



HAL
open science

Diffusion de l'hélium-3 hyperpolarisé dans le tissu pulmonaire : évaluation par différentes techniques IRM

Dayane Habib

► **To cite this version:**

Dayane Habib. Diffusion de l'hélium-3 hyperpolarisé dans le tissu pulmonaire : évaluation par différentes techniques IRM. Physique [physics]. Université Paris Sud - Paris XI, 2007. Français. NNT : . tel-00435916

HAL Id: tel-00435916

<https://theses.hal.science/tel-00435916>

Submitted on 25 Nov 2009

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.



UNIVERSITE PARIS-SUD XI
Faculté des Sciences d'Orsay



THÈSE DE DOCTORAT

SPECIALITE : PHYSIQUE

*Ecole Doctorale « Sciences et Technologies de l'Information des
Télécommunications et des Systèmes »*

Présentée par :

Dayane Habib

Sujet :

Diffusion de l'hélium-3 hyperpolarisé dans le tissu pulmonaire : évaluation par
différentes techniques IRM

Soutenue le 24 septembre 2007 devant les membres du jury :

M. Daniel Isabey

Président du jury

Mme. Geneviève Guillot

Directeur de thèse

M. Jean-Pierre Korb

Rapporteur

M. Yannick Crémillieux

Rapporteur

M. Jacques Bittoun

Examinateur

M. Bernard Sapoval

Examinateur

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé à partir de 2004 au sein de l'Unité de Recherche en Résonance Magnétique Médicale (U2R2M) à Orsay, unité mixte de recherche du CNRS (UMR 8081), CNRS-Université Paris-Sud. Il n'aurait pu aboutir sous la forme de ce manuscrit si certaines personnes n'y avaient pas pris part. Je tiens à les en remercier vivement ici.

Mes chaleureux remerciements vont d'abord à ma directrice de thèse Madame Geneviève Guillot. Je veux saluer la qualité de son encadrement, la richesse de ses connaissances, sa rigueur, sa disponibilité, sa patience et ses qualités humaines avec lesquelles elle a supervisé mon travail pendant ces trois années. Je la remercie aussi pour m'avoir fait partager ses passions artistiques. Merci pour tout Geneviève.

Je souhaite remercier Monsieur Jacques Bittoun de m'avoir accueilli dans son unité avec des conditions de travail qui étaient vraiment excellentes.

Je tiens à remercier Monsieur Luc Darrasse pour ses idées indéterminables et ses remarques précieuses. Je le remercie surtout pour le travail réalisé sur le système des gradients où j'ai pu profiter de son savoir faire. J'ai vraiment apprécié l'intérêt qu'il a eu dans mon sujet, son dynamisme et l'étendue de ses compétences.

Que Xavier Maître trouve ici mes remerciements les plus vifs pour m'avoir appris à produire du gaz hyperpolarisé pendant ces trois années. Je tiens à le remercier pour le temps qu'on a passé à préparer le gaz ainsi que pour les différentes discussions et remarques précieuses.

Je remercie aussi Ludovic de Rochefort avec qui j'ai vraiment aimé travailler pendant la première année de ma thèse. Avec lui j'ai pu m'adapter à travailler sur le système actuel du 0,1 T.

Je voudrais également remercier Georges Willoquet qui était toujours présent pour m'aider au cours des expériences. Je le remercie pour m'avoir fait partager un peu de ses connaissances en électronique.

Mes chaleureux remerciements vont à Denis Grebenkov, avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir de travailler pendant toutes mes années de travail à l'U2R2M. Les nombreuses discussions sur le principe de diffusion dans l'acinus humain étaient très précieuses et ont m'aider à avancer. J'ai aussi apprécié sa bonne humeur qui rend le quotidien plus agréable.

J'ai aussi beaucoup apprécié la collaboration que nous avons eue avec Monsieur Jesus Ruiz-Cabello de l'Université de Madrid ainsi qu'avec son équipe. Ses nombreux allers-retours entre Orsay et Madrid m'ont permis de me rendre compte de ses compétences, de sa motivation mais aussi de sa grande gentillesse.

Je remercie aussi l'équipe industrielle de Boehringer-Ingelheim pour son accueil et qui nous a permis à participer aux expériences réalisées avec l'équipe de Madrid.

Je tiens à remercier Messieurs Jean-Pierre Korb et Yannick Crémillieux d'avoir accepter de rapporter ce travail ainsi que Messieurs Daniel Isabey, Jacques Bittoun et Bernard Sapoval de m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury.

Je remercie tous les autres collègues de l'unité pour leur soutien : Emmanuel Durand, Bernard Bandelier, Françoise Rioux, Patrick Gonord, Jean-Pierre Ruaud, Fatiha ainsi que Nabil.

