

UNIVERSITE PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE : STITS

Imagerie par Résonance Magnétique Médicale et Multi-Modalités

DISCIPLINE PHYSIQUE

THÈSE DE DOCTORAT

soutenue le 27 février 2013

par

Roberta Santarelli

Élastographie des poumons par résonance
magnétique de l'hélium-3 hyperpolarisé

Table des matières

Table des matières.....	3
Chapitre 1. Sonder les poumons	6
Chapitre 2. Validité de l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 hyperpolarisé 9	
2.1. Introduction	9
2.2. Première hypothèse de l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 : confinement du gaz dans les poumons	10
2.2.1. Introduction	10
2.2.2. Matériels et méthodes	10
2.2.2.1. Élastographie par résonance magnétique de l'hydrogène	11
2.2.2.2. Élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 hyperpolarisé	11
2.2.3. Résultats	12
2.2.4. Discussion	16
2.3. Deuxième hypothèse de l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 hyperpolarisé : indépendance à la composition du gaz.....	16
2.3.1. Introduction	16
2.3.2. Matériels et méthodes	17
2.3.3. Résultats et Discussion.....	18
2.4. Conclusion.....	19
Chapitre 3. Sensibilité et quantification de l'elastographie par résonance magnétique.....	21
3.1. Introduction	21
3.2. Sensibilité de l'élastographie par résonance magnétique à l'inflation des poumons.....	22
3.2.1. Introduction	22
3.2.2. Matériels et méthodes	22
3.2.3. Résultats	23
3.2.4. Discussion	24

3.3.	Sensibilité de l'élastographie par résonance magnétique à la gravité	25
3.3.1.	Introduction	25
3.3.2.	Matériels et méthodes	25
3.3.3.	Résultats	26
3.3.4.	Discussion	28
3.4.	Conclusion.....	28
Chapitre 4.	Elastographie du poumon <i>in vivo</i> par résonance magnétique de l'hélium-3.....	29
4.1.	Introduction	29
4.2.	Matériels et méthodes.....	29
4.2.1.	Élastographie <i>in vivo</i> du poumon de rat par résonance magnétique de l'hélium-3 hyperpolarisé	29
4.2.2.	Elastographie <i>in vivo</i> du poumon humain par résonance magnétique de l'hélium-3 hyperpolarisé	30
4.3.	Résultats	31
4.4.	Discussion	32
4.5.	Conclusion	32
	Conclusions et perspectives	33

Chapitre 1. Sonder les poumons

Selon l'American Lung Association, dans les dernières années, les maladies pulmonaires sont devenues la troisième cause mondiale de décès après les maladies cardiovasculaires et le cancer. Et il est prévu que la position augmente dans ce classement au cours des dix prochaines années. Les maladies pulmonaires telles que la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et la fibrose interstitielle affectent des millions de personnes dans le monde, tuant des milliers d'entre eux chaque année tandis que de nouveaux cas sont signalés.

Il n'existe pas aujourd'hui de diagnostics précoces de ces maladies pulmonaires. La tomodensitométrie par rayon X et une biopsie pulmonaire peuvent certes apporter confirmation de la maladie. Mais il n'est pas encore possible de prédire la progression de celle-ci, de déterminer la durée optimale de la thérapie ou d'explorer l'administration d'autres agents moins toxiques que ceux utilisés actuellement. Les causes et les mécanismes-mêmes de ces maladies, les facteurs génétiques associés ne sont enfin pas encore déterminés. L'enjeu sociétal et médical est de taille.

Les modules viscoélastiques des tissus pulmonaires jouent un rôle clé dans la fonction-même de l'organe. Ceux sont des biomarqueurs pulmonaires très sensibles puisqu'ils dépendent de la structure des tissus, des conditions biologiques, et qu'ils sont considérablement altérés par la plupart des maladies pulmonaires comme le cancer, l'emphysème, l'asthme ou la fibrose interstitielle. Toutefois, l'auscultation et l'exploration tactile couramment utilisées sur d'autres organes ne peuvent pas localement les sonder *in vivo*.

Depuis quelques années, différentes approches para-cliniques ou non-invasives peuvent être empruntées pour déterminer les propriétés mécaniques des tissus humains *in vivo*. Typiquement, des contraintes en compression ou en cisaillement, statiques ou dynamiques, sont appliquées à la surface du tissu et le champ de déformation résultant est mesuré par ultrasons ou par imagerie par résonance magnétique. Les performances de l'élastographie par résonance magnétique sont impressionnantes. En dépit de résolutions spatiales de l'ordre du millimètre et des basses fréquences de l'excitation mécanique, des déplacements inférieurs au micromètre ont pu être mesurés par contraste de phase dans le foie, le sein, le cœur et le cerveau. Cependant cette approche en imagerie par résonance magnétique de l'hydrogène bute *in vivo* dans les voies aériennes sur la faible densité de l'organe et les grandes

différences de susceptibilité à l'interface entre le gaz et le tissu et corrélativement les trop faibles durées de vie des signaux.

Pour remédier à cette absence de signal qui marque l'imagerie des poumons par résonance magnétique de l'hydrogène, depuis 1996, l'hélium-3 hyperpolarisé inhalé par le sujet est utilisé comme traceur dans les voies aériennes. Cette technique fournit des images en trois dimensions de la ventilation des poumons avec une résolution de l'ordre du millimètre, des images dynamiques de la fonction respiratoire, ou encore des images paramétriques sur les temps de décroissance du signal ou la diffusion du gaz. Elle permet ainsi de sonder la structure ou la fonction du poumon. Cependant ces différentes approches ne s'avèrent pas aujourd'hui suffisamment sensibles pour clairement discriminer les différents états d'avancement de l'emphysème pour lesquels une destruction progressive des parois alvéolaires conduit à des structures plus grandes dans lesquelles la diffusion doit être plus rapide. Elles ne renseignent pas non plus sur l'état mécanique du tissu pulmonaire.

Le développement d'une nouvelle modalité est nécessaire pour permettre de détecter, quantifier et classifier les maladies qui modifient les propriétés viscoélastiques du parenchyme pulmonaire comme l'emphysème, la fibrose interstitielle ou idiopathique, la sarcoïdose ou le cancer. Cette modalité, l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 hyperpolarisé, bénéficiera de l'innocuité et de la sensibilité au mouvement de la technique ainsi que du fort signal de l'hélium-3 hyperpolarisé. Cette technique permet de détecter le mouvement des tissus de l'organisme humain et de suivre ainsi leur réponse à une contrainte mécanique afin de révéler leurs propriétés viscoélastiques. Celles-ci dépendent de la structure des tissus, de leurs conditions biologiques et des éventuelles affections qui les touchent.

Tout d'abord, la technique a été implémentée et validée sur des poumons préservés de cochon. D'une part, les hypothèses de confinement du gaz et de l'indépendance à la composition du gaz qui sous-tendent l'élastographie IRM quantitative de l'hélium-3 ont été confirmées. D'autre part, la sensibilité de la technique a été éprouvée par rapport à l'inflation des poumons et à leur dépendance à la gravité.

Puis, un mode d'excitation original par ondes de pression guidées a été développé et les protocoles d'acquisition IRM ont été optimisés pour réaliser l'élastographie IRM de l'hélium-3 *in vivo*. Les premières mesures de champs de déplacement ont pu ainsi être réalisées *in vivo* à la fois dans des poumons de rat et d'humain. Les modules d'élasticité de cisaillement

obtenus s'accordent avec les valeurs de rigidité obtenues par ailleurs *ex vivo* avec les techniques de référence en rhéologie.

Ce travail ouvre une voie unique d'exploration *in vivo* de la physiopathologie pulmonaire.

Chapitre 2. Validité de l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 hyperpolarisé

2.1. Introduction

L'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 repose sur l'hypothèse principale que le mouvement du gaz traceur reflète fidèlement le mouvement du tissu environnant. En d'autres termes, nous supposons que le gaz est suffisamment confiné dans les voies respiratoires pour que les vibrations mécaniques induites dans le parenchyme pulmonaire mettent les molécules du gaz présentes dans le système respiratoire en mouvement oscillant similaire. Au cours du cycle respiratoire ou lors d'autres conditions respiratoires, l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 ne doit pas dépendre de la composition du gaz dans les voies aériennes même si celle-ci est artificiellement modifiée par l'adjonction d'un gaz traceur, l'hélium-3, et qui, dans des proportions moindres, est de fait naturellement variable. L'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 repose donc également sur l'hypothèse secondaire que les propriétés mécaniques du système respiratoire ne sont pas affectées par la teneur en gaz des voies aériennes.

Dans ce chapitre, nous attestons dans des conditions contrôlées, avec un modèle de poumon expérimental élaboré, la validité de l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 en prouvant tout d'abord que le couplage fluide/structure est efficace dans les voies respiratoires et que les propriétés mécaniques du parenchyme pulmonaire ne dépendent pas de la teneur en gaz. D'une part, l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 et de l'hydrogène a été réalisée sur le même système modèle pour comparer les propriétés mécaniques du parenchyme pulmonaire obtenues à la fois à partir du gaz et du tissu. D'autre part, l'élastographie par résonance magnétique de l'hydrogène du système modèle a été réalisé pour différentes compositions du gaz des voies aériennes.

2.2. Première hypothèse de l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 : confinement du gaz dans les poumons

2.2.1. Introduction

L'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 repose sur l'hypothèse du couplage entre le fluide qui remplit les voies aériennes et la structure environnante du parenchyme pulmonaire. Nous supposons en effet que le gaz est suffisamment confiné dans les voies aériennes pour que les molécules du gaz dans le système respiratoire soient animées d'un mouvement oscillant similaire à celui induit dans le tissu.

Pour confirmer cette hypothèse, dans ce travail, les propriétés viscoélastiques d'un poumon porcine excisés ont été quantitativement évaluées et comparées à la fois avec l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 hyperpolarisé et de l'hydrogène. Les résultats obtenus valident l'hypothèse du couplage fluide/structure.

2.2.2. Matériels et méthodes

Les expériences ont été réalisées sur un système modèle spécifiquement conçu pour atteindre les mêmes conditions physiques (pression, volume, position) pour les deux modalités d'élastographie par résonance magnétique lorsque le poumon est rempli soit d'hélium-3 hyperpolarisé soit d'air.

