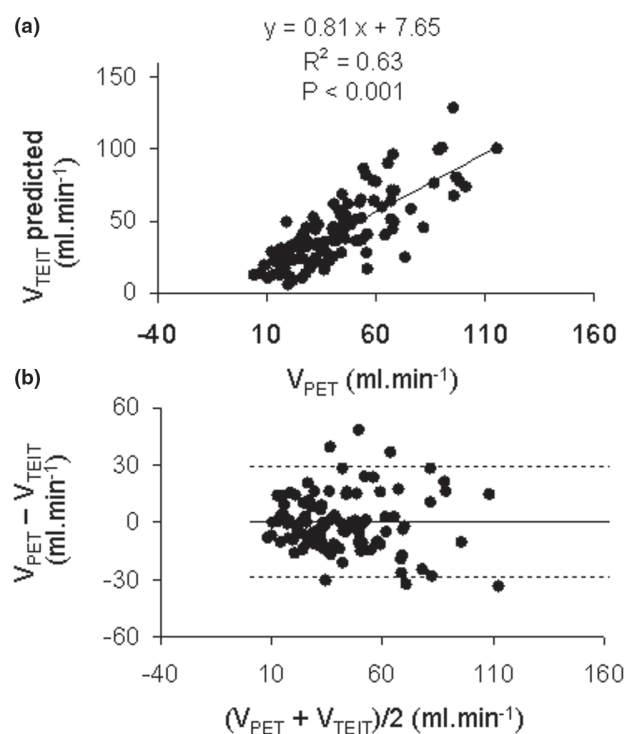
0.05) for normal and ALI, respectively. There was no bias and limits of agreement ranged from -31.96 to +31.48 ml over both conditions. The bias (limits of agreement) were 0.21 (-26.17 to +26.58) ml for normal condition and -2.54 (-41.88 to +36.80) ml for ALI. The results pertaining to  $\Delta VA_{atten}$  instead of  $VA_{atten}$  were similar (not shown).

Inspection of plots of residuals vs. predicted values disclosed that errors in measurements were uniformly distributed (Figure 6).

## Discussion

The present study showed that the measurement of lung ventilation and volume with EIT compared favourably with PET assessment. In contrast to previous validation studies using

**Figure 3**

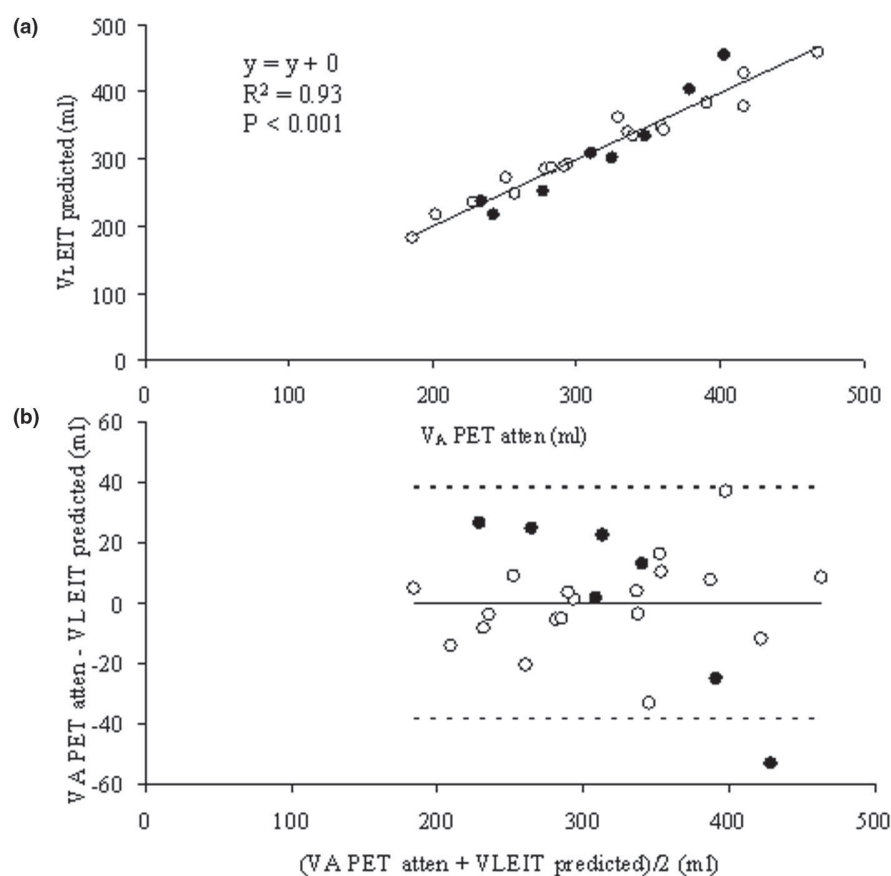


Regional Lung Ventilation. **(a)** Relationship of regional lung ventilation measured with electrical impedance tomography ( $V_{TEIT\ predicted}$ ) and positron emission tomography ( $V_{PET}$ ) in the first part of the experiment. The regression line was drawn over all experimental points pertaining to normal and acute lung injury conditions in each quadrant. **(b)** Relationship of the difference to the mean of regional lung ventilation measured with electrical impedance tomography ( $V_{TEIT\ predicted}$ ) and positron emission tomography ( $V_{PET}$ ) in the first part of the experiment. Horizontal continuous line and horizontal broken lines are the mean and the upper (mean + 2 standard deviations) and lower (mean - 2 standard deviations) values of the difference, respectively.

established lung imaging modalities, it must be stressed that in our present study the comparison between the two techniques was performed at the same time. Therefore, lung ventilation and volume were assessed with the same ventilatory history.