Je n'oublie pas non plus les compagnons de galère Olivier Girard et Simon Lambert. C'est beaucoup grâce à eux que j'ai aimé venir travailler chaque matin pendant ces années.

Je salue et remercie Marie Poirier-Quinot qui était à mes côtés à la fin de cette thèse, j'ai beaucoup apprécié ses conseils et sa bonne humeur. Que Adela trouve ici mes remerciements d'avoir était présente toutes ces années de thèse pour des longues discussions loin de la physique et de m'avoir aidé, je l'a remercie vivement.

Je remercie également mon frère Jamil que j'ai profité de sa présence en France durant les deux dernières années de cette thèse. On a passé des moments agréables tous les deux et je n'oublie pas ton aide pour la correction du manuscrit de thèse ainsi que la préparation à la soutenance.

Je souhaite enfin remercier ceux grâce auxquels je suis arrivé jusque là, qui ont veillé sur moi depuis que je suis né, qui ont tout fait pour que je puisse donner le meilleur de moi : ma mère Geneviève, mon frère Joseph et ma Soeur Jihane. Ce manuscrit de thèse est pour eux.

A Georges qui m'accompagne maintenant et je l'espère pour très longtemps. Je le remercie chaleureusement pour son soutien pendant mes quatre années en France ainsi que pendant la rédaction de ce manuscrit. Il n'a pas hésité à me monter la morale pendant ces années ainsi qu'à supporter patiemment mon absence. Jet te promets que c'est la dernière fois qu'on s'éloigne et que c'est ma dernière thèse. Je te remercie pour tout Georges.

Avec tout mon amour

A la mémoire de mon père



Sommaire

Remerciements	1
Sommaire.....	9
Introduction.....	15
Chapitre 1. Bases physiques de l'IRM des gaz hyperpolarisés.....	19
1.1. Principes de la RMN et de l'IRM	19
1.1.1. Principes de la RMN.....	20
1.1.1.1. L'aimantation nucléaire et la polarisation.....	20
1.1.1.2. Phénomène de Résonance Magnétique Nucléaire	23
1.1.1.3. Observation du signal RMN	25
1.1.2. Codage spatial et RMN.....	25
1.1.3. Rappels sur le principe de diffusion par RMN	26
1.1.3.1. Généralités sur la diffusion libre.....	26
1.1.3.2. Effet d'un gradient permanent	26
1.1.3.3. Diffusion dans un gradient bipolaire.....	28
1.1.4. Bases de l'IRM	29
1.1.4.1. Discrimination spatiale	29
1.1.4.1.1. Gradient de sélection de coupe	30
1.1.4.1.2. Gradient de refocalisation	31
1.1.4.1.3. Gradient de lecture.....	31
1.1.4.1.4. Codage de phase	32
1.1.4.2. Méthodes d'acquisition par TF2D	34
1.1.4.2.1. Séquence d'écho de gradient	34
1.1.4.2.2. Autres types de séquences : « séquence radiale ».....	35
1.2. Physique des gaz hyperpolarisés.....	35
1.2.1. Propriétés de l'hélium-3.....	36
1.2.2. Hélium-3 hyperpolarisé par pompage optique.....	37
1.2.2.1. Hyperpolarisation par échange de spin	37
1.2.2.2. Hyperpolarisation par échange de métastabilité	38
1.2.2.3. Différents appareils de polarisation	39
1.2.3. Sources de relaxation du signal RMN en régime hyperpolarisé.....	40
1.2.3.1. Mouvement de l'aimantation et effet de la RF	40
1.2.3.2. Relaxation longitudinale de l'aimantation	42
1.3. Signal et bruit en IRM- Aspects instrumentaux.....	43