Le système modèle que nous avons développé est un poumon gauche de cochon préservé Bioquest[®] (Nasco International, Fort Atkinson, Wisconsin) inséré dans un cylindre rigide en altuglas[®], scellé aux deux extrémités (Fig. 2. 1) et rempli d'un surfactant préservant le poumon et reprenant les conditions physiologiques du liquide de la cavité pleurale entourant le poumon. L'inflation et la déflation du poumon sont réalisées à travers une connexion au vide et à la pression atmosphérique. Une séquence d'écho de spin a été implémentée pour l'élastographie sur l'hydrogène des tissus et une séquence d'écho de gradient a été implémentée pour l'élastographie sur l'hélium-3 du gaz. Afin de réduire le temps d'acquisition total pour les deux modalités et d'améliorer le signal RMN de l'hélium-3, l'espace-k a été acquis partiellement, 52%, selon la direction de phase (Half-Scan, HS) et selon la direction de mesure (Partial-Echo, PE). Un remplissage de l'espace-k avec de zéros a été effectué avant la reconstruction des images. Après une première reconstruction, les données ont été segmentées pour faire ressortir la contribution des grosses bronches avant d'être reconstruites une deuxième fois.

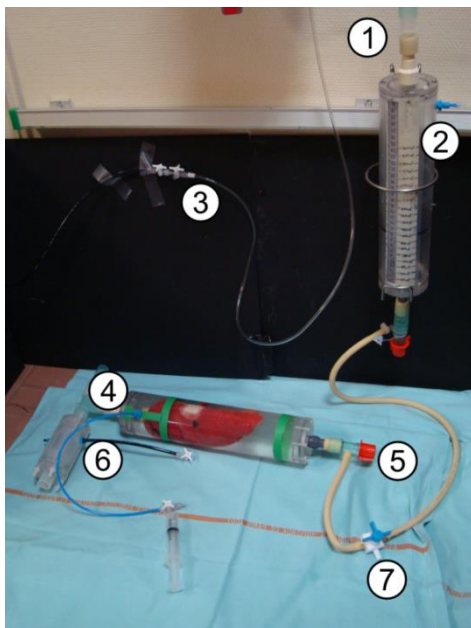


Fig. 2. 1 Système modèle de poumon pour l'élastographie par résonance magnétique de l'hydrogène et de l'hélium-3

1. Vanne de remise à l'air
2. Vanne de mise au vide
3. Ligne du vide
4. Port d'entrée de la trachée
5. Ligne de pression pulmonaire externe
6. Vanne à constriction d'administration de l'hélium-3
7. Vanne de sécurité

2.2.2.1. Élastographie par résonance magnétique de l'hydrogène

Le système modèle de poumon de cochon, entouré de quatre antennes Flex-M, deux orthogonales et deux parallèles à l'axe du cylindre, a été placé dans un imageur 1.5 T (Achieva, Philips Medical Systems, Les Pays-Bas). Un volume d'inflation du poumon a été imposé par l'extraction de 400 mL de liquide. Une onde de pression à 118 Hz induisait une excitation mécanique dans l'ensemble de l'organe en passant à travers le port trachéal. La séquence d'écho de spin a été implémentée sur 19 coupes avec un FOV de $(320 \times 80 \times 76) \text{ mm}^3$, une résolution spatiale isotopique de 4 mm et $TE/TR = 30/804 \text{ ms}$. Des gradients d'encodage du mouvement de $21 \text{ mT} \cdot \text{m}^{-1}$ ont été appliqués le long des trois directions spatiales et huit instantanés du champ de déplacement ont été acquis au cours du cycle oscillatoire. Le temps d'acquisition pour chacune des trois composantes de l'espace était de 79 s. Une image anatomique a été acquise pour fournir une carte de densité des images du poumon. Enfin, une image anatomique supplémentaire à très haute résolution spatiale, voxel isotrope de 0.5 mm, a été acquise pour un volume pulmonaire de 200 mL afin de révéler les structures internes du poumon BioQuest®.

2.2.2.2. Élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 hyperpolarisé

Le système modèle de poumon de cochon, placé dans une antenne dédiée à la fréquence de l'hélium-3 de type Helmholtz à (Fig. 2. 2-a), a été placé dans un scanner 1.5 T (Achieva,

Philips Medical Systems, Les Pays-Bas). Le poumon a été gonflé avec un mélange de 100 mL d'hélium-3 polarisé à 70% (Physics Department of Mainz University, Mainz, Germany) et 300 mL d'hexafluorure de soufre (SF₆) pour amener à 400 mL le volume d'inflation total. Une séquence d'écho de gradient, sensibilisée au mouvement, a été implémentée sur 19 coupes avec un FOV = (320 × 80 × 76) mm³ et TE/TR = 13/17 ms. Des gradients d'encodage du mouvement de 21 mT·m⁻¹ ont été appliqués le long des trois directions spatiales et quatre instantanés du champ de déplacement ont été acquis au cours du cycle oscillatoire. Le temps d'acquisition pour chacune des trois composantes de l'espace était de 7 s.

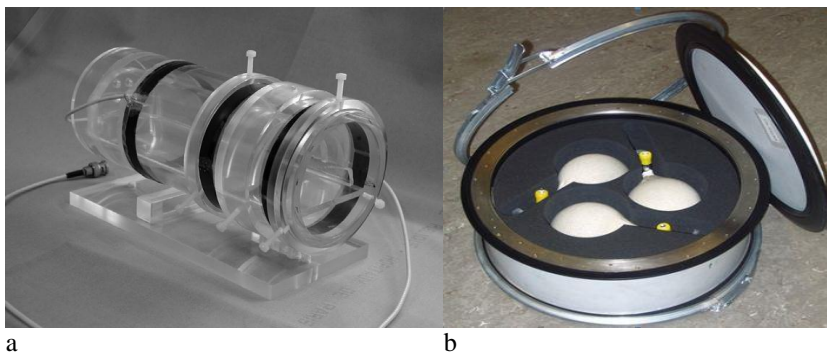


Fig. 2. 2 Détection et transport de l'hélium-3 hyperpolarisé

Fig. 2. 2 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**-a: Antenne Helmholtz double bracelet utilisée développée à l'IR4M pour l'hélium-3 hyperpolarisé.

Fig. 2. 2-b: Cellules scellées d'1 L à 3 bar de pression dans leur boîte de transport avec un champ magnétique permanent pour préserver la polarisation du gaz.

2.2.3. Résultats

Les images de magnitude moyenne masquées obtenues sur la coupe centrale du poumon de cochon sont présentées, pour l'hydrogène, **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**-a et, pour l'hélium-3, **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**-b. Fig. 2. 3-c montre une image IRM anatomique. Fig. 2. 4 montre les champs de déplacement du tissu (a) et du gaz (b) à un instant du cycle mécanique. Les cartes de longueur d'onde (λ) obtenues à partir de ces dernières sont présentées Fig. 2. 5, les cartes de modules de cisaillement dynamique, G_d , et de perte, G_l , Fig. 2. 6. Le tableau Tab. 2. 1 reprend les valeurs moyennes globales sur tout le poumon : $\langle G_d \rangle_H = 1.25 \pm 1.17$ kPa et $\langle G_l \rangle_H = 0.49 \pm 0.67$ kPa pour l'élastographie sur l'hydrogène, et $\langle G_d \rangle_{He} = 0.89 \pm 0.68$ kPa et $\langle G_l \rangle_{He} = 0.32 \pm 0.31$ kPa, pour l'élastographie sur l'hélium-3. Après segmentation des grosses bronches, les valeurs moyennes globales résultantes dans le tissu pulmonaire sont réduites à $\langle G_d \rangle_H = 0.79 \pm 0.83$ kPa et $\langle G_l \rangle_H = 0.28 \pm 0.43$ kPa, pour l'élastographie sur l'hydrogène, et $\langle G_d \rangle_{He} = 0.72 \pm 0.90$ kPa et $\langle G_l \rangle_{He} = 0.23 \pm 0.75$ kPa, pour l'élastographie sur l'hélium-3 (Tab. 2. 2). Pour la longueur

d'onde, les valeurs moyennes globales respectives sont $\langle \lambda \rangle_{\text{H}} = 15.41 \pm 5.73$ mm et $\langle \lambda \rangle_{\text{He}} = 14.44 \pm 6.33$ mm.

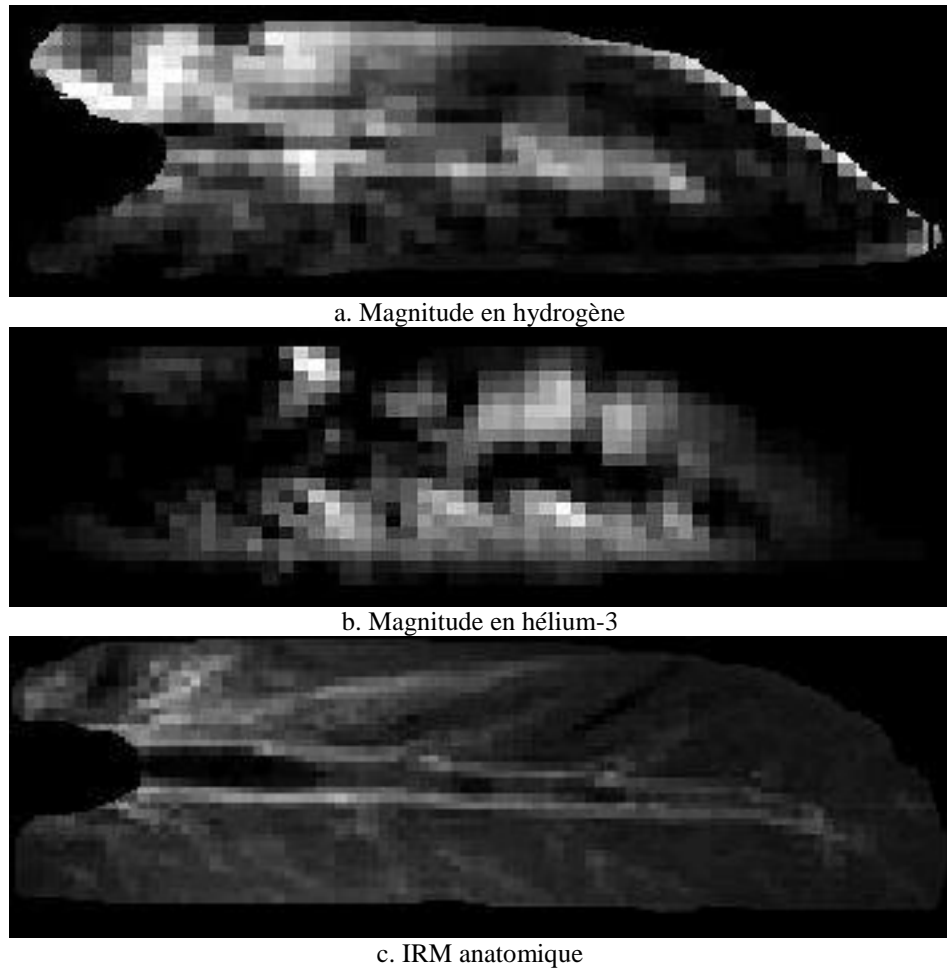


Fig. 2. 3 Images de magnitude de la coupe centrale du poumon de cochon. a: Image de magnitude de la coupe centrale en hydrogène. b: Image de magnitude de la coupe centrale en helium-3 hyperpolarisé. c: Image de magnitude moyenne des deux coupes centrales de l'IRM anatomique.