EIT could be an important tool in the future because it might allow the intensivist to monitor the regional lung ventilation and volume at the bedside in ICU patients and to manage ventilatory settings on this basis. Therefore, the validity of the measurements obtained with EIT is crucial. PET is a gold standard to quantify lung ventilation on a regional basis. Hinz and colleagues, in a porcine model of oleic acid-induced lung injury, compared SPECT and EIT [3] to measure lung ventilation. The linear relationship between regional ventilation measured with SPECT and EIT, both expressed in percentage of total ventilation, had a slope of 0.82, an intercept of 0.73, and  $R^2$  of 0.92. Although the slope of the relationship of regional ventilation with both techniques was identical in the two studies, the val-

Figure 4



Global lung volume. **(a)** Relationship of global lung volume measured with electrical impedance tomography ( $V_{LEIT\ predicted}$ ) and positron emission tomography ( $V_{A\ PET\ atten}$ ) in the second part of the experiment. The regression line was drawn over all experimental points pertaining to both normal (open circles) and acute lung injury (closed circles) conditions. **(b)** Relationship of the difference to the mean of global lung volume measured with electrical impedance tomography ( $V_{LEIT\ predicted}$ ) and positron emission tomography ( $V_{A\ PET\ atten}$ ) in the second part of the experiment. Horizontal continuous line and horizontal broken lines are the mean and the upper (mean + 2 standard deviations) and lower (mean - 2 standard deviations) values of the difference, respectively.

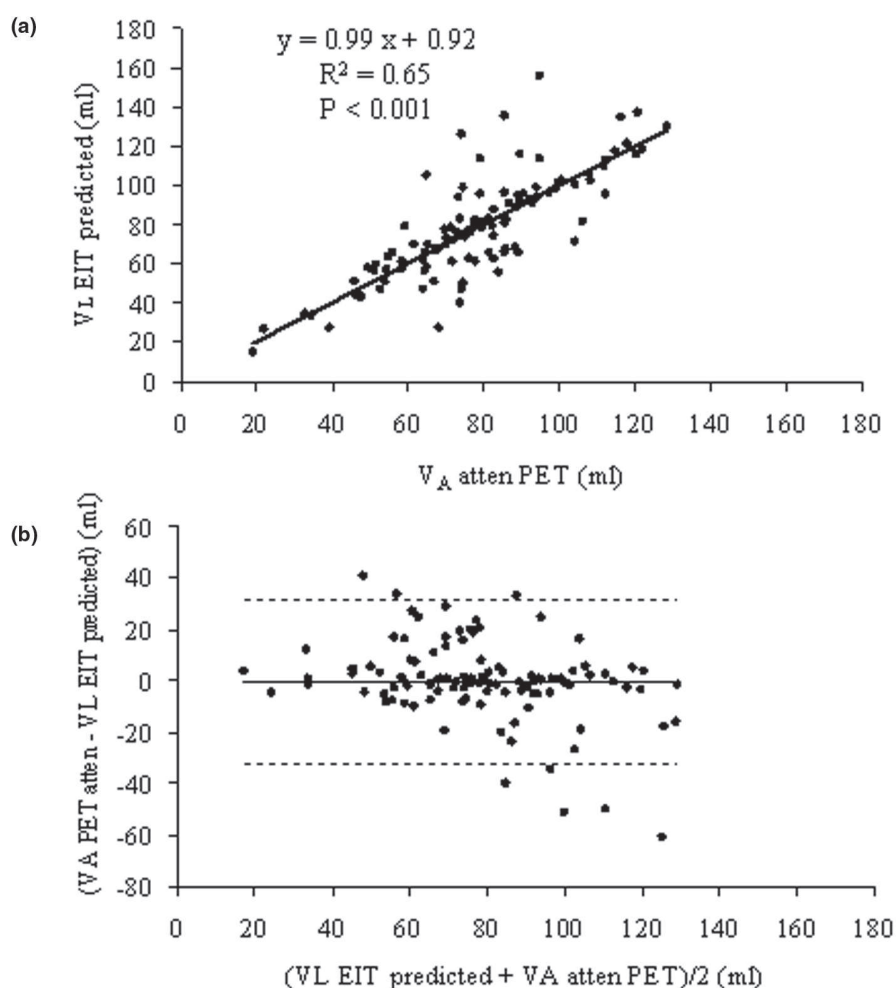
ues of  $R^2$  were lower in our study. Indeed, the regional points were scattered as shown on Figure 3a. In the study by Hinz and colleagues [3], the Bland Altman plots of the ventilation expressed in percentage clearly indicated a proportional bias with the slopes of the linear relationships drawn over the experimental points of the difference to the mean different from 0. This was not the case in our study, which was unbiased.

Apart from non-spatial coincidence in the ROIs drawn with each technique, which is a potential flaw in any such validation studies, two reasons for lower  $R^2$  in our study may be raised. First, the present study was performed on ZEEP, so ventilation heterogeneity across quadrants should be expected in connection with anesthesia-related atelectasis. On the other hand, PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O in the study by Hinz and colleagues [3] may have homogenized lung ventilation in the easily recruitable model of oleic acid-induced ALI. Ventilation heterogeneity is expected to increase errors related to spatial coincidence

between techniques and may have jeopardized the results in the present study. Second, unlike the study by Hinz and colleagues [3], we applied a wide range of  $V_T$ . This may have challenged EIT validity to assess lung ventilation, because lung water and blood redistribution induced by  $V_T$  change may affect the EIT signal.

Frerichs and colleagues compared the measurements of aerated lung volume with EIT and electron beam CT [11] and found significant correlations between the two methods. Significant correlations were also obtained between EIT and CT scan by Victorino and colleagues [2] in ARDS patients. More recently, Wrigge and colleagues simultaneously compared CT scan and EIT in pigs whose lungs were injured by acid aspiration or oleic acid plus abdominal hypertension [12] and found that both techniques were highly correlated ( $R^2 = 0.63$  to  $0.88$ ,  $P < 0.0001$ , bias <5%) in both injuries. The variability between methods was lower in direct than indirect ALI.