1.3.1. Le signal.....	43
1.3.2. Sources de bruit.....	44
1.3.2.1. Bruit de l'antenne.....	44
1.3.2.2. Bruit de l'échantillon.....	45
1.3.2.3. Couplage à l'environnement.....	46
1.3.2.4. Bruit résultant des différentes sources.....	46
1.3.3. Spécificités des antennes.....	46
1.3.4. Rapport signal sur bruit.....	47
1.3.5. Influence des différents facteurs sur le <i>RSB</i>	48
1.3.5.1. Taille du voxel.....	48
1.3.5.2. Taille de l'antenne.....	48
1.3.5.3. Intensité du champ magnétique.....	48
1.3.5.4. Durée de vie du signal.....	49
1.3.6. Rapport signal sur bruit d'une image IRM (cas Boltzmann et cas hyperpolarisé).....	49
1.4. Effet de la diffusion restreinte sur le signal RMN.....	51
1.4.1. Diffusion dans une géométrie fermée.....	51
1.4.2. Diffusion dans un milieu ouvert.....	52
1.4.3. Atténuation du signal dans des géométries particulières.....	54
Chapitre 2. Morphologie et physiologie pulmonaires.....	55
2.1. Morphologie de l'appareil respiratoire.....	55
2.1.1. Généralités.....	55
2.1.2. Structure histologique.....	57
2.1.2.1. L'arbre bronchique.....	58
2.1.2.2. L'acinus pulmonaire.....	60
2.2. Eléments de physiologie respiratoire.....	63
2.2.1. La ventilation.....	63
2.2.2. Volumes pulmonaires.....	64
2.2.3. Les échanges gazeux.....	67
2.2.3.1. Oxygène dissous dans le plasma.....	67
2.2.3.2. Oxygène combiné avec l'hémoglobine.....	69
2.3. Capacité de diffusion pulmonaire.....	70
2.4. Modèles animaux « les rats ».....	71
2.5. Les différentes maladies pulmonaires.....	72
2.5.1. Emphysème.....	72
2.5.1.1. Evaluation physiologique de l'emphysème (anatomie-pathologie).....	75
2.5.2. Asthme.....	76
2.5.3. Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).....	76
2.5.4. Autres maladies des voies respiratoires.....	77
2.5.4.1. Bronchectasie.....	78
2.5.4.2. Bronchiolite.....	78
2.5.4.3. Mucoviscidose.....	78
2.5.4.4. Déficit en alpha-1-antitrypsine.....	78
2.6. Techniques d'évaluation et d'imagerie des poumons.....	79

2.6.1. Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR).....	79
2.6.2. Évaluation anatomique et fonctionnelle par Imagerie	79
2.6.2.1. Radiographie	80
2.6.2.2. Scanner à Rayons X.....	81
2.6.2.3. Scintigraphie	83
2.6.2.4. IRM du proton.....	84
2.6.2.5. IRM des gaz hyperpolarisés.....	85
2.6.2.6. IRM avec des gaz non polarisés.....	87
2.7. Modèles d'acinus pulmonaire	88
2.7.1. Définition du modèle de Kitaoka.....	89
2.7.1.1. Description de l'algorithme labyrinthique	90
2.7.1.2. Reproduction de l'acinus humain	92

Chapitre 3. Mise en œuvre expérimentale de l'imagerie de l'hélium-3 hyperpolarisé **95**

3.1. Le polariseur	95
3.1.1. Dispositifs du montage du pompage optique.....	96
3.1.2. Mesure de l'absorption du laser	98
3.2. Matériels d'Imagerie.....	100
3.2.1. Spécifications de l'imageur.....	101
3.2.2. Les antennes.....	103
3.2.2.1. Antenne d'émission	103
3.2.2.2. Antenne petit animal	104
3.2.3. Gradiomètre	104
3.3. Cellule scellée et fantômes pour la diffusion de gaz.....	106
3.3.1. Cellule scellée	106
3.3.2. Fantômes et technique de construction	108
3.3.2.1. Fantôme #1.....	108
3.3.2.2. Fantôme #2.....	109
3.3.2.3. Fantôme #3.....	110
3.3.2.4. Description de la technique de construction « stéréolithographie »	111
3.3.2.5. Structure des trois fantômes par scanner à Rayons X.....	112
3.3.2.6. Protocole expérimental pour administration de gaz.....	112
3.4. Séquences.....	115
3.4.1. Séquence de diffusion avec série d'impulsions RF petit angle.....	115
3.4.2. Séquence d'écho de gradient « FLASH ».....	117
3.4.3. Séquence projection-reconstruction « PR ».....	118
3.5. Analyse des données	120
3.5.1. Détermination de l'amplitude initiale de la FID.....	120
3.5.2. Calibration de la fréquence de Larmor et de l'angle de basculement.....	122
3.5.2.1. Calibration de la fréquence de résonance	122
3.5.2.2. Calibration de l'angle de basculement.....	122
3.5.3. Normalisation des données	123
3.6. Calibration des gradients et réglage des offsets.....	124
3.6.1. Interactions entre les différentes parties du système.....	124

3.6.1.1. Mesures directes sur les shims	124
3.6.2. Réglage des preemphasis et des offsets	126
3.6.2.1. Réglage des preemphasis	126
3.6.2.1.1. Forme de la FID avant réglage des preemphasis	127
3.6.2.1.2. Forme de gradient avant et après réglage des preemphasis	128
3.6.2.1.3. Forme de la FID après réglage des preemphasis	130
3.6.2.2. Réglage des offsets	131
3.6.3. Calibration des gradients.....	132
3.6.3.1. Calibration avant et après réglage des preemphasis et des offsets.....	133
3.6.3.2. Changement de position de la pointe de la cellule scellée 16 hPa.....	135
3.6.3.3. Changement de position de la cellule scellée 16 hPa	136
3.6.3.3.1. Axe de la cellule parallèle à l'axe de gradient Y	136
3.6.3.3.2. Axe de la cellule parallèle à l'axe de gradient Y avec changement de sa position dans l'antenne	139