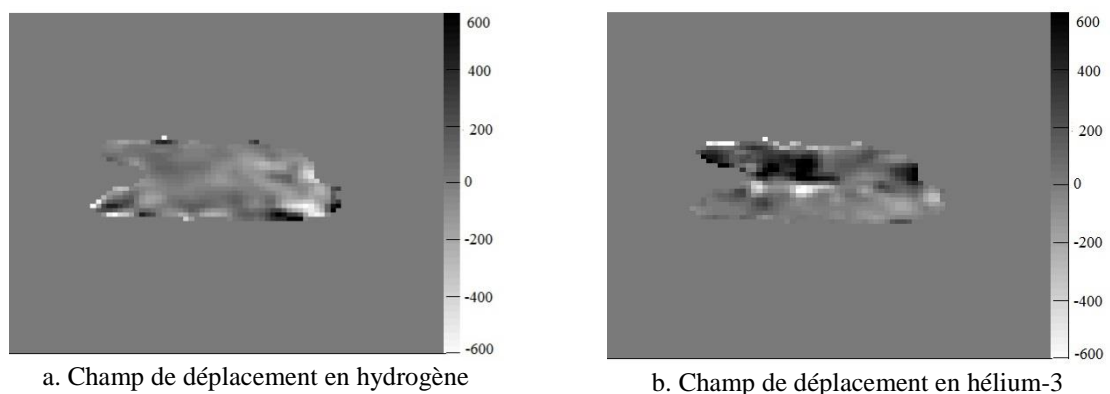


Fig. 2. 4: Champs de déplacement du poumon préservé obtenus à un instant du cycle mécanique par

élastographie de l'hydrogène (a) et par élastographie de l'hélium-3 (b).

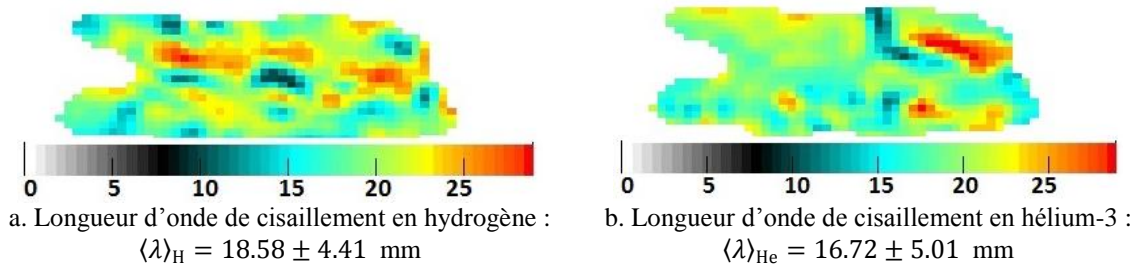


Fig. 2. 5: Cartes de longueur d'onde (mm) du poumon de cochon préservé pour l'hydrogène (a) et l'hélium-3 (b).

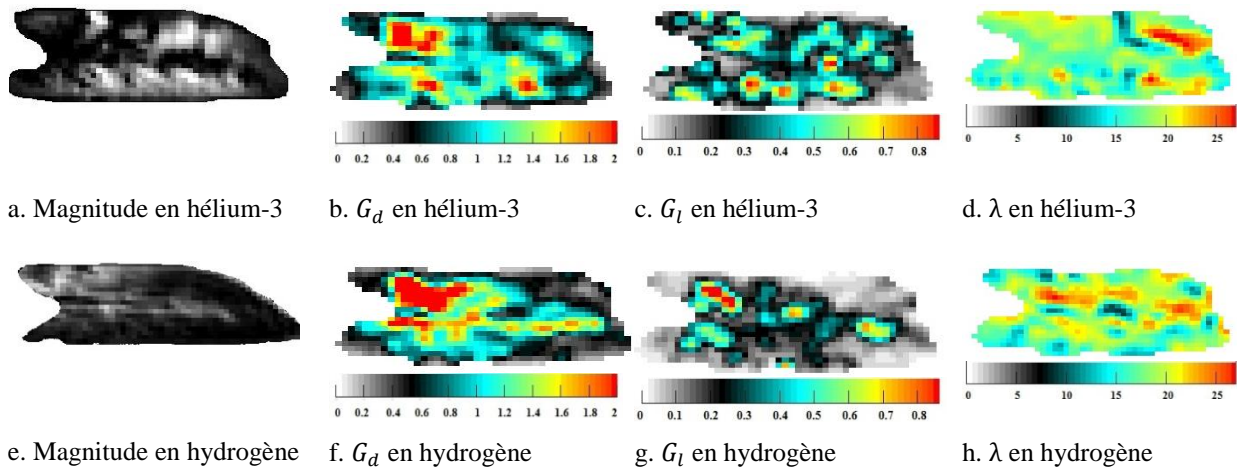


Fig. 2. 6: (a,e) Images de magnitude (u.a.) ; (b,f) Modules dynamiques de cisaillement (kPa) ; (c,g) Modules de perte de cisaillement (kPa) ; (d,h) Cartes de longueur d'onde de cisaillement (mm) pour l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 et de l'hydrogène, respectivement.

	G_d	G_l	λ
Élastographie de l'hydrogène	$1.25 \pm 1.17 \text{ kPa}$	$0.49 \pm 0.67 \text{ kPa}$	$18.58 \pm 4.41 \text{ mm}$
Élastographie de l'hélium-3	$0.89 \pm 0.68 \text{ kPa}$	$0.32 \pm 0.31 \text{ kPa}$	$16.72 \pm 5.01 \text{ mm}$

Tab. 2. 1: Valeurs moyennes globales des propriétés mécaniques prises sur l'ensemble du poumon de cochon

Les valeurs moyennes globales sont plus élevées pour les mesures réalisées sur l'hydrogène que pour celles réalisées sur l'hélium-3. Comme le montre le tableau suivant, cette différence

résulte de la contribution des parois, plus rigides, de l'arbre bronchique qui n'est pas prise en compte en hélium-3.

	Gd	Gl	λ
ERM Proton	0.79 ± 0.83 kPa	0.28 ± 0.43 kPa	15.41 ± 5.73 mm
ERM Helium-3	0.72 ± 0.90 kPa	0.23 ± 0.75 kPa	14.44 ± 6.33 mm

Tab. 2. 2: Valeurs moyennes globales des propriétés mécaniques prises sur l'ensemble du parenchyme pulmonaire du poumon de cochon après extraction des voies aériennes supérieures.

En Fig. 2. 7, les valeurs moyennes, $\langle G_d \rangle_{H/He}^{sl}$ et $\langle G_l \rangle_{H/He}^{sl}$, et le quart des écarts types correspondant, $\delta_{d/H/He}^{sl}$ et $\delta_{l/H/He}^{sl}$, pour chaque coupe, sont tracés de droite à gauche.

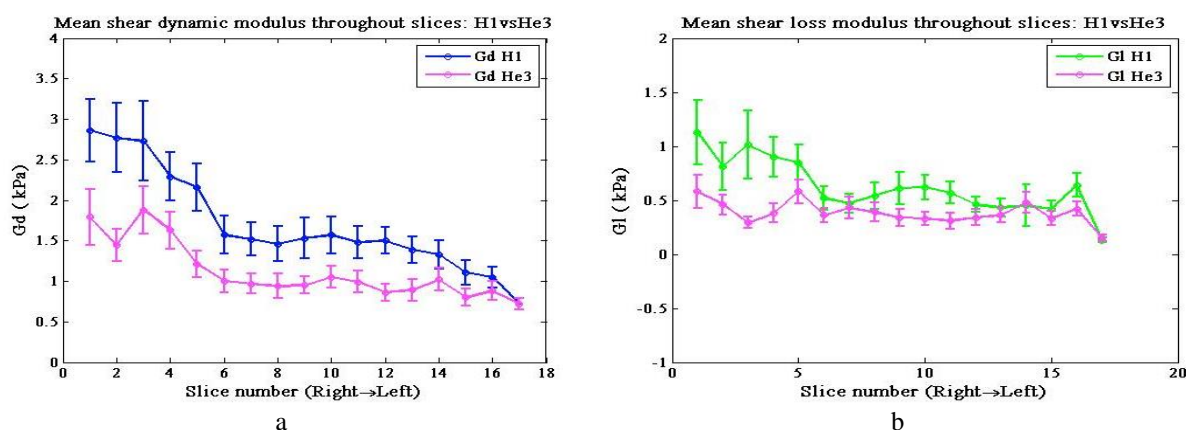


Fig. 2. 7: Évolution à travers le poumon de cochon des valeurs moyennes des modules de cisaillement (a) dynamique et (b) de perte pour l'élastographie par résonance magnétique de l'hydrogène et de l'hélium-3.

Même si elles ont le même comportement à travers les coupes (Fig. 2. 7), les valeurs obtenues sur l'hydrogène sont plus élevées que celles obtenues sur l'hélium-3. Les voies aériennes principales, plus rigides, ne sont pas bien prises en compte par les mesures en hélium-3 pour lesquelles le signal provient essentiellement du parenchyme pulmonaire, où le gaz est confiné.

En Fig. 2. 8, la coupe centrale de l'IRM anatomique haute résolution du poumon de cochon est présentée.



Fig. 2. 8: Image de magnitude haute résolution obtenue par IRM de l'hydrogène.

Sur l'IRM anatomique hautement résolue (Fig. 2. 8), la structure du poumon y est très bien délinée. Cela révèle l'importance des parois des grosses bronches, qui influencent largement la mesure en hydrogène.

2.2.4. Discussion

Les valeurs des modules viscoélastiques de cisaillement mesurées en élastographie par résonance magnétique de l'hydrogène et de l'hélium-3 dans un poumon de cochon, si elles diffèrent au niveau des voies aériennes principales, sont semblables dans le parenchyme pulmonaire. Ces premiers résultats démontrent que le déplacement du gaz mesuré par élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 hyperpolarisé reflète bien la propagation des ondes de cisaillement dans le parenchyme pulmonaire. L'hypothèse de confinement du gaz est valide.

2.3. Deuxième hypothèse de l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 hyperpolarisé : indépendance à la composition du gaz

2.3.1. Introduction

Des expériences antérieures de propagation d'ondes dans des poumons de chiens, où seulement les ondes de compression et des valeurs d'élasticité globales ont été mesurées, suggèrent que les modules d'élasticité des poumons sont essentiellement fonction de la pression et que l'inertie du gaz n'affecte pas les propriétés viscoélastiques du parenchyme pulmonaire.

L'élastographie par résonance magnétique permet de mesurer les champs de déplacement induits par des ondes de cisaillement générées dans le poumon. Implémentée sur un système

modèle de poumon de cochon gonflé avec trois gaz de densité très différente : l'air, l'hélium-4 (^4He) et l'hexafluorure de soufre (SF_6), nous éprouvons dans cette partie l'indépendance de la technique par rapport à la composition du gaz.

2.3.2. Matériels et méthodes

Afin de réaliser les mesures d'élastographie par résonance magnétique sur un poumon rempli à un volume donné avec trois gaz différents, un poumon de cochon préservé BioQuest® a été gonflé avec un flux d'air de $2,4 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ dans une moule en silicone. Le moule en silicone fut réalisé à partir d'un bain liquide. Après durcissement pendant une nuit, le moule contenant les poumons était prêt pour l'expérimentation. Le volume pulmonaire et la forme-même du poumon ont pu ainsi être reproduite d'un remplissage à l'autre. Des fuites ont certes été détectées au préalable dans les poumons préservés mais les plus grandes ont été réparées avec une fixation en latex alors que, pour les autres plus petites, une entrée de gaz à la trachée, à un débit volumique constant, a été établie lors des acquisitions des données (Fig. 2. 1, a et b) et les échappées de gaz à travers les poumons étaient évacuées à travers deux tubes cylindriques de 22 mm connectés à l'extérieur (Fig. 2. 1-c). Les données d'élastographie par résonance magnétique ont été acquises pour une inflation complète des poumons jusqu'à remplir la moule de silicone avec soit de l'air, de l'hélium-4 et du SF_6 .

Le système modèle était placé dans une antenne tête, 8 canaux (Philips Medical Systems, Best, Les Pays-Bas), en contact solide avec le piston d'un vibreur électromécanique.

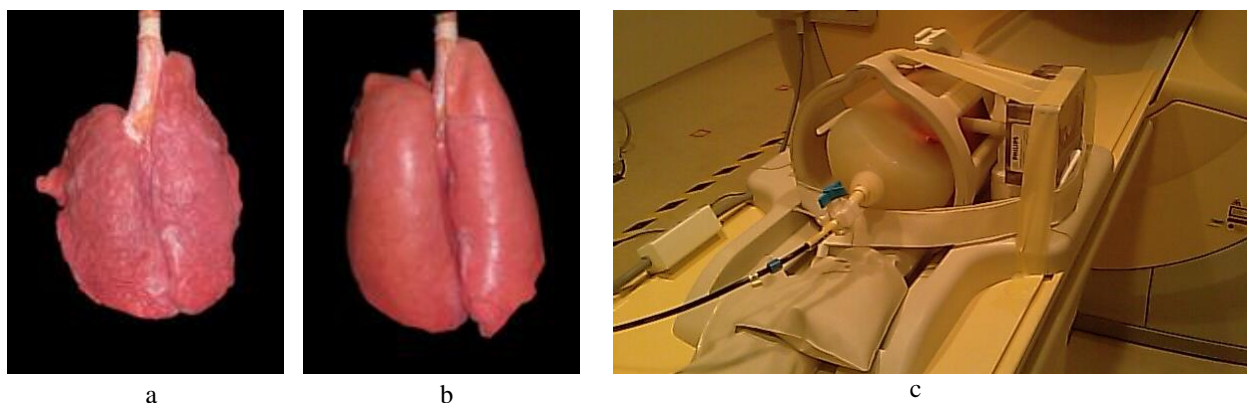


Fig. 2. 1: Système modèle aux conditions limites solides. Poumons de cochon préservés BioQuest® (a) complètement dégonflés et (b) complètement gonflés. (c) Système modèle dans une antenne tête, huit canaux, alimenté continûment en gaz (vanne bleu).

Comme à la section précédente, les mesures d'élastographie par résonance magnétique ont été réalisées sur un imageur 1.5 T Achieva (Philips Healthcare, Best, The Netherlands). L'excitation mécanique était générée par un transducteur électromécanique compatible IRM (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) à une fréquence d'excitation de 85 Hz sur le lobe supérieur gauche du poumon préservé et encapsulé. Des gradients de mouvement de $21 \text{ mT}\cdot\text{m}^{-1}$, synchronisé avec l'onde mécanique, ont été implémentés dans une séquence d'écho de spin avec $\text{FOV} = (244 \times 194 \times 44) \text{ mm}^3$, matrice = $64 \times 64 \times 11$, $TE/TR = 41/59 \text{ ms}$ et $T_{\text{ACQ/direction}} = 4 \text{ min } 42 \text{ s}$, sur les trois directions spatiales pour acquérir huit instantanés du champ de déplacement au cours d'un cycle mécanique.

Les cartes de distribution de la longueur d'onde et les modules dynamique et de perte de cisaillement (λ , G_d et G_l) ont été évalués sur l'ensemble des poumons. Une comparaison voxel-à-voxel a été réalisée entre les différentes acquisitions et le recalage du système modèle a pu être évalué sur les images anatomiques déterminées à partir de la magnitude du signal. Les valeurs moyennes pour les cartes de λ , G_d et G_l ont été également évaluées pour les différents gaz pour une comparaison globale

2.3.3. Résultats et Discussion

La **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** montre les cartes reconstruites de λ , G_d et G_l pour la coupe centrale des poumons de cochons préservés, gonflés soit avec l'air, l'hélium-4, l'air ou encore l'hexafluorure de soufre. Les rapports des données anatomiques comparées entre air/ ^4He , Air/Air et Air/ SF_6 permettent d'établir la similitude relative de l'état d'inflation des poumons à 12%, 13% et 21% respectivement. Pour les cartes de λ , l'accord entre Air/ ^4He , Air/Air et Air/ SF_6 est de 16%, 15% et 15% respectivement. Pour les cartes de G_d l'accord est de 26%, 25% et 26%. Pour G_l , de 54%, 52% and 53%, respectivement. A l'échelle du voxel, les différences obtenues sont plutôt élevées car, en dépit des conditions limites identiques, les structures internes des poumons ne sont pas contraintes et ne se retrouvent pas nécessairement au même endroit d'une expérience à l'autre. A l'échelle de l'organe par contre, les valeurs moyennes de λ , G_d et G_l des poumons gonflés avec air, ^4He , et SF_6 s'accordent très bien autour de $(14.03 \pm 0.08) \text{ mm}$, $(1.84 \pm 0.02) \text{ kPa}$, $(0.58 \pm 0.02) \text{ kPa}$, respectivement. Les écarts globaux, faibles, sont de l'ordre des erreurs de mesure sur les grandeurs correspondantes. Ces résultats corroborent le travail précédent de Butler *et al.* et confirment la deuxième hypothèse : la composition du gaz remplissant les poumons n'affecte pas les propriétés viscoélastiques de l'organe.