Figure 5



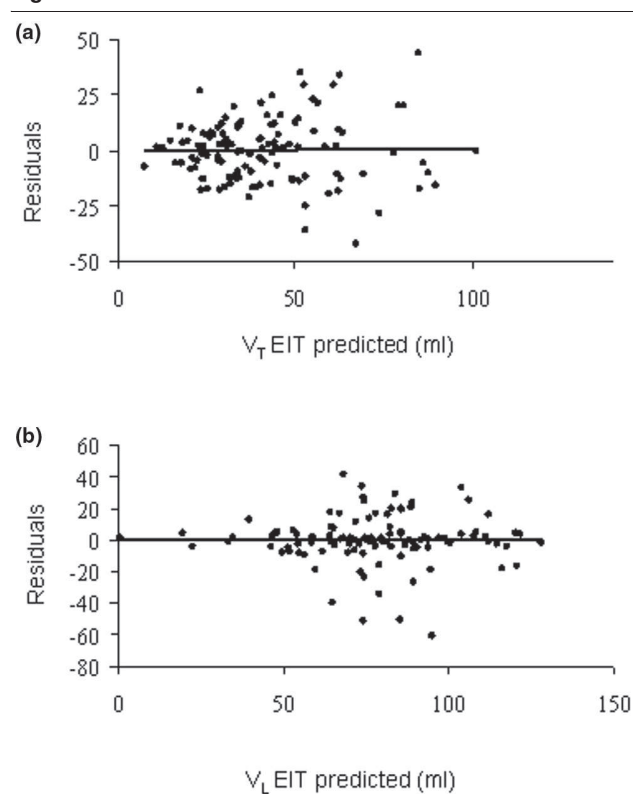
Regional lung volume. **(a)** Relationship of regional lung volume measured with electrical impedance tomography ( $V_{LEIT\ predicted}$ ) and positron emission tomography ( $V_{A\ atten}$ ) in the second part of the experiment. The regression line was drawn over all experimental points pertaining to normal and acute lung injury conditions in each quadrant. **(b)** Relationship of the difference to the mean of regional lung volume measured with electrical impedance tomography ( $V_{LEIT\ predicted}$ ) and positron emission tomography ( $V_{A\ atten}$ ) in the second part of the experiment. Horizontal continuous line and horizontal broken lines are the mean and the upper (mean + 2 standard deviations) and lower (mean - 2 standard deviations) values of the difference, respectively.

In the present study the values of lung ventilation and volume measured with EIT have been quantified and expressed as ml/min and ml, respectively, and not as arbitrary units. This attempt at quantification is a relevant approach because results can be compared between patients and are more meaningful in the clinical field.

Our study has limitations such as the small number of animals investigated. Moreover, the low spatial resolution of EIT renders a more detailed regional analysis difficult. This is a reason why we did not carry out a pixel-by-pixel analysis over ROIs drawn along a ventral-to-dorsal axis. This latter analysis is, however, being investigated further in our laboratory. Fur-

thermore, ventilation and lung volume measurements with PET have methodological limitations. Briefly, partial-volume averaging and spill-over effects affect radioactivity quantification with PET, mainly in the peripheral parts of the lungs. Furthermore, modelling  $^{13}N$  kinetics requires several assumptions that are simplification of such a complex physiologic processes such as alveolar ventilation [4]. Nevertheless, PET is an accurate and unbiased tool to quantify alveolar ventilation and lung volume [4]. Finally, the animals were not ventilated in such a way as to prevent VILI (Ventilator-Induced Lung Injury). However, this was not a disadvantage in the present design as it allowed us to compare the EIT and PET findings even with a non-optimized ventilation strategy.

**Figure 6**



Plots of the residuals to the predicted values. **(a)** Regional ventilation ( $V_{T\text{EIT}}$ ) and **(b)** volume ( $V_{L\text{EIT}}$ ).

One of the strengths of this study is that EIT was tested during conditions in which its validity was really challenged. As stated above, despite PEEP and  $V_T$  variation over a wide range of values, EIT measurements remained acceptably correlated with PET at the regional level. This favors the use of EIT in the clinical setting to test the effect of different PEEP levels or recruiting maneuvers. It should be noted that PEEP is not a recruitment maneuver *per se*, but an appropriate tool to keep the lung open after an adequate and individualized recruitment procedure.

### Clinical implications

EIT analysis could be refined and extended further by implementing pixel-by-pixel analysis and by better defining atelectasis, so the functional lung recruitment should be assessed. Indeed, the lung recruitability [13] measured with the CT scan are anatomic features. However, for the lung mass recruited to be a relevant issue it should correspond to an increase in ventilation in those areas which continue to receive blood flow and, hence, should contribute to reduce the functional shunt. It has recently been shown that anatomic shunt and functional shunt do not correlate in ARDS patients [14]. As lung perfusion could be assessed with EIT [15], this tool should be

well suited to deal with these key issues. Further studies would be welcome to address these questions.

### Conclusions

We found that regional lung ventilation and volume were accurately measured with EIT by using PET as the validation tool, over a wide range of PEEP and  $V_T$ .

#### Key messages

- In normal and injured pig lungs EIT accurately measures regional lung ventilation.
- This result is obtained from comparison with PET, which is the gold standard to quantify the regional lung ventilation.

### Competing interests

CardinalHealth provided a grant to support the study. These fundings were not used to finance the manuscript. The manuscript was financed by academic funds from the authors' laboratory. The authors declare no other competing interests.

### Authors' contributions

JCR participated in the design of the study and in all experiments, analyzed the PET data and drafted the paper. CP participated in all experiments and in the PET data analysis. AG participated in all experiments and in the PET data analysis. CT participated in all experiments and provided us with tracers administration. DL participated in all experiments and provided us with tracers administration. FL participated in all experiments and provided us with PET data acquisition. IF participated in the design of the study and in initial experiments, analyzed the EIT data and drafted the paper. CG participated in the design of the study and in all experiments, performed the data analysis, and drafted the paper.

### Authors' information

JCR is associate professor of critical care medicine and research director. CP was a research fellow during this experiment. AG was a research fellow during this experiment. CT is a technician in charge of the chemistry in the platform. DL is a pharmacist in charge of the chemistry in the platform. FL is an engineer in charge of the PET camera. IF is a professor of physiology and was a visiting professor at the time of this experiment. CG is a professor of critical care medicine and research director.

### Note

This work has been performed at the CERMEP Imagerie du vivant, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex, France.