Chapitre 4. Etude de la diffusion dans un modèle d'acinus pulmonaire avec de l'hélium-3 hyperpolarisé **141**

4.1. Simulations de Monte Carlo	142
4.2. Détermination de la pression P et du coefficient de diffusion libre D_0	143
4.2.1. Pression P et erreur relative	143
4.2.2. Coefficient de diffusion libre D_0 et erreur relative	143
4.3. Résultats.....	145
4.3.1. Mesure de diffusion d'hélium-3 dans fantôme #1 (1 ^{ère} réalisation)	145
4.3.1.1. Atténuation du signal : Comparaison entre expériences et simulations	145
4.3.1.2. Décroissance du signal expérimental pour différentes pressions	148
4.3.1.3. Signal sur les trois directions de gradient à une pression similaire	148
4.3.1.3.1. Diffusion de l'hélium-3 aux plus basses pressions (130-140 hPa).	149
4.3.1.3.2. Diffusion de l'hélium-3 dans le fantôme à des pressions similaires (162-183 hPa).....	150
4.3.1.4. Décroissance d' ADC/D_0 sur les trois axes de gradient X, Y et Z.....	151
4.3.2. Mesure de diffusion d'hélium-3 dans fantôme #1 (2 ^{ème} réalisation)	153
4.3.2.1. Validation des résultats de diffusion sur fantôme #1 (1 ^{ère} réalisation) ..	154
4.3.2.2. Pressions complémentaires sur fantôme #1 (2 ^{ème} réalisation)	156
4.3.2.3. Tendence d' ADC/D_0 en fonction de $D_0^{1/2}$: comparaison entre les deux réalisations du fantôme #1	157
4.3.3. Etude de la diffusion d'hélium-3 dans le fantôme #2.....	159
4.3.3.1. Atténuation du signal expérimentale et numérique	159
4.3.3.2. Décroissance d' ADC/D_0 : comparaison entre fantômes #1 et #2	160
4.3.4. Mesure de diffusion dans le fantôme #3	163
4.3.4.1. Atténuation du signal expérimentale et numérique	163
4.3.4.2. Décroissance d' ADC/D_0 sur le fantôme #3.....	164
4.3.5. Forte et faible pressions dans les trois fantômes.....	165
4.3.6. Angle de basculement apparent dans les trois fantômes.....	166
4.4. Discussion	168
4.5. Conclusion	173

Chapitre 5. Mise en œuvre d'une nouvelle séquence basée sur un train d'échos de spin	177
5.1. Description de la séquence.....	177
5.1.1. Description de la séquence avec 12 valeurs de b	178
5.1.2. Description de la séquence avec différents temps de diffusion	179
5.2. Validation de la séquence	180
5.2.1. Principe	181
5.2.2. Validation sur cellule scellée 16 hPa	183
5.2.2.1. Traitement des données pour la séquence CPMG	183
5.2.2.2. Validation pour plusieurs intensités de gradient.....	184
5.2.2.3. Validation pour plusieurs temps de diffusion	187
5.2.3. Influence des défauts 180° sur l'atténuation du signal	189
5.3. Etude de diffusion sur fantôme #1 à temps de diffusion variable.....	190
5.4. Discussion	192
5.5. Conclusion	193
Chapitre 6. Applications <i>in vivo</i> sur le petit animal.....	195
6.1. Diffusion fonction du temps : résultats antérieurs	196
6.2. Protocole des expériences sur les animaux	197
6.3. Etude de la diffusion à intensité de gradient variable	199
6.4. Etude de la diffusion à temps longs	201
6.4.1. Mesure de l'ADC avec de l'hélium-3 pur	202
6.4.2. Mesure de l'ADC avec de l'hélium-3 mélangé à l'hélium-4	204
6.5. Images FLASH avec pondération de diffusion.....	207
6.5.1. Méthode de détermination des cartes ADC.....	208
6.5.2. ADC pour les poumons sains et avec emphysème.....	212
6.6. Discussion	214
6.7. Conclusion	217
Conclusion	219
Tables des symboles	225
Table des abréviations	227
Publications relatives à ce travail	229
Bibliographie	231

Introduction

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une technique de diagnostic médical puissante basée sur le principe de la résonance des noyaux de certains atomes (en imagerie clinique, il s'agit le plus souvent du proton, le noyau de l'atome d'hydrogène) en présence d'un champ magnétique constant et sous l'action d'un autre champ magnétique dans la gamme des radio-fréquences. Elle permet de fournir des images tridimensionnelles et en coupe, de grande précision anatomique. Elle est capable non seulement de caractériser l'anatomie des organes mais de donner des informations quantifiables de leur fonction. Les premiers développements en IRM datent des années 1973 par Lauterbur où des premières images bidimensionnelles *in vitro* ont été publiées. Les premières images *in vivo* chez l'homme ont été réalisées en 1977 sur un doigt. Aujourd'hui, après toutes ces années d'évolution, l'IRM est devenue une technique majeure de l'imagerie médicale moderne. Elle représente dans plusieurs domaines médicaux la technique d'imagerie de référence.