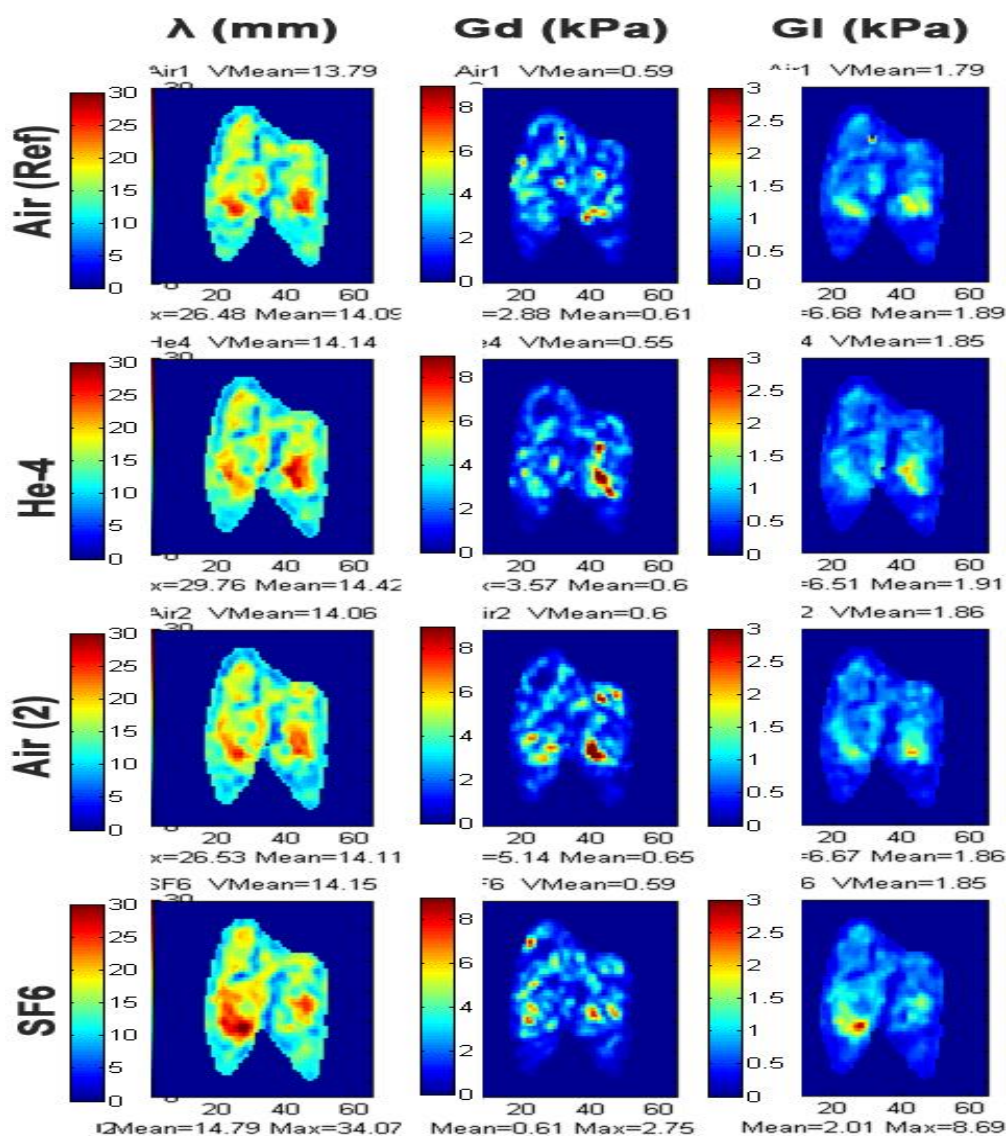


Fig. 2. 2: Cartes de longueur d'onde (λ), du module dynamique de cisaillement (G_d), et du module de perte de cisaillement (G_l) (gauche-droite) dans la coupe centrale du système modèle de poumons de cochon encapsulé pour un remplissage avec l'air, l' ^4He , l'air, et SF_6 (de haut en bas).

2.4. Conclusion

Dans ce chapitre, grâce à la conception de deux systèmes modèles de poumons de cochons aux conditions limites établies (liquides ou solides), nous avons démontré expérimentalement les deux hypothèses nécessaires à la validation de l'élastographie du poumon par résonance magnétique de l'hélium-3 :

- le gaz, en particulier le gaz traceur, remplissant les poumons, est confiné dans le parenchyme pulmonaire de telle sorte que le mouvement des tissus environnants peut être suivi à partir du mouvement du gaz

- les propriétés mécaniques mesurées ne dépendent pas de la composition du gaz dans les poumons.

La validité de l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 est ainsi établie. Il s'agit maintenant d'en déterminer la pertinence, c'est-à-dire d'en déterminer la sensibilité d'une part aux conditions physiologiques de mesure et d'autre part aux affections pathologiques cibles.

Chapitre 3. **Sensibilité et quantification de l'élastographie par résonance magnétique**

3.1. Introduction

Dans les travaux présentés dans ce chapitre, une étude de l'élastographie par résonance magnétique de l'hydrogène est menée en fonction des conditions physiologiques de degré d'inflation des poumons et de la pesanteur. L'objectif est double: d'abord, l'évaluation de la sensibilité de la technique sur les poumons avec des modifications contrôlées des propriétés mécaniques des tissus, d'autre part, l'évaluation du degré de contrôle qu'on possède sur les conditions d'exécution de cette méthode pour révéler efficacement les maladies.

Dans une première série d'expériences, l'élastographie par résonance magnétique de l'hydrogène, a été réalisée sur un poumon de cochon pour trois degrés d'inflation différents à partir du poumon complètement dégonflé. Le poumon préservé a été directement placé dans un support cylindrique ouvert aux extrémités.

Dans une seconde série d'expériences, nous avons utilisé le système modèle, décrit au chapitre précédent, de poumons de cochon préservés encapsulés dans un moule en silicone, afin d'assurer la reproductibilité des volumes et des formes du poumon gonflé alors que les poumons ont été basculés entre les deux positions décubitus dorsal et ventral pour inverser le gradient de distensibilité.

Dans les deux cas, avant toute expérimentation, nous avons forcé une série d'inflations et déflations successives du poumon pour le préparer au volume maximum.

3.2. Sensibilité de l'élastographie par résonance magnétique à l'inflation des poumons

3.2.1. Introduction

La technique de l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 hyperpolarisé du poumon a été validée avec l'hypothèse du couplage fluide/structure, qui confirme le confinement du gaz dans le parenchyme pulmonaire, et l'hypothèse de l'indépendance des propriétés viscoélastiques du parenchyme pulmonaire avec la composition du gaz qui le remplit. Ce travail se concentre désormais sur l'étude de la variabilité des propriétés viscoélastiques obtenues en élastographie par résonance magnétique de l'hydrogène d'un poumon de cochon préservé en fonction du degré d'inflation. Il s'attache également aux différences rencontrées aux limites physiques du modèle ainsi qu'aux effets de la gravité. Le comportement des cartes de distribution de longueurs d'onde et des modules dynamique et de perte de cisaillement changent clairement dans les régions bronchiques et dans le parenchyme pulmonaire en fonction des changements de densité des tissus structurés.

3.2.2. Matériels et méthodes

Les expériences ont été menées sur des poumons de cochon préservé Bioquest® dans un imageur 1,5 T (Achieva, Philips Medical Systems, Best, Les Pays-Bas) au CIERM, Hôpital Bicêtre, France. Le poumon gauche a été placé dans un support cylindrique entouré d'une double antenne Flex M. Un transducteur électromécanique (Philips Medical Systems, Best, Les Pays-Bas), compatible IRM, induit une onde mécanique à 85 Hz sur la partie supérieure du lobe gauche du poumon préservé. Des gradients d'encodage du mouvement de $25,2 \text{ T}\cdot\text{m}^{-1}$, synchronisés avec l'excitation mécanique, ont été appliqués dans une séquence d'écho de spin pour l'élastographie par résonance magnétique de l'hydrogène. Huit instantanés du champ de déplacement au cours du cycle d'oscillation ont été acquis selon les trois directions de l'espace : x (phase), y (mesure), et z (coupe) avec $\text{FOV} = (530 \times 159 \times 96) \text{ mm}^3$, matrice = $68 \times 20 \times 12$, $\text{TE} / \text{TR} = 17/23 \text{ ms}$ et $\text{TACQ}/\text{direction} = 27 \text{ s}$. Les données d'élastographie ont été acquises pour trois volumes d'inflation différents : 0.8 L, 1 L et 1,2 L, imposés par flux d'azote constant. Les cartes de longueur d'onde et des modules dynamique et de perte de cisaillement (respectivement l'élasticité, Gd et la viscosité, Gl), ont été extraites et les distributions de ces trois paramètres ont été estimées pour chaque coupe.

3.2.3. Résultats

Le tableau Tab. 2. 3 présente l'intervalle des valeurs de longueur d'onde et des modules dynamique et de perte de cisaillement pour les trois volumes d'inflation différents, 0.8 L, 1 L et 1,2 L. Les figures Fig. 2. 3a, c et e, montrent les distributions des paramètres mécaniques pour chaque coupe de l'arrière à l'avant du poumon où il repose à 0.8 L (a), 1 L (c), et 1,2 L (e).

$V = 0.8 \text{ L}$	$V = 1 \text{ L}$	$V = 1.2 \text{ L}$
$5 \text{ mm} < \lambda < 67 \text{ mm}$	$18 \text{ mm} < \lambda < 77 \text{ mm}$	$18 \text{ mm} < \lambda < 80 \text{ mm}$
$5 \text{ kPa} < G_d < 47 \text{ kPa}$	$18 \text{ kPa} < G_d < 47 \text{ kPa}$	$18 \text{ kPa} < G_d < 47 \text{ kPa}$
$0.2 \text{ kPa} < G_l < 29 \text{ kPa}$	$0.2 \text{ kPa} < G_d < 30 \text{ kPa}$	$0.2 \text{ kPa} < G_d < 28 \text{ kPa}$

Tab. 2. 3: Intervalle des valeurs de longueur d'onde et des modules de cisaillement dynamique et de perte pour trois volumes d'inflation différents : 0.8 L, 1 L et 1,2 L.

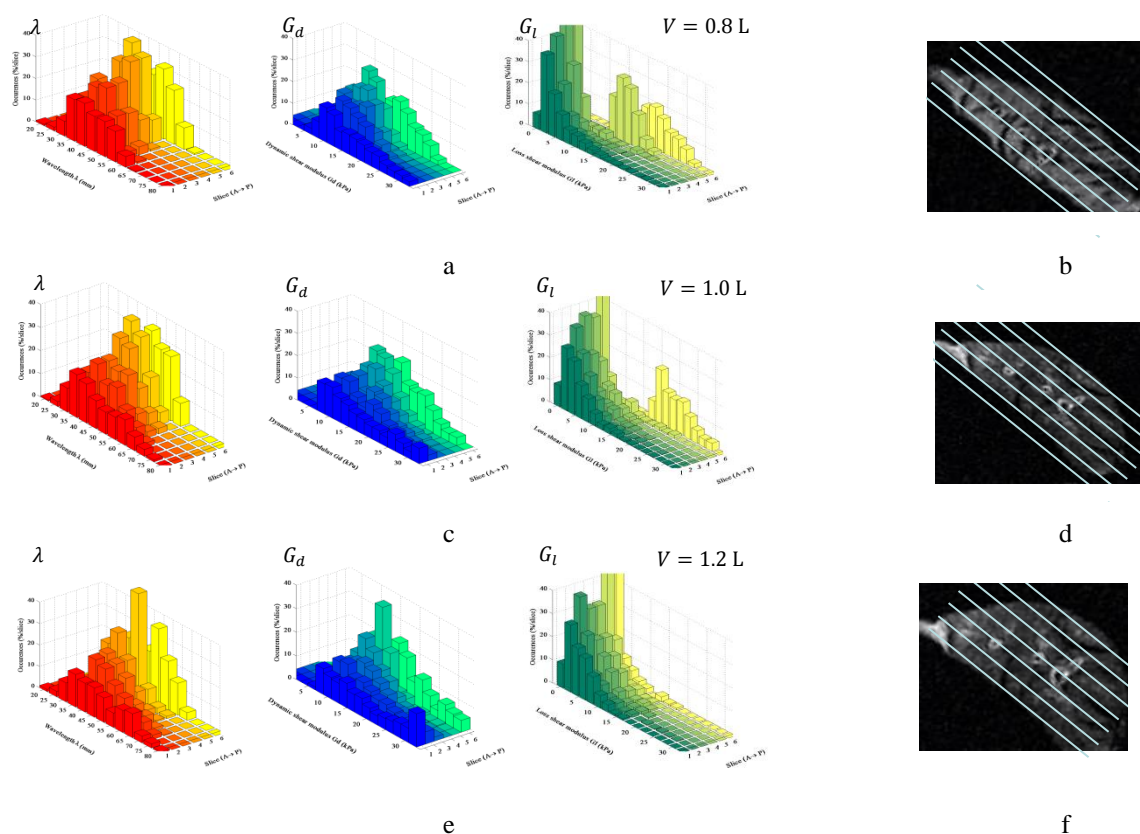


Fig. 2. 3. À gauche, distributions de λ , G_d and G_l pour différents volumes d'inflation, 0.8l L (a), 1 L (c) et 1,2 L (e). À droite, coupe axiale du poumon pour les trois volumes d'inflation, 0.8l L (b), 1 L (d) et 1,2 L (f).

Sur la coupe axiale du poumon (Fig. 2. 3b, d, et f), il apparaît clairement que l'augmentation du volume pulmonaire se traduit essentiellement par une inflation plus importante des régions antérieures du poumon. C'est ce qui se retrouve dans les distributions de λ , G_d et G_l , où, pour les coupes périphériques, le recrutement alvéolaire est mis en évidence par l'augmentation des valeurs de λ et G_d , plus importante du côté antérieur du poumon. Par ailleurs, une diminution de G_l très importante est notable pour les régions antérieures du poumon. Enfin, pour les coupes centrales, autrement dit principalement pour les voies aériennes supérieures, les changements avec l'augmentation du volume pulmonaire est minimal.

3.2.4. Discussion

Au cours de l'inflation du poumon (Fig. b, d et f), il est notable de n'observer que de faibles changements de la morphologie dans les coupes intérieures, là où les voies aériennes proximales peu distensibles sont dominantes, tandis que, dans les coupes extérieures, le volume augmente largement, là où les régions alvéolaires distales sont dominantes, c'est-à-dire sur la périphérie antérieure du poumon, et, en moindre mesure, sur la périphérie

postérieure du poumon. Cette différence antéro-postérieure s'explique non seulement par la favorisation du recrutement alvéolaire dans les régions antérieures du quadrupède qu'est le cochon mais également par le gradient de pesanteur (haut-bas). Enfin, les conditions limites gazeuses pour les régions antérieures, solides pour les régions postérieures) doivent jouer un rôle dans le différentiel antéro-postérieur.

Les cartes de distribution de la longueur d'onde et des module dynamique et de perte de cisaillement (Fig. a, c et e) corroborent mécaniquement ces hypothèses basées simplement sur la morphologie. Sur les coupes extérieures, les distributions de λ et Gd se décalent vers les hautes valeurs avec le degré d'inflation du poumon. Dans les coupes intérieures, les distributions de λ et Gd ne varient presque pas. De la même façon, la distribution de G1 dépend peu du degré d'inflation dans les voies aériennes centrales. Par contre, elle se décale vers les basses valeurs avec le degré d'inflation dans les voies aériennes distales – de façon radicale dans les régions antérieures. Ce phénomène peut être vu à travers l'augmentation du recrutement alvéolaire au cours de l'inflation pulmonaire qui se traduit par la distension du parenchyme pulmonaire, une perte de densité, une augmentation du module d'élasticité de cisaillement et une diminution du module de viscosité de cisaillement : autrement dit le tissu pulmonaire est plus tendu et plus rigide et l'atténuation des ondes qui s'y propagent moins grande.

3.3. Sensibilité de l'élastographie par résonance magnétique à la gravité

3.3.1. Introduction

Dans cette partie, nous sondons les effets de la gravité et de la position en étudiant les propriétés viscoélastiques dans les positions décubitus dorsal et ventral avec un volume d'inflation contrôlé et des conditions limites solides déterminées. Des données de référence ont été acquises par tomodensitométrie par rayons X dans les mêmes conditions de volume et de position que pour les données d'élastographie par résonance magnétique pour mesurer les volumes pulmonaires effectifs dans les deux positions.

3.3.2. Matériels et méthodes

Un poumon de poumon préservé BioQuest® encapsulé dans un moule en silicone a été gonflé avec un flux d'air de $2,4 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ afin d'assurer la reproductibilité du volume et de la forme pulmonaire et de permettre ainsi la comparaison des propriétés mécaniques obtenues

pour les deux positions décubitus dorsal et ventral (Fig. 2. 4-a). Le poumon préservé a été placé dans une antenne tête 8-canaux et imagé avec un imageur Achieva 1,5 T (Philips Medical Systems, Best, Les Pays-Bas) pendant qu'un vibreur électromécanique compatible IRM induisait une excitation mécanique à 85 Hz sur le lobe supérieur gauche du poumon (Fig. 2. 4-b). Des gradients d'encodage du mouvement de $25,2 \text{ mT}\cdot\text{m}^{-1}$, synchronisés avec l'onde mécanique, ont été implémentés dans une séquence d'écho de spin pour les positions décubitus dorsal et ventral respectivement. Au cours du cycle oscillatoire, huit instantanés de l'onde de propagation ont été acquis le long des directions de phase (droite-gauche), lecture (pieds-tête), et coupes (antéro-postérieur), avec $\text{FOV} = (244 \times 144 \times 176) \text{ mm}^3$, matrice = $64 \times 64 \times 36/41$, $TE/TR = 53/70 \text{ ms}$, et $T_{\text{ACQ/direction}} = 15 \text{ min}$. La longueur d'onde (λ), les modules de cisaillement dynamique (Gd) et de pertes (Gl) de cisaillement ont été extraits du champ du déplacement mesuré en utilisant une méthode d'inversion 3D.

Toutes les cartes des paramètres viscoélastiques obtenues pour les deux positions ont été ensuite co-registrées avec le logiciel SPM de Matlab®, en utilisant les données d'amplitude – en position décubitus ventral comme une référence. Des histogrammes de λ , Gd, et Gl ont été déduits finalement à partir des données co-registrées dans les deux positions pour illustrer leur répartition dans chaque coupe, des régions postérieures aux régions antérieures du poumon. Les valeurs moyennes et les écarts-types ont été calculés pour chaque coupe.

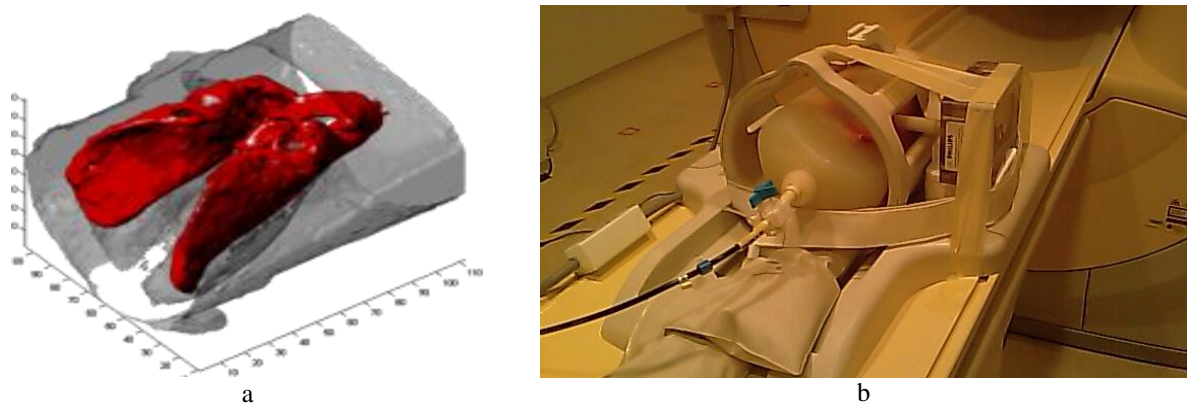


Fig. 2. 4: (a) Volume 3D reconstruit du poumon de cochon préservé BioQuest® (rouge) dans la moule de silicone en position décubitus dorsal (gris). (b) Système expérimental mis en place sur le lit l'IRM: fantôme+antenne tête+vibrateur mécanique.

3.3.3. Résultats

Les mesures de volume du poumon de cochon préservé obtenues pour les deux positions décubitus dorsal et ventral par tomodynamométrie par rayons X ne diffèrent que de 1,08%. Fig. 2. 5 et Fig. 2. 6 montrent les histogrammes de λ , Gd et Gl selon la direction de sélection

des coupes en position décubitus dorsal (Fig. 2. 5) et ventral (Fig. 2. 6). Fig. 2. 7 donne la valeur moyenne et l'écart type pour les 32 coupes dans les deux positions. La valeur moyenne de la longueur d'onde de cisaillement augmente dans les coupes centrales du poumon de 1 mm à 25 mm en position décubitus dorsal et de 5 à 35 mm en position décubitus ventral. G_d et G_l suivent la même comportement avec des valeurs moyennes de 7 et 2,5 kPa, (décubitus dorsal), respectivement, et de 10 à 2 kPa (décubitus ventral), respectivement. Les valeurs moyenne de λ , G_d et G_l sont toujours plus élevées dans la position décubitus ventral plutôt que en décubitus dorsal ; cette différence est plus importante au centre du poumon et minimale à la périphérie.

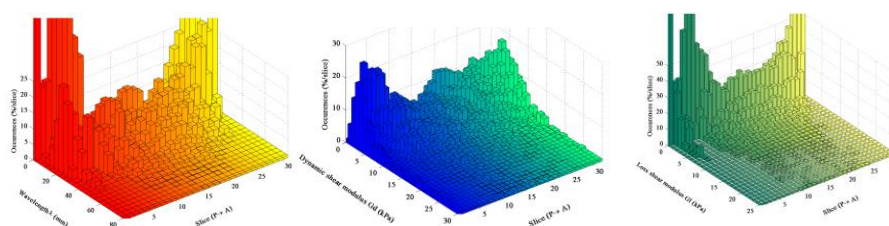


Fig. 2. 5: Histogrammes de λ , G_d , et G_l sur les 32 coupes du poumon de cochon préservé dans la position décubitus dorsal.

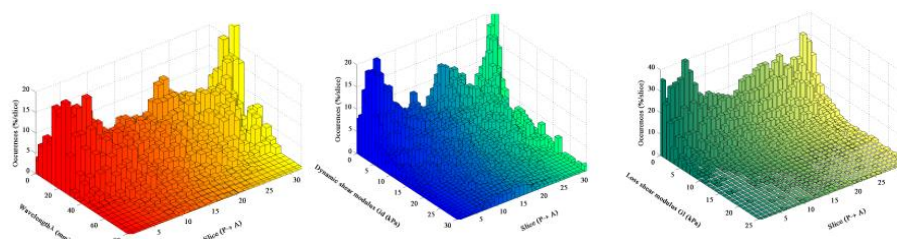


Fig. 2. 6: Histogrammes de λ , G_d , et G_l sur les 32 coupes du poumon de cochon préservé dans la position décubitus ventral.

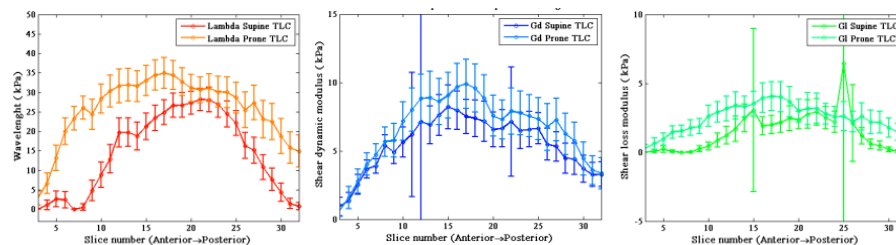


Fig. 2. 7 : Valeurs moyennes et un quart de l'écart-type de λ , G_d , et G_l distribuées sur les 32 coupes dans les deux positions décubitus dorsal et ventral.

3.3.4. Discussion

La tomodensitométrie par rayons X confirme la reproductibilité des volumes d'inflation et des formes du poumon de cochon préservé BioQuest[®] et encapsulé dans un moule de silicone, pour les différentes positions.

Les distributions de Gd et Gl dans le poumon à la fois en position décubitus dorsal et ventral montrent des valeurs plus élevées dans les coupes centrales où se situent les voies aériennes principales, plus rigides et plus structurées.

En position décubitus dorsal, la région postérieure du poumon, plus importante et plus distensible, est comprimée par effet de la gravité sur l'organe. En position décubitus ventral, la forme morphologique pulmonaire limite la compression, en dépit du fait que la même gravité agit sur la région antérieure, moins étendue que la région postérieure. Par conséquent, le recrutement alvéolaire est rendu plus facile et devrait être plus élevé lorsque le poumon est en position décubitus ventral. Les valeurs plus élevées des modules viscoélastiques reflèteraient donc le recrutement alvéolaire (tissus distendus) comme montré dans les Fig. 2. 5 et Fig. 2. 6 ; et clairement illustré par l'augmentation de la valeur moyenne entre décubitus dorsal et ventral dans presque toutes les coupes (Fig. 2. 7). Les propriétés viscoélastiques des coupes périphériques ne changent pas entre décubitus ventral et dorsal, car elles demeurent en essentiellement gouvernées par les conditions aux limites données par le moule en silicone autour du poumon préservé et qui sont les mêmes pour les deux positions. Ces résultats corroborent les thèses de Cakar *et al.* selon lesquelles une meilleure oxygénation est possible en position décubitus ventral.

3.4. Conclusion

Dans la première expérience réalisée ici, l'augmentation du volume d'inflation correspond à une augmentation de la valeur des modules de cisaillement, ce qui confirme les travaux de Lai-Fook *et al.* menés par le test d'indentation. L'incompatibilité entre des valeurs trouvées est probablement dû au fait que la correction de la densité n'a pas été effectuée.

La deuxième expérience, au contraire, a été conçue en pensant à la ventilation des patients, où un meilleur recrutement alvéolaire est obtenu en position décubitus ventral plutôt que dorsal et l'élastographie par résonance magnétique confirme ce résultat.

Chapitre 4. Elastographie du poumon *in vivo* par résonance magnétique de l'hélium-3

4.1. Introduction

Comme il a été démontré dans les deux premiers chapitres sur les deux différents systèmes modèles de poumons, l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 est censé être très sensible aux premiers changements biomécaniques qui se produisent dans les poumons une fois qu'une maladie ou une thérapie commence à affecter le tissu pulmonaire.

Contrairement à l'hydrogène, l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 peut être réalisée dans des temps inférieurs à 10 s qui sont compatibles avec les apnées limitant les applications *in vivo*. Dans ce dernier chapitre, l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 a été réalisée *in vivo* chez le rat et chez l'humain.

4.2. Matériels et méthodes

Les expériences ont été menées sur un imageur 1.5 T (Achieva, Philips Medical Systems, Best, Les Pays-Bas) (Fig. 4. 1-a, e) au CIERM, Hôpital de Bicêtre.

4.2.1. Élastographie *in vivo* du poumon de rat par résonance magnétique de l'hélium-3 hyperpolarisé

Le rat, Wistar male, a été placé allongé sur le dos dans une antenne Helmholtz à double anneaux (Fig. 4. 1-b), en position décubitus dorsal, et une onde de 290 Hz a été générée par un haut-parleur (Fig. 4. 1-c) avant d'être guidée et appliquée sur la cage thoracique pour exciter les poumons de l'animal. Une séquence d'écho de gradient a été implémentée avec $FOV=(80\times 80\times 37.5)\text{ mm}^3$, $\text{voxel}=(1.25\times 1.25\times 1.25)\text{ mm}^3$ et $TE/TR=5.2/10\text{ ms}$. Une dose de 10 mL d'hélium-3 hyperpolarisé, extraite d'une cellule (Fig. 4. 1-d), a été administrée à l'animal avant une longue apnée de 17 s. Des gradients de mouvement de $21\text{ mT}\cdot\text{s}^{-1}$, synchronisés avec l'onde mécanique à différents décalages temporels, ont été implémentés selon les trois directions spatiales. Pour chaque direction spatiale, huit instantanés du champ de déplacement ont été enregistrés. Dans l'analyse des données, les cartes des propriétés viscoélastiques, moyennés sur les trois coupes centrales, ont été corrigés en prenant en

compte la densité du parenchyme pulmonaire avec une valeur de $0.42 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ obtenue par tomodynamométrie par rayons X pour le rat.

4.2.2. Elastographie *in vivo* du poumon humain par résonance magnétique de l'hélium-3 hyperpolarisé

Le volontaire était allongé, en position décubitus dorsal, dans une antenne hélium-3 prototype de type cage d'oiseau (Rapid Biomedical, Würzburg, Germany) (Fig. 4. 1-f) pendant qu'une onde de 100 Hz, générée par un vibreur compatible IRM fixé sur la cage thoracique, se propage dans les poumons (Fig. 4. 1-g). Une séquence d'écho de gradient a été implémentée avec $\text{FOV}=(350\times 350\times 60) \text{ mm}^3$, $\text{voxel}=(12\times 11\times 12) \text{ mm}^3$, et $\text{TE/TR}=15/100 \text{ ms}$. Une dose de 600 mL d'hélium-3 hyperpolarisé, a été administrée dans un sac Tedlar[®] (SKC, Eighty Four, PA, USA) (Fig. 4. 1-h) avant une apnée à volume pulmonaire total de 12 s pour chaque direction d'encodage du mouvement. Des gradients de mouvement de $21 \text{ mT}\cdot\text{m}^{-1}$ étaient synchronisés avec l'onde mécanique à différents décalages temporels, pour acquérir quatre instantanés du champ de déplacement au cours du cycle mécanique autour de trois axes x (phase), y (mesure), et z (coupe). La valeur de correction de densité des cartes de viscoélasticité moyennés sur les trois coupes centrales, obtenue par tomodynamométrie par rayons X, est de $0.12 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$.

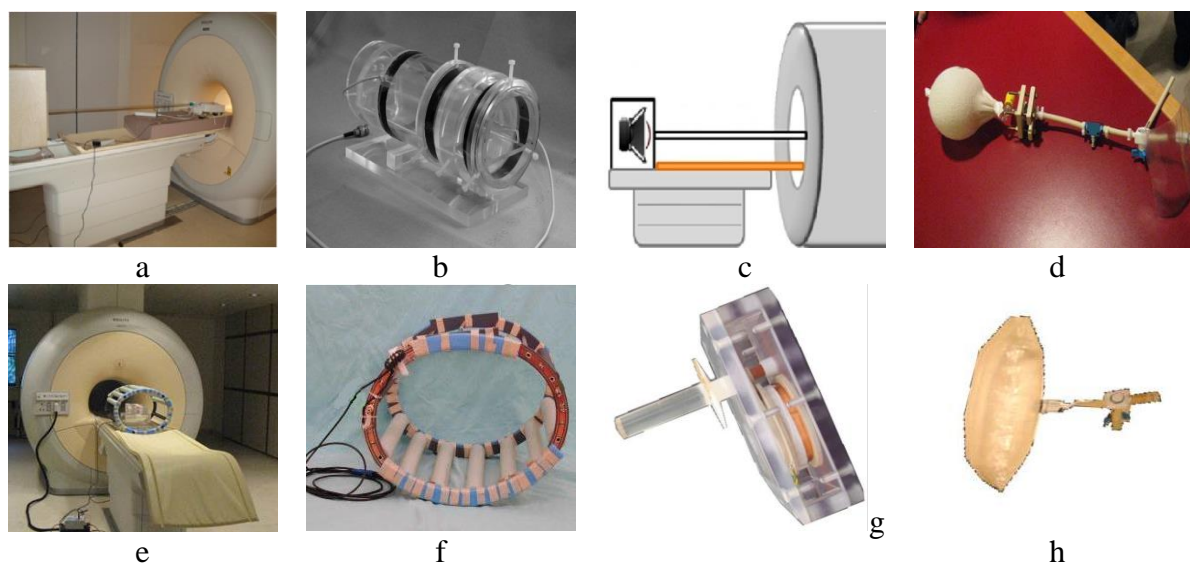


Fig. 4. 1 : (a) Dispositif expérimental pour l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 et onde de pressions guidées chez le petit animal ; (b) Antenne hélium-3 double-bracelet pour le petit animal (c) Schéma du générateur d'onde de pression (d) Cellule pour le stockage de l'hélium-3 hyperpolarisé et sac de transport (e) Dispositif expérimental pour l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 chez l'humain (f) Antenne thorax prototype pour l'hélium-3. (g) Vibreur électromécanique compatible IRM (h) Transport et administration du gaz avec le sac Tedlar[®]

4.3. Résultats

Les Fig. 4. 2-a montrent d'une part les images de ventilation obtenues sur l'hélium-3 hyperpolarisé pour l'humain et le rat, ainsi que les cartes de longueur d'onde et des modules de cisaillement dynamique et de pertes pour les trois coupes centrales moyennées pour les poumons du rat et de l'humain. La longueur d'onde moyenne de cisaillement (Fig. 4. 2-b) sont $(44,8 \pm 0,3)$ mm et $(4 \pm 0,04)$ mm chez le rat et chez l'humain, respectivement (Tab. 4. 1). Les modules de cisaillement dynamiques (Fig. 4. 2-c) sont (0.72 ± 0.002) kPa et (1.83 ± 0.02) kPa, respectivement, alors que ceux de pertes (Fig. 4. 2-d) sont (0.16 ± 0.003) kPa et (0.25 ± 0.008) kPa, respectivement.

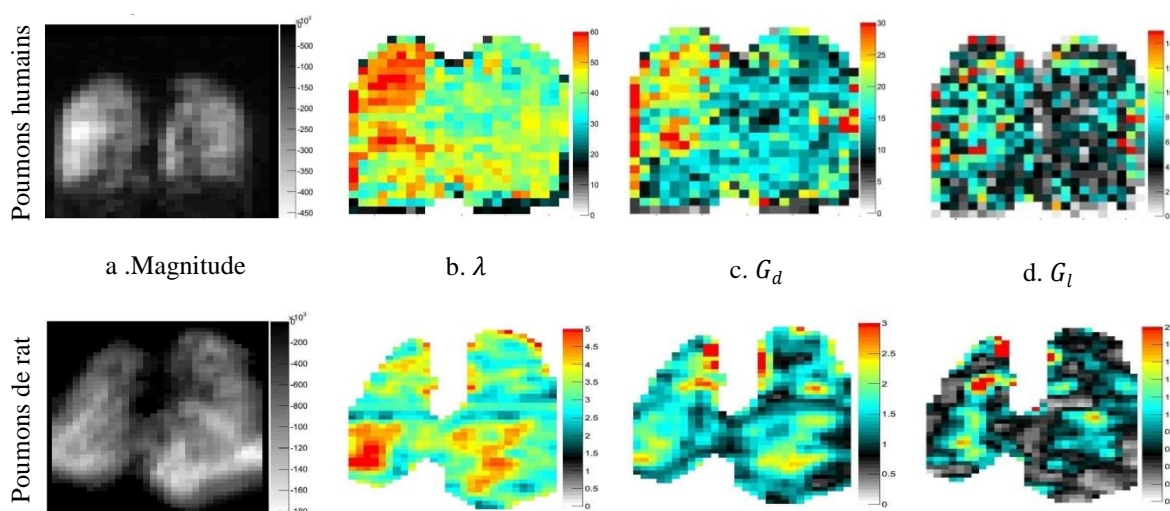


Fig. 4. 2: (a) Images de magnitude pour l'humain (haut) et le rat (bas) pour les trois coupes centrales moyennées. (b) Cartes de longueur d'onde (mm) de module d'élasticité de cisaillement en kPa (c) et de module de viscosité de cisaillement en kPa (g) .

	G_d (kPa) without density correction	G_l (kPa) without density correction	Mean density ($\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	G_d (kPa) with density correction	G_l (kPa) with density correction
Poumons de rat	1.6 ± 0.01	0.45 ± 0.01	0.4	0.64 ± 0.01	0.16 ± 0.01
Poumons humains	15.33 ± 0.21	2.08 ± 0.10	0.12	1.83 ± 0.02	0.25 ± 0.01

Tab. 4. 1: Modules dynamique et de pertes de cisaillement, G_d and G_l , *in vivo* pour des poumons de rat et d'humain avant et après correction avec une valeur moyenne de densité du parenchyme pulmonaire (moyenne et écart type sur les trois coupes centrales). Les densités moyennes utilisées pour la correction sont extraites de mesures réalisées par tomographie par rayons X.

4.4. Discussion

Ces résultats représentent les premières mesures *in vivo* du champ de déplacement de cisaillement dans les poumons du rat et de l'homme par élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 hyperpolarisé. Les modules dynamiques de cisaillement estimés s'accordent aux ordres de grandeur des valeurs de rigidité obtenues par ailleurs *ex vivo* sur des tests d'indentation et avec les valeurs moyennes obtenues *in vivo* en élastographie par résonance magnétique de l'hydrogène. Les structures révélées dans les cartes de longueur d'onde ou les cartes de modules de viscoélasticité de cisaillement propriétés mécanique (Fig. 4. 2b, c et d) correspondent assez bien à la morphologie de l'organe et pour le rat et l'homme.

4.5. Conclusion

Ces expériences, menées *in vivo* pour la première fois dans des poumons de rat et d'humain, assurent la faisabilité de l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 pour cartographier les propriétés mécaniques du poumon.

Conclusions et perspectives

Deux systèmes modèles ont été conçus pour évaluer la validité et la sensibilité de l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3. Basés sur des poumons de cochon préservés BioQuest®, ils ont permis de simuler assez bien le comportement complexe du poumon, tandis que les conditions biomécaniques pouvaient être contrôlées et variées.

Deux modes de génération d'onde ont été implémentés au cours de ce travail de thèse pour induire *ex vivo* et *in vivo* des ondes mécaniques dans le système respiratoire. Le premier est basée sur un piston commandé par un transducteur électromécanique proche et positionné contre la poitrine du sujet ou directement sur le poumon excisé. Le second est basé sur un design original qui profite des voies aériennes naturelles du sujet pour guider des ondes de pression générées à distance de la cavité buccale le long de l'arbre bronchique vers les voies aériennes distales. Ce dernier est plus efficace et facilement applicable sur les patients.

Des séquences d'écho de gradient dédiées ont été mises au point pour l'élastographie de l'hélium-3 afin de réduire la durée totale de l'acquisition et réaliser celle-ci en une seule apnée. Un facteur d'accélération de 3 a été obtenu sur des acquisitions partielles de l'espace k.

La validité de deux hypothèses sous-jacentes de l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 a été établie :

1. Dans le système respiratoire, le gaz, où le gaz traceur, est effectivement confinée dans le parenchyme pulmonaire
2. Les propriétés mécaniques, notamment les modules dynamique et de pertes de cisaillement, de l'appareil respiratoire ne sont pas affectées par la composition du gaz qui le remplit.

La sensibilité de l'élastographie par résonance magnétique de l'hydrogène ou de l'hélium-3 a été évaluée sur des changements physiologiques connus de la compliance pulmonaire:

1. L'élastographie par résonance magnétique est sensible au degré de gonflement des poumons:
 - a. Le module dynamique de cisaillement augmente avec le volume pulmonaire
 - b. Le module de pertes de cisaillement diminue avec le volume pulmonaire
2. L'élastographie par résonance magnétique est sensible au gradient de distensibilité et aux effets dépendants de la position de gravité:
 - a. Le module dynamique de cisaillement augmente avec la gravité

- b. Le module de perte de cisaillement augmente avec la gravité

La faisabilité de l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 a été démontrée *in vivo* :

1. Dans les poumons de rats

- a. Des champs de déplacement ont été générés par des ondes de pression guidées appliqués à la surface du corps sur la poitrine animale
- b. Des champs de déplacement ont été enregistrés dans les poumons à 290 Hz
- c. Des cartes 3D de modules dynamique et de perte de cisaillement reflètent la structure biomécanique de l'anatomie de l'appareil respiratoire
- d. Les résultats sur les modules dynamique de cisaillement corroborent les résultats antérieurs obtenus par des tests d'indentation sur les poumons excisés

2. Dans les poumons humains

- a. Les ondes mécaniques sont générées par un transducteur électromécanique appliqué directement à la surface du corps du sujet sur la poitrine
- b. Les champs de déplacement ont été enregistrés au cours des 5 coupes centrales acquises dans les poumons à 100 Hz
- c. Dans les cartes reconstruites des modules de cisaillement dynamique et de perte les structures biomécaniques du système respiratoire sont différenciés
- d. Le module de cisaillement dynamique moyenne sur les trois coupes centrales du poumon corrobore les résultats antérieurs obtenus par des tests d'indentation sur les poumons excisés

Un protocole de recherche clinique complet a été mis en place pour l'évaluation de l'élastographie par résonance magnétique de l'hélium-3 sur des sujets sains et des patients fibrotiques. Les limitations soudaines sur les stocks mondiaux d'hélium-3 ont reporté l'application clinique prévue. La réglementation autour de l'utilisation de l'hélium-3 suggère aujourd'hui d'ouvrir la voie à des solutions d'imagerie alternatives afin d'amener les paramètres mécaniques du poumon à portée de main.

En conclusion, l'élastographie du poumon par résonance magnétique de l'hélium-3 hyperpolarisé est une technique non invasive très sensible qui permet de caractériser les changements des propriétés viscoélastiques du tissu pulmonaire, et a le potentiel pour devenir

une méthode importante dans le diagnostic des maladies pulmonaires, telles que la fibrose, l'emphysème, l'asthme ou le cancer.