



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **03 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur BITKER Laurent**

Titre de la thèse : « *Imagerie fonctionnelle et quantitative des lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique sur poumons sains et agressés* »

Résumé



Les lésions induites par la ventilation mécanique (ventilator-induced lung injuries, VILI) correspondent à l'agression physico-mécanique et inflammatoire qui touche les poumons soumis à une ventilation mécanique, et seraient induites par des réglages inadéquats du respirateur. L'imagerie pulmonaire couplée tomographie par émission de positons (TEP)-scanner permet l'évaluation *in vivo* de ces processus physique et biologique, dès lors qu'un radiotracer spécifique de la réponse inflammatoire est utilisé. L'hypothèse de notre travail est que l'imagerie couplée TEP-scanner avec le [¹¹C](R)-PK11195 comme radioligand spécifique des macrophages permet la quantification et la mise en relation des mécanismes d'agression physique et inflammatoire en rapport avec la ventilation mécanique appliquée à des poumons sains ou agressés, chez l'animal, et la translation de ces concepts à l'homme. Les principaux résultats de nos travaux ont montré que : 1- une ventilation à haut volume courant appliquée à des poumons sains chez l'animal est responsable d'une augmentation significative de l'inflammation pulmonaire quantifiée à l'aide de la *standardized uptake value* du radiotracer [¹¹C](R)-PK11195. Cette augmentation existait en relation avec une augmentation significative de l'étirement dynamique pulmonaire et de l'hyperinflation intracycle mesurées au scanner; 2- la quantification en TEP de la captation pulmonaire du [¹¹C](R)-PK11195 au sein de poumons sains ou agressés par un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) expérimental était significativement améliorée par l'utilisation d'un modèle pharmacocinétique à trois compartiments tissulaires, comparativement à un modèle à deux compartiments. De plus, la captation du radioligand semblait indépendante de la densité pulmonaire de la région dans laquelle elle était mesurée ; 3- le décubitus ventral induisait une diminution de la réponse inflammatoire pulmonaire, comparativement au décubitus dorsal au cours du SDRA expérimental ventilé de façon protectrice, en uniformisant l'aération pulmonaire, en réduisant ainsi le phénomène d'étirement (*strain*) dynamique quantifiées au scanner; 4- chez l'homme, le SDRA associé au COVID-19 présentait deux phénotypes distincts au scanner quantitatif, l'un comparable au SDRA non lié au COVID-19 (soit une perte d'aération associée à une chute de la compliance du système respiratoire), l'autre montrant un compartiment normalement aéré relativement augmenté en lien avec une compliance pulmonaire modérément altérée. En somme, nos travaux démontrent la performance au stade préclinique de l'imagerie couplée TEP-scanner avec le [¹¹C](R)-PK11195, quantification rendue plus performante par l'utilisation d'une modélisation pharmacocinétique multicompartimentale. De plus, l'utilisation de ce traceur a permis de détecter les modulations de la réponse inflammatoire en rapport avec l'administration de réglages ventilatoires délétères ou l'application de stratégie non ventilatoire comme le décubitus ventral. Nous montrons que cette réponse inflammatoire est associée à certains paramètres d'agression mécanique quantifiés au scanner comme l'hyperinflation intracycle ou le *strain* dynamique. L'étude clinique démontre la faisabilité et la pertinence de l'utilisation du scanner quantitatif en pratique clinique afin de détecter et quantifier l'impact de la ventilation mécanique sur le parenchyme. Il sera intéressant à l'avenir d'utiliser le scanner quantitatif pulmonaire afin de guider l'ajustement des réglages du ventilateur chez les patients en SDRA, ceci afin de limiter ou prévenir l'agression mécanique et inflammatoire inhérente à l'utilisation de la ventilation mécanique.