Le poumon est un organe d'échange de gaz. Sa fonction principale consiste à permettre à l'oxygène de l'air atmosphérique de pénétrer dans le sang veineux et au gaz carbonique de sortir. La structure des poumons permet l'écoulement du gaz dans une première région de transport appelée « région conductrice » vers une deuxième région appelée « zone respiratoire » où s'effectuent les échanges gazeux par diffusion. Pour réaliser ces fonctions, le poumon est constitué des voies aériennes intrapulmonaires et du parenchyme respiratoire constituant l'ensemble des alvéoles de forme polyédrique. L'échange gazeux se produit dans les terminaisons de l'arbre bronchique « les alvéoles » qui sont le siège des échanges gazeux entre l'air et le sang, à travers la membrane alvéolaire. Ainsi, la fonction unique des voies aériennes intrapulmonaires est le transport de l'air à l'intérieur du poumon, et le rôle du parenchyme pulmonaire où les bronches sont alvéolées est l'échange gazeux. En particulier, l'acinus pulmonaire est défini comme l'ensemble des conduits ayant pour origine une même bronchiole respiratoire et constituant l'unité de ventilation. C'est une structure arborescente constituée d'environ

les six dernières générations. Les échanges gazeux ne s'effectuent que dans la zone de respiration où toutes les branches de l'acinus participent à ces échanges gazeux et sont ventilées par une même entrée.

L'IRM classique de proton est une méthode très puissante pour visualiser différents organes tels que le médiastin et le cœur et faire des diagnostics en médecine, mais elle ne convient pas, dans sa forme conventionnelle, pour l'imagerie des poumons. En effet, le signal RMN reste très faible dans le parenchyme pulmonaire : cela est dû au fait que le volume du poumon est principalement occupé par de l'air (50 à 80%) donc pauvre en protons ; de plus le parenchyme est très finement réparti, et les effets de susceptibilité magnétique à l'interface air-tissu du parenchyme raccourcissent considérablement la durée de vie du signal RMN. Par ailleurs, depuis l'invention de la technique de pompage optique par Alfred Kastler en 1950, il est possible d'augmenter d'une façon considérable l'aimantation nucléaire (la polarisation) de noyaux comme celui de l'hélium-3 et du xénon-129. L'imagerie des voies aériennes avec des gaz hyperpolarisés n'est utilisée que depuis une dizaine d'année (1994). C'est en 1995 que des chercheurs ont réussi pour la première fois à visualiser par IRM, en champ magnétique élevé, le contenu de poumons humains en faisant inhaler du gaz polarisé.

L'IRM des voies respiratoires avec un gaz polarisé donne tout d'abord directement accès à des images de ventilation. La résolution reste grossière par rapport aux tailles alvéolaires, en raison de l'atténuation du signal par diffusion dans les gradients de champ utilisés pour l'acquisition IRM elle-même. Cependant on peut aussi exploiter cet effet pour obtenir des images pondérées en diffusion, qui donnent ainsi accès à une cartographie de distribution éventuelle de taille des structures alvéolaires, en particulier en cas de pathologies telles que l'emphysème. Particulièrement, l'IRM des gaz hyperpolarisés (hélium-3 ou xénon-129), une fois combinée avec la diffusion, a pu être employée pour l'imagerie de ventilation du poumon et également pour le diagnostic de l'emphysème pulmonaire. Ce progrès a suscité un vif intérêt et divers développements du fait que l'emphysème est parmi les maladies les plus répandues et représentent une cause significative de mortalité dans le monde. En effet l'étude de la diffusion par résonance magnétique nucléaire (RMN) de gradient de champ était déjà appliquée à la caractérisation des milieux poreux et elle était connue comme un outil efficace pour évaluer leur structure géométrique avant qu'elle ne soit appliquée sur le poumon humain. Plusieurs groupes ont ensuite étudié la possibilité de diagnostiquer l'emphysème par IRM de diffusion d'hélium-3 hyperpolarisé. Le coefficient de diffusion apparent (*ADC*) est un

paramètre extrêmement attrayant car on pense pouvoir le relier au confinement du gaz. Des mesures d' ADC sur des sujets sains et avec de l'emphysème ou des modèles animaux ont confirmé une augmentation d' ADC en cas d'emphysème. Il a aussi été observé que ce coefficient apparent diminue avec le temps de diffusion.

Cette technique d'IRM des gaz hyperpolarisés reste actuellement peu disponible et elle nécessite un appareillage dédié, une maîtrise en hyperpolarisation de gaz ainsi que des séquences. La compétence d'une dizaine d'années à l'U2R2M dans ce domaine nous a permis de réaliser ce travail de thèse qui s'inscrit dans ce contexte pour la mesure de diffusion dans des modèles d'acinus pulmonaire montrant que l'atténuation du signal dévie par rapport au comportement prévu de décroissance exponentielle en G^2 , G étant l'intensité de gradient. Cette observation indique une certaine ambiguïté sur la possibilité de quantifier de façon absolue l' ADC . De plus, nous avons réalisé une étude *in vivo* sur petit animal de la dépendance d' ADC avec le temps de diffusion, à l'aide de séquences originales rapides développées au sein du laboratoire, et en collaboration avec une équipe de l'Université de Madrid. Celle-ci a apporté en particulier la maîtrise d'un modèle animal d'emphysème.

Dans le premier chapitre seront présentées les bases physiques de l'IRM indispensables pour ce travail en insistant plus particulièrement sur les aspects propres aux gaz hyperpolarisés. Les processus d'hyperpolarisation de l'hélium-3 seront également traités ainsi que l'effet de la diffusion restreinte des gaz sur le signal RMN dans des géométries particulières.

Le deuxième chapitre présente les notions de base sur la morphologie, la physiologie, la pathologie pulmonaire. L'unité d'échange gazeux dans les poumons, « l'acinus pulmonaire », sera particulièrement étudiée pour une meilleure compréhension de ce travail. Les méthodes actuelles d'imagerie pulmonaire ainsi que les applications réalisées jusqu'à présent seront présentées. Enfin, le modèle morphologique de Kitaoka ainsi que l'algorithme proposé qui est à la base de la géométrie considérée dans ce travail sera détaillé.

Le troisième chapitre détaille la mise en œuvre expérimentale pour l'imagerie des gaz hyperpolarisés, ainsi qu'une description des fantômes d'acinus pulmonaire utilisés pour la mesure de diffusion. Les séquences de diffusion basées sur l'application d'une série d'impulsions RF petit angle et les séquences d'imagerie standard sont ensuite

rapidement présentées. Enfin le gradiomètre contrôlant le profil temporel des gradients de champ magnétique, ainsi que son intensité est décrit.

Le quatrième chapitre présente l'étude de la diffusion restreinte de l'hélium-3 hyperpolarisé dans des modèles d'acinus pulmonaire à des dimensions 10 fois supérieures à celles du vrai acinus. Des fantômes avec différentes tailles et connexions ont été étudiés représentant l'acinus sain, ou l'acinus dans le stade précoce de l'emphysème, avec agrandissement des tailles alvéolaires caractéristique de l'emphysème d'une part ou destruction des parois inter-alvéolaires survenant aux premiers stades de l'emphysème d'autre part. L'étude a été réalisée expérimentalement et comparée à une simulation numérique par Monte-Carlo, en vue de disposer d'un outil d'analyse pour mieux comprendre l'effet de l'architecture sur l'atténuation du signal.

Dans le cinquième chapitre une nouvelle séquence rapide basée sur le principe d'échos multiples de spin (CPMG) à intensité de gradient variable ainsi qu'à temps de diffusion long est présentée et comparée à une séquence petit angle. Les rapports signal sur bruit (*RSB*) réalisables par unité de temps par des mesures dans une cellule cylindrique de gaz à faible pression sont comparés ainsi qu'à des résultats de simulation numérique. Enfin, nous présentons rapidement les premiers résultats obtenus avec cette séquence d'échos multiples de spin (CPMG) à temps de diffusion variable dans des expériences effectuées sur le modèle d'acinus pulmonaire sain.

Nous consacrons le sixième chapitre à une étude menée *in vivo* sur le petit animal sur l'appareil bas champ magnétique du laboratoire. Nous avons en particulier examiné l'atténuation du signal en fonction du gradient, ainsi que la dépendance en temps de diffusion de la valeur d'*ADC* à l'aide des nouvelles séquences CPMG. L'étude a été menée sur des rats sains ainsi que sur des animaux avec emphysème. L'utilisation d'une séquence à grand angle de basculement donne l'accès à une mesure rapide et précise dans l'échelle de temps de 100 ms, correspondant à des déplacements au-dessus de la dimension de l'acinus pulmonaire. Les mesures globales sont également comparées aux cartes d'*ADC* obtenues à partir des acquisitions FLASH standard.

Une conclusion générale résume les principaux apports de notre travail, et discute des perspectives de travail possibles pour des études futures.

Chapitre 1. Bases physiques de l'IRM des gaz hyperpolarisés

Le phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN) est décrit depuis 1946, par les deux scientifiques F. Bloch et E. Purcell. Ces deux derniers avaient jeté les bases de la résonance magnétique nucléaire (RMN) en même temps mais de manière indépendante. Jusqu'en 1972, la RMN a été exclusivement un outil de chimiste. En 1973, P. Lauterbur [1- Lauterbur 1973] montra comment, avec la RMN, il était possible d'obtenir des images. Les premières images chez l'homme ont été réalisées en 1979. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) s'est très rapidement développée et est apparue dans le domaine médical au début des années 80. L'IRM est aujourd'hui répandue dans le monde entier et ne cesse d'apporter plus d'informations sur le fonctionnement de l'organisme.

Dans ce chapitre sont abordés les principes physiques de la résonance magnétique nucléaire (RMN) et l'atténuation du signal RMN sous l'effet d'un gradient de champ magnétique ainsi que les mécanismes de localisation spatiale du signal RMN (IRM) en insistant plus particulièrement sur les aspects propres aux gaz hyperpolarisés. Les aspects théoriques de l'hyperpolarisation de l'hélium-3 seront traités, ainsi que la conséquence de la diffusion des gaz dans un milieu confiné sur la résonance magnétique.

1.1. Principes de la RMN et de l'IRM

Les moments magnétiques des noyaux produisent, à l'équilibre dans un champ magnétique constant, une polarisation paramagnétique nucléaire. L'application d'un champ radiofréquence perpendiculairement au champ magnétique constant engendre une précession forcée de la totalité de la polarisation autour du champ magnétique constant. De ce fait, il résulte une composante de la polarisation nucléaire perpendiculaire à la fois au champ magnétique constant et au champ radiofréquence et il est montré que, dans des conditions normales de laboratoire, cette composante peut induire une tension mesurable.

Cette tension est le signal RMN qu'on peut alors enregistrer. Ce phénomène sera suivi par le retour progressif de l'aimantation à l'état d'équilibre, c'est la relaxation.

1.1.1. Principes de la RMN

L'aimantation nucléaire, source du signal RMN dépend de la polarisation des noyaux. La RMN utilise habituellement la polarisation existante dans un champ magnétique à l'équilibre thermique. En régime hyperpolarisé, la polarisation est indépendante du champ magnétique et est beaucoup plus élevée qu'en régime thermique, ce qui permet une augmentation importante du signal RMN.

1.1.1.1. L'aimantation nucléaire et la polarisation

Le moment cinétique propre des particules, ou spin, est une des caractéristiques intrinsèques d'une particule au même titre que sa masse ou encore sa charge électrique. A ce moment cinétique est associé un moment magnétique qui lui est proportionnel, les interactions de ce moment magnétique avec un champ magnétique externe étant à la base du phénomène de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Le noyau atomique est caractérisé par le nombre quantique de spin I_s , relatif à son moment cinétique intrinsèque \vec{J} (pour les noyaux qui nous intéressent le proton (^1H) et l'hélium-3 (^3He), I_s est égal à $\frac{1}{2}$). Ce moment cinétique est quantifié et ne prend pour amplitude que des valeurs demi-entières de \hbar entre $\pm I_s \hbar$ (avec $\hbar = \frac{h}{2\pi}$ où $h \approx 6,6262 \cdot 10^{-34}$ J·s est la constante de Planck). Du fait de la charge électrique du noyau, ce moment cinétique entraîne l'apparition d'un moment magnétique noté $\vec{\mu}$ colinéaire au moment cinétique tel que :

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{J} \quad <1-1>$$

où γ est le rapport gyromagnétique du noyau [2- Cohen-Tannoudji 1977]. Par extension, on utilisera « spin » pour décrire un système possédant un moment cinétique \vec{J} et un moment magnétique $\vec{\mu}$.

Pour un spin $\frac{1}{2}$, comme pour ^1H et ^3He , en présence d'un champ magnétique statique d'amplitude B_0 , il y a levée de dégénérescence et les spins se regroupent sur deux niveaux d'énergie. Le niveau le plus bas correspond à un moment magnétique parallèle à B_0 , et celui le plus élevé correspond à une direction antiparallèle à B_0 . La transition du niveau

de basse énergie vers le niveau de haute énergie peut s'effectuer par absorption d'une énergie égale à la différence d'énergie entre les deux niveaux :

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 \quad <1-2>$$

De plus, les moments magnétiques subissent un mouvement de rotation autour de la direction du champ magnétique à une fréquence ν_0 appelée fréquence de Larmor qui lui est proportionnelle :

$$\nu_0 = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \quad <1-3>$$

avec $\omega_0 = 2\pi\nu_0 = \gamma B_0$ la pulsation de Larmor.

A cause de son abondance dans les tissus, le noyau le plus étudié en RMN est l'hydrogène ^1H ; mais d'autres noyaux d'intérêt biologique comme le phosphore ^{31}P ou le sodium ^{23}Na par exemple ont été étudiés. L'hélium ^3He et le Xénon ^{129}Xe , gazeux dans les conditions ambiantes de température et de pression, sont particulièrement intéressants pour l'imagerie des poumons grâce à leur capacité à être hyperpolarisés.

Il faut aussi mentionner la possibilité d'utiliser le fluor qui est un noyau intéressant pour l'étude de gaz par RMN et IRM, car son rapport gyromagnétique est très proche de celui du proton. De plus les gaz fluorés (C_2F_6 , SF_6) sont inertes chimiquement, leurs molécules comportent plusieurs noyaux ^{19}F ce qui raccourcit le temps de relaxation longitudinale.

Les valeurs de quelques rapports gyromagnétiques, les plus souvent utilisés, sont données dans le Tableau 1-1 pour le champ magnétique de 0,1 T utilisé dans ce travail. Les fréquences RMN sont dans la gamme des radiofréquences (RF).

Tableau 1-1 Rapport gyromagnétique de quelques noyaux de spin $\frac{1}{2}$ avec leur fréquence à 0,1 T.

noyau	γ (rad·T ⁻¹ ·s ⁻¹)	ν_0 (MHz)
^1H	$2,675 \cdot 10^8$	4,26
^3He	$2,038 \cdot 10^8$	3,24
^{129}Xe	$7,408 \cdot 10^7$	1,18
^{19}F	$2,518 \cdot 10^8$	4,01

Un ensemble de N noyaux de spins non nuls placé dans un champ magnétique statique produit une aimantation M parallèle au champ magnétique. Pour ^1H et ^3He de spin $\frac{1}{2}$, les

deux états $\pm 1/2$ sont caractérisés par des populations parallèle ($+1/2$) n_{\uparrow} et antiparallèle ($-1/2$) n_{\downarrow} avec $N = n_{\uparrow} + n_{\downarrow}$ à partir desquelles on définit la polarisation nucléaire :

$$P = \frac{n_{\uparrow} - n_{\downarrow}}{N} \quad <1-4>$$

La polarisation rend compte de la proportion « utile » des spins, contribuant à une aimantation macroscopique. L'aimantation macroscopique est résultante des moments magnétiques élémentaires. Si $n = N/V$ est la densité de noyaux dans le volume V , alors l'aimantation nucléaire macroscopique disponible est proportionnelle à la polarisation nucléaire et possède une intensité :

$$M = \frac{\gamma \hbar}{2} n P \quad <1-5>$$

Cette aimantation est la grandeur physique observée par RMN. Pour augmenter la valeur de l'aimantation pour un noyau donné, on peut donc augmenter la densité d'atomes ou la polarisation.

A l'équilibre thermique, la répartition de ces noyaux de spin $1/2$ entre l'état parallèle et l'état antiparallèle suit la loi de Boltzmann, et la polarisation à température ambiante peut être approchée par :

$$P \approx \frac{\gamma \hbar B_0}{2 k T} \quad <1-6>$$

avec k est la constante de Boltzmann et T la température absolue. Par suite, l'aimantation nucléaire macroscopique est égale à :

$$M = \frac{\gamma^2 \hbar^2}{4 k T} n B_0 \quad <1-7>$$

La polarisation est donc proportionnelle à l'intensité du champ magnétique et au carré du rapport gyromagnétique, et inversement proportionnelle à la température de la population de noyaux. Pour un champ de 0,1 T et à température ambiante, la polarisation du proton ou de l'hélium est de l'ordre de 10^{-7} . Cette faible valeur de polarisation conduit à une aimantation assez faible. En effet, les populations parallèle et antiparallèle sont presque identiquement peuplées, et ceci conduit en général à une faible sensibilité de la résonance magnétique nucléaire. On peut augmenter la polarisation en diminuant la température (difficilement réalisable pour les utilisations biomédicales) ou encore en augmentant l'intensité du champ magnétique.

Le moyen le plus intéressant jusqu'à présent pour augmenter l'aimantation, source du signal RMN, est l'hyperpolarisation qui consiste à produire une polarisation supérieure à celle obtenue à l'équilibre thermique et à travailler hors équilibre