### Acknowledgements

The authors would like to thank Tom Leenhoven for his continuous, enthusiastic, and smart support of this project.

## References

1. Frerichs I, Dargaville PA, Dudykevych T, Rimensberger PC: **Electrical impedance tomography: a method for monitoring regional lung aeration and tidal volume distribution?** *Intensive Care Med* 2003, **29(12)**:2312-2316.
2. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Tucci MR, Caramez MP, Tanaka H, Sipmann FS, Santos DC, Barbas CS, Carvalho CR, Amato MB: **Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography.** *Am J Respir Crit Care Med* 2004, **169(7)**:791-800.
3. Hinz J, Neumann P, Dudykevych T, Andersson LG, Wrigge H, Burcharidi H, Hedenstierna G: **Regional ventilation by electrical impedance tomography: a comparison with ventilation scintigraphy in pigs.** *Chest* 2003, **124(1)**:314-322.
4. Richard JC, Janier M, Lavenne F, Tourvieille C, Le Bars D, Costes N, Gimenez G, Guerin C: **Quantitative assessment of regional alveolar ventilation and gas volume using 13N-N2 washout and PET.** *J Nucl Med* 2005, **46(8)**:1375-1383.
5. Richard JC, Le Bars D, Costes N, Bregeon F, Tourvieille C, Lavenne F, Janier M, Gimenez G, Guerin C: **Alveolar recruitment assessed by positron emission tomography during experimental acute lung injury.** *Intensive Care Med* 2006, **32(11)**:1889-1894.
6. Rabbani KS, Hassan M, Kiber A: **3D object localization using EIT measurements at two levels.** *Physiol Meas* 1996, **17(3)**:189-199.
7. Barber DC: **Quantification in impedance imaging.** *Clin Phys Physiol Meas* 1990, **11(Suppl A)**:45-56.
8. Richard JC, Bregeon F, Costes N, Bars DL, Tourvieille C, Lavenne F, Janier M, Bourdin G, Gimenez G, Guerin C: **Effects of prone position and positive end-expiratory pressure on lung perfusion and ventilation.** *Crit Care Med* 2008, **36(8)**:2373-2380.
9. Meier T, Luepschen H, Karsten J, Leibecke T, Grossherr M, Gehring H, Leonhardt S: **Assessment of regional lung recruitment and derecruitment during a PEEP trial based on electrical impedance tomography.** *Intensive Care Med* 2008, **34(3)**:543-550.
10. Bland JM, Altman DG: **Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement.** *Lancet* 1986, **1**:307-310.
11. Frerichs I, Hinz J, Herrmann P, Weisser G, Hahn G, Dudykevych T, Quintel M, Hellige G: **Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT.** *J Appl Physiol* 2002, **93(2)**:660-666.
12. Wrigge H, Zinserling J, Muders T, Varelmann D, Gunther U, Groeben C von der, Magnusson A, Hedenstierna G, Putensen C: **Electrical impedance tomography compared with thoracic computed tomography during a slow inflation maneuver in experimental models of lung injury.** *Crit Care Med* 2008, **36(3)**:903-909.
13. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugedo G: **Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 2006, **354(17)**:1775-1786.
14. Cressoni M, Caironi P, Polli F, Carlesso E, Chiumello D, Cadringer P, Quintel M, Ranieri VM, Bugedo G, Gattinoni L: **Anatomical and functional intrapulmonary shunt in acute respiratory distress syndrome.** *Crit Care Med* 2008, **36**:669-675.
15. Frerichs I, Hinz J, Herrmann P, Weisser G, Hahn G, Quintel M, Hellige G: **Regional lung perfusion as determined by electrical impedance tomography in comparison with electron beam CT imaging.** *IEEE Trans Med Imaging* 2002, **21(6)**:646-652.

## Where the Future Goes: What do we Need to Know in the ARDS and how Lung Imaging Can Deal with this?

Jean-Christophe Richard<sup>\*,1,2</sup>, Céline Pouzot<sup>2,3</sup> and Claude Guerin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospices Civils de Lyon, Service de Réanimation Médicale et d'Assistance Respiratoire, Hôpital de la Croix Rousse; Université de Lyon, Université Lyon 1, Lyon, France

<sup>2</sup>CREATIS (CNRS UMR 5515 et INSERM Unité 630), Lyon, France

<sup>3</sup>Service de Soins Intensifs Animaux et Médecine d'Urgence, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, Marcy l'étoile, France

**Abstract:** Acute respiratory distress syndrome (ARDS) remains a clinical challenge for intensivists, despite extensive experimental and clinical research over the past thirty years. Meanwhile, lung imaging techniques have emerged as invaluable non-invasive tools and have considerably modified and improved management of many lung pathologies. The purpose of this review is to list major unanswered questions in ARDS and to speculate on how lung imaging may provide answers in the near future.

**Keywords:** ARDS, positron emission tomography, electrical impedance tomography, computed tomography, SPECT.

### INTRODUCTION

Since its first description in 1967 by Ashbaugh [1], the acute respiratory distress syndrome (ARDS) remains a clinical challenge for physicians. Mortality of this syndrome remains unacceptably high around 40%, and is stable over time despite extensive experimental and clinical research [2]. A lot of questions remain unsolved, whether related to physiopathology, prognosis or appropriate treatment of this syndrome. The reasons for which ARDS remains a particularly difficult disease for both researchers and clinicians are numerous. First, physiopathology of lung injury is incredibly complex, and further complexified by the wide spectrum of clinical conditions leading to this syndrome [3]. Second, lung lesions are evolving over time, in several often overlapping stages, with different clinical, histopathological, and radiographic manifestations [3]. Third, there is an extreme spatial heterogeneity of lung lesions during ARDS, making both global and regional physiologic measurements unrepresentative of the complexity of lung injury. Finally, the physiopathology of ARDS is intrinsically related to mechanical ventilation, which may interfere with the evolution of the syndrome. Lung imaging techniques are attractive to study ARDS because of their non-invasiveness allowing repetitive studies over time, their ability to provide both regional and global measurements, and their potential to give both morphologic and functional information on lung status. The purpose of this review is to list major unanswered questions in ARDS and to speculate on how lung imaging might provide answers.

### IS MY PATIENT REALLY SUFFERING FROM ARDS?

Improving diagnosis of ARDS is of paramount importance, in order to better select appropriate therapy for patients (i.e. decreasing tidal volume, increasing positive end-expiratory pressure (PEEP),...). To date, several studies have shown that sensitivity and specificity of the current definition of ARDS [4] approximate 80% [5]. A new definition has been proposed, based on the Delphi technique, but mildly increased specificity, at the price of a significant decrease in sensitivity [6]. One of the reasons for the poor performance of ARDS current definition may be that neither pulmonary vascular permeability nor lung inflammation, two landmark features of ARDS, are part of ARDS criteria. Another problem is that, to date, the only gold standard for ARDS diagnosis is based on the pathological finding of diffuse alveolar damage, whose relevance as gold standard may be questionable since this pattern may be observed in several other diseases (such as drug toxicity, fibrosis, collagen vascular disease...) [7], and requires open lung biopsy, an invasive procedure which cannot be done in any unselected ARDS patient. Furthermore, bedside chest radiography, one of the 4 diagnosis criteria of current ARDS definition, has been shown poorly reliable in ARDS, with a diagnosis accuracy of 70%, as compared to computed tomography (CT) [8]. Finally, a bio-marker specific for ARDS would be the ultimate goal for reliable diagnosis of this syndrome, but extensive search has been to date unsuccessful, probably because of the great variety of etiologies leading to acute lung injury. There is thus an urgent need for new non-invasive diagnostic tools for ARDS, and lung imaging is a credible candidate for this purpose in the near future. High resolution morphological imaging such as lung CT may be used as a screening tool for ARDS diagnosis, particularly if bedside devices become widely available [9]. However, while CT may already give

\*Address correspondence to this author at the Service de Réanimation Médicale et d'Assistance Respiratoire, 103 Grande Rue de la Croix Rousse, 69004 Lyon, France; Tel: (+33) 4 72 07 17 62; Fax: (+33) 4 72 07 17 74; E-mail: claude.guerin@chu-lyon.fr



functional information on vascular permeability [10], at the price of increased radiation exposure related to dynamic acquisition, the probability is scarce that this technique will ever allow measurement of lung inflammation in the future. Nuclear Medicine techniques might be the best tool for ARDS diagnosis, but a combination of tracers should be required. Indeed, increased permeability is not a specific feature of ARDS and has been described in hydrostatic pulmonary edema, in relation with increased convective protein transport across the pulmonary endothelium [11]. It is then likely that combined measurements of lung vascular permeability, inflammation and morphological information are required. In this connection, wide diffusion of single photon emission computed tomography (SPECT)/CT device would help the development of this new tool, since simultaneous dual isotope imaging is a unique feature of SPECT. Improving ARDS diagnosis with imaging may help to homogenize population of patients included in future clinical trials and increase the ability to detect significant differences between treatments. This technique may also help to differentiate ARDS from other conditions, since a great variety of diseases may fulfill the criteria of current ARDS definition [12-14].

#### **WILL MY PATIENT AT-RISK, WHO IS AT RISK FOR ARDS, SUBSEQUENTLY DECLARE ARDS?**

There is a wide variety of clinical disorders associated with subsequent development of ARDS, but only a small proportion of at risk-patients will ultimately develop this syndrome [3]. Early identification of these patients may be of paramount importance should new therapies be developed to prevent this disorder. In this connection, starting lung protective mechanical ventilation strategies before ARDS onset is one option among others. Because of its non-invasiveness, lung imaging is an attractive tool in this setting. It should be stressed that patient transport to imaging facility is certainly safer before ARDS onset than once ARDS is fully established. PET imaging is already being proposed for that purpose, since [ $^{18}\text{F}$ ]-fluorodeoxyglucose ([ $^{18}\text{F}$ ]-FDG) uptake has been shown to increase significantly in patients with pulmonary contusion who subsequently develop ARDS, contrary to patients with favorable evolution [15]. This preliminary study needs to be confirmed, but favors future works in this direction. Nuclear Medicine imaging techniques are clearly the most likely candidates for this purpose, since functional changes precede morphological changes and may even be the earliest marker for the evolution towards ARDS.

#### **HOW CAN I ASSESS THE SEVERITY OF MY ARDS PATIENT AT ADMISSION?**

Risk stratification in ARDS is crucial in order to design randomized controlled trials with homogeneous response to the tested intervention. Results of recent clinical trials suggest that response to ARDS therapies may indeed depend on the severity of underlying lung injury [16, 17]. For example, post-hoc analysis of the Express trial [16] has shown that high PEEP was associated with a decreased mortality in the most hypoxemic patients, and with an increased mortality in those patients with acute lung injury (a mild form of lung injury sharing identical criteria with ARDS except for  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio below 300 mmHg instead of 200 mmHg in ARDS [4]). However,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio

alone is an unreliable parameter for risk stratification [18], mainly since it can be manipulated by modifying PEEP or  $\text{FiO}_2$  among other variables [19]. Identification of patients with a high-risk of death may be performed by using standardized ventilatory settings during the first 24 hours after ARDS onset [19], but delayed inclusion may jeopardize the tested treatment and impede development of aggressive early therapies that have been shown beneficial in sepsis [20]. Lung imaging has already been shown efficient for risk stratification. Indeed, Gattinoni's group has shown that the percentage of potentially recruitable lung assessed with CT (defined as the proportion of lung tissue in which aeration was restored at airway pressures between 5 and 45 cm of water) was an independent risk factor for death in ARDS [21]. In this study, mortality increased from 15% to 41% between the quartile of patients with the fewer amount and the quartile with the greatest amount of potentially recruitable lung tissue. However, translation of this technique in the clinical setting is hardly conceivable, considering the requirement of time and resource consuming quantitative image analysis, and requirement for patient transport to imaging facility that would leave the most severe patients beyond the scope of this method. Electrical impedance tomography (EIT) is an attractive alternative to CT to assess lung recruitability [22]. It may be performed at the bedside, and is a strong candidate to help risk stratification in ARDS patients, based on the methodology developed by Gattinoni [21]. Lung ultrasonography is another technique with potential to assess non-invasively lung recruitment at the bedside [23], but its ability to give quantitative and not only semi-quantitative results remains to be proven. Finally, assessing lung permeability with portable  $\gamma$ -camera scintigraphy as a surrogate for severity of lung injury may be another way for risk stratification in ARDS, but preliminary results were disappointing [11].

#### **IS MY ARDS PATIENT VENTILATED WITH SAFE SETTINGS?**

Since high tidal volumes have been shown to increase ARDS mortality in a large randomized controlled trial [24], avoiding ventilator-induced lung injury (VILI) is one of the main concerns when ventilating ARDS patients. Despite initial controversies, setting the ventilator with a low tidal volume of 6 ml/kg of predicted body weight and targeting a plateau pressure of the respiratory system below 30 cmH<sub>2</sub>O has become a standard of care in ARDS treatment. However, approximately 30% of ARDS patients ventilated with these ventilatory settings still exhibit lung hyperinflation and excessive lung inflammation [25], favoring further reduction in tidal volume to avoid volotrauma (VILI secondary to excessive lung strain). Repetitive recruitment-derecruitment is another mechanism suspected to be involved in VILI [26], and may be prevented by optimizing PEEP level. However, setting the right PEEP remains a matter of intense debate, and disappointing results came from recent large randomized controlled trials comparing two PEEP levels irrespective of patient lung characteristics [16, 27, 28].

Tailoring tidal volume to effective aerated volume in ARDS (so called "baby lung") to avoid lung hyperinflation and PEEP level to avoid repetitive lung recruitment-derecruitment may be a solution, since lung aeration and respiratory mechanics are highly heterogeneous between ARDS patients. Computed tomography is a reliable tool to

assess both lung tidal hyperinflation and repetitive recruitment-derecruitment in clinical research studies, but requires patient transport, radiation exposure, and would require repetitive measurements over time [25] after each ventilatory adjustment. EIT may be an attractive alternative approach, with potential for repetitive measurements at the bedside, using mathematical modeling of regional impedance vs time curves [29]. However clinical validation of this methodology remains to be performed since several technical limitations may impair relevance of such measurements (low spatial resolution, acquisition limited to a small part of the lung, intensity of impedance signal not limited to lung aeration, among others). Nevertheless, with EIT or another emerging new technique available at the bedside, imaging-assisted mechanical ventilation may well become a major advance in mechanical ventilation in the near future.

### WHAT IS THE PHYSIOPATHOLOGY OF GAS EXCHANGE IN MY ARDS PATIENT?

Most of ARDS ventilatory treatments (PEEP, recruitment maneuvers, prone position,...) have not only an effect on lung ventilation and aeration, but also on lung perfusion [30-32]. Some pharmacological agents frequently used in ARDS (nitric oxide [33], almitrine [34], recombinant human activated C protein [35], among others) also act on the lung perfusion and may interact negatively with treatments that act on the lung ventilation. Therefore, evaluation of ventilation-perfusion relationships is of paramount importance, when evaluating response to such therapies. For example, Musch *et al.* have shown using PET, that adverse response to recruitment maneuver may be explained by redistribution of pulmonary blood flow toward less-aerated dependent regions increasing shunt and altering gas exchange [36]. PET imaging is certainly the gold standard to study ventilation-perfusion relationships, but will probably be confined as a research tool considering the complexity and cost of such measurements. CT has an established potential to assess both lung perfusion (using contrast agent and modeling of their kinetics in the lung [37, 38]), and ventilation using inhaled Xenon and mathematical modeling of gas washout from the lung [39]. However, dynamic acquisition is required for mathematical modeling and hence increase radiation exposure. Furthermore, inhalation of hypoxic gas and transport requirement to imaging facility preclude application of this method in the most severe patients. Magnetic resonance imaging has also a confirmed potential for assessing both ventilation and perfusion [40-42]. However, technique complexity, restricted access and transport requirement are major limitations in ARDS. Finally, EIT may again find a place in the clinical setting for that purpose, since variations of thoracic impedance are related to both lung aeration (and hence ventilation) and blood volume (and hence, lung regional stroke volume) [43, 44], but this technique is still in its early stage of development.

### WHICH STRATEGY SHOULD I ADOPT IN PATIENTS WITH PERSISTENT ARDS?

ARDS patients who fail to improve respiratory function by day seven are deemed to present persistent or unresolving ARDS, characterized by persistent elevation in circulating and pulmonary levels of inflammatory cytokines and

chemokines, elevated markers of alveolo-capillary membrane permeability and lung fibroproliferation. Mortality of this syndrome was considered in excess of 80%, based on studies performed in the 1980s [45-47], but may be lower (30-50%) on the basis of more recent studies [14, 48]. Randomized controlled trials using steroids to counteract pulmonary fibroproliferation gave conflicting results [48, 49], and, to date, there is no established treatment of persistent ARDS. One of the reasons explaining these disappointing results is that physiopathology of this syndrome is highly heterogeneous. Systematic open lung biopsies have indeed found evidence for fibroproliferation in less than 50% of patients, infection in approximately 60% of patients, and miscellaneous diagnosis erroneously taken for ARDS in more than 10% of patients [14]. New developments in lung imaging could help selecting patients for inclusion in clinical trials focusing on treating fibroproliferation, help for differential diagnosis of ARDS, or possibly help selecting lung region to improve lung biopsy yield. Computed tomography may help the diagnosis of established fibrosis [50], but is usually useless at the early phases of fibroproliferation. Isotopic functional imaging may be of interest in this setting, should specific tracers for fibroproliferation and infection were to be developed. To date, collagen synthesis and extracellular matrix degradation may be tracked by PET using <sup>18</sup>F-labeled proline analogs [51], and <sup>18</sup>F-labelled metalloproteinase inhibitors [52, 53], respectively. SPECT imaging may also be of interest, by targeting somatostatin receptor subtype 2 expressed on activated fibroblast with <sup>111</sup>In-octreotide, a synthetic somatostatin analog with strong affinity for this receptor [54]. However, none of the preceding tracers have been tested in persistent ARDS.

### CONCLUSION

Many unanswered questions in ARDS might be solved by lung imaging. EIT may be the technique of choice for risk stratification in ARDS, and to help managing ventilatory settings at the bedside, unless low spatial resolution and limited field of view restricted to a small part of the lung impair relevance of regional lung measurements obtained with this technique. Nuclear medicine techniques should help to identify at-risk patient before ARDS onset, to define subgroups of ARDS patients sharing similar physiopathology, to exclude other diagnosis than ARDS, and to early identify lung fibroproliferation. However, translation of these techniques to patient care may be hindered by requirement of patient transport to imaging facilities. Developing new imaging devices with availability at the bedside would thus be of paramount importance to improve management of ARDS patients in the future.

### REFERENCES

- [1] Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-23.
- [2] Phua J, Badia JR, Adhikari NK, *et al.* Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 220-7.
- [3] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-49.
- [4] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, *et al.* Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med* 1994; 20: 225-32.

- [5] Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Frutos-Vivar F, *et al.* Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* 2004; 141: 440-5.
- [6] Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 2005; 33: 2228-34.
- [7] American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- [8] Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby JJ. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2004; 100: 9-15.
- [9] McCunn M, Mirvis S, Reynolds N, Cottingham C. Physician utilization of a portable computed tomography scanner in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 3808-13.
- [10] Schueller-Weidekamm C, Wassermann E, Redl H, *et al.* Dynamic CT measurement of pulmonary enhancement in piglets with experimental acute respiratory distress syndrome. *Radiology* 2006; 239: 398-405.
- [11] Schuster DP, Stark T, Stephenson J, Royal H. Detecting lung injury in patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1246-53.
- [12] Patel SR, Karpaliotis D, Ayas NT, *et al.* The role of open-lung biopsy in ARDS. *Chest* 2004; 125: 197-202.
- [13] Schwarz MI, Albert RK. "Imitators" of the ARDS: implications for diagnosis and treatment. *Chest* 2004; 125: 1530-5.
- [14] Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, *et al.* A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 755-62.
- [15] Rodrigues RS, Miller PR, Bozza FA, *et al.* FDG-PET in patients at risk for acute respiratory distress syndrome: a preliminary report. *Intensive Care Med* 2008; 34: 2273-8.
- [16] Mercat A, Richard JC, Vieille B, *et al.* Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 646-55.
- [17] Taccone P, Pesenti A, Latini R, *et al.* Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 1977-84.
- [18] Rubenfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest* 2007; 131: 554-62.
- [19] Villar J, Perez-Mendez L, Lopez J, *et al.* An early PEEP/FIO<sub>2</sub> trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 795-804.
- [20] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
- [21] Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, *et al.* Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1775-86.
- [22] Meier T, Luepschen H, Karsten J, *et al.* Assessment of regional lung recruitment and derecruitment during a PEEP trial based on electrical impedance tomography. *Intensive Care Med* 2007.
- [23] Gardelli G, Feletti F, Gamberini E, Bonarelli S, Nanni A, Mughetti M. Using sonography to assess lung recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Emerg Radiol* 2009; 16: 219-21.
- [24] Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8.
- [25] Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, *et al.* Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 160-6.
- [26] Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1327-34.
- [27] Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, *et al.* Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 327-36.
- [28] Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, *et al.* Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 637-45.
- [29] Grant CA, Fraser JF, Dunster KR, Schibler A. The assessment of regional lung mechanics with electrical impedance tomography: a pilot study during recruitment manoeuvres. *Intensive Care Med* 2009; 35: 166-70.
- [30] Schuster DP, Haller J. Effects of body position on regional pulmonary blood flow during acute pulmonary edema in dogs: a positron emission tomography study. *J Crit Care* 1991; 6: 19-28.
- [31] Schuster DP, Howard DK. The effect of positive end-expiratory pressure on regional pulmonary perfusion during acute lung injury. *J Crit Care* 1994; 9: 100-10.
- [32] Richard JC, Bregeon F, Costes N, *et al.* Effects of prone position and positive end-expiratory pressure on lung perfusion and ventilation. *Crit Care Med* 2008; 36: 2373-80.
- [33] Gust R, McCarthy TJ, Kozlowski J, Stephenson AH, Schuster DP. Response to inhaled nitric oxide in acute lung injury depends on distribution of pulmonary blood flow prior to its administration. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 563-70.
- [34] Richard JC, Janier M, Lavenne F, *et al.* Effect of position, nitric oxide, and almitrine on lung perfusion in a porcine model of acute lung injury. *J Appl Physiol* 2002; 93: 2181-91.
- [35] Richard JC, Bregeon F, Leray V, *et al.* Effect of activated protein C on pulmonary blood flow and cytokine production in experimental acute lung injury. *Intensive Care Med* 2007; 33: 2199-206.
- [36] Musch G, Harris RS, Vidal Melo MF, *et al.* Mechanism by which a sustained inflation can worsen oxygenation in acute lung injury. *Anesthesiology* 2004; 100: 323-30.
- [37] Chon D, Beck KC, Larsen RL, Shikata H, Hoffman EA. Regional pulmonary blood flow in dogs by 4D-X-ray CT. *J Appl Physiol* 2006; 101: 1451-65.
- [38] Wu X, Latson LA, Wang T, Driscoll DJ, Ensing GJ, Ritman EL. Regional pulmonary perfusion estimated by high-speed volume scanning CT. *Am J Physiol Imaging* 1988; 3: 73-80.
- [39] Simon BA. Non-invasive imaging of regional lung function using x-ray computed tomography. *J Clin Monit Comput* 2000; 16: 433-42.
- [40] Edelman RR, Hatabu H, Tadamura E, Li W, Prasad PV. Non invasive assessment of regional ventilation in the human lung using oxygen-enhanced magnetic resonance imaging. *Nat Med* 1996; 2: 1236-9.
- [41] Hatabu H, Tadamura E, Levin DL, *et al.* Quantitative assessment of pulmonary perfusion with dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med* 1999; 42: 1033-8.
- [42] Rizi RR, Baumgardner JE, Ishii M, *et al.* Determination of regional VA/Q by hyperpolarized 3He MRI. *Magn Reson Med* 2004; 52: 65-72.
- [43] Fagerberg A, Stenqvist O, Aneman A. Electrical impedance tomography applied to assess matching of pulmonary ventilation and perfusion in a porcine experimental model. *Crit Care* 2009; 13: R34.
- [44] Frerichs I, Pullett S, Elke G, *et al.* Assessment of changes in distribution of lung perfusion by electrical impedance tomography. *Respiration* 2009; 77: 282-91.
- [45] Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, *et al.* High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317: 1565-70.
- [46] Bone RC, Maunder R, Slotman G, *et al.* An early test of survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. The PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> ratio and its differential response to conventional therapy. Prostaglandin E1 Study Group. *Chest* 1989; 96: 849-51.
- [47] Meduri GU. Host defense response and outcome in ARDS. *Chest* 1997; 112: 1154-8.
- [48] Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, *et al.* Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1671-84.
- [49] Meduri GU, Headley AS, Golden E, *et al.* Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 159-65.
- [50] Howling SJ, Evans TW, Hansell DM. The significance of bronchial dilatation on CT in patients with adult respiratory distress syndrome. *Clin Radiol* 1998; 53: 105-9.

- [51] Wallace WE, Gupta NC, Hubbs AF, *et al.* Cis-4-<sup>18</sup>F]fluoro-L-proline PET imaging of pulmonary fibrosis in a rabbit model. *J Nucl Med* 2002; 43: 413-20.
- [52] Breyholz HJ, Wagner S, Levkau B, Schober O, Schafers M, Kopka K. A <sup>18</sup>F-radiolabeled analogue of CGS 27023A as a potential agent for assessment of matrix-metalloproteinase activity *in vivo*. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 51: 24-32.
- [53] Wagner S, Breyholz HJ, Holtke C, *et al.* A new <sup>18</sup>F-labelled derivative of the MMP inhibitor CGS 27023A for PET: radiosynthesis and initial small-animal PET studies. *Appl Radiat Isot* 2009; 67: 606-10.
- [54] Lebtahi R, Moreau S, Marchand-Adam S, *et al.* Increased uptake of <sup>111</sup>In-octreotide in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Nucl Med* 2006; 47: 1281-7.

---

Received: December 9, 2009

Revised: January 12, 2010

Accepted: January 12, 2010

© Richard *et al.*; Licensee *Bentham Open*.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

## RÉSUMÉ en français

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est caractérisé par des lésions alvéolaires diffuses qui résultent d'une lésion de la membrane alvéolo-capillaire entraînant entre autres une réaction inflammatoire intense et une perte massive et hétérogène du volume pulmonaire aéré. La tomographie par émission de positons (TEP) et la tomographie par impédance électrique (TIE) sont deux techniques d'imagerie fonctionnelle permettant l'étude non invasive, quantitative et régionale du poumon.

Ce travail présente le résultat d'études expérimentales conduites dans le SDRA. Tout d'abord, nous avons comparé positivement la TIE à la TEP pour la mesure de la ventilation pulmonaire et du volume aéré. Nous avons ensuite décrit et validé une technique robuste d'obtention du volume aéré et de la ventilation spécifique en TEP sans prélèvement invasif. Enfin, nous avons étudié en TEP l'influence de la pression expiratoire positive (PEP) et du décubitus ventral (DV) sur la répartition de la ventilation, de la perfusion et de l'inflammation pulmonaires. Les poumons agressés par l'acide chlorhydrique inhalé ont une inflammation significativement plus élevée que le groupe contrôle. Aucune différence significative d'inflammation n'a été trouvée entre les groupes expérimentaux malgré des modifications importantes de la répartition de la ventilation et de la perfusion régionales lors de la mise en DV. Ces études donc ont permis le développement d'un modèle porcin stable d'agression pulmonaire aiguë et la validation de techniques d'imagerie permettant l'étude non invasive de paramètres physiologiques importants pouvant aider au réglage de la ventilation mécanique au cours du SDRA.

## TITRE en anglais

Functional imaging of pulmonary ventilation and inflammation in an experimental model of lung injury.

## RÉSUMÉ en anglais :

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is characterized by diffuse alveolar damage and resulting from an increased permeability of the alveolar-capillary membrane. Of notice, there is an intense lung inflammation. Positron emission tomography (PET) and electrical impedance tomography (EIT) allow noninvasive assessment of pulmonary ventilation, perfusion and inflammation. We use these techniques to decipher the impairments of ventilation and inflammation throughout the lungs in an experimental model of acute lung injury by hydrochloric acid inhalation in pigs. In a first study, we compared EIT to PET in quantifying pulmonary aerated volume and ventilation, using PET as a gold standard. We found that lung ventilation and volume were accurately measured with EIT over a wide range of lung volume and minute ventilation. We have then described and validated a new model to obtain lung aerated volume and ventilation with PET, without the requirement of gas sampling in the respiratory circuit. Finally, we conducted a controlled study with PET to evaluate the effects of positive end-expiratory pressure and body position on regional lung inflammation, ventilation and perfusion. Inflammation was significantly higher in injured groups than in control. However, there was no significant change in inflammation across ALI groups despite significant difference between ventilation and perfusion repartition. We have developed in this work a stable experimental model of acute lung injury and validated noninvasive imaging tools allowing studying of important physiologic parameters that could help setting up mechanical ventilation.

**MOTS-CLÉS : SDRA, TEP, TIE, INFLAMMATION PULMONAIRE, VENTILATION PULMONAIRE, DECUBITUS VENTRAL**

**INTITULÉ ET ADRESSE DU LABORATOIRE : Laboratoire CREATIS – LRMN INSERM 630 CNRS 5220, 7 avenue J Capelle, bat. Blaise Pascal, 69621 Villeurbanne cedex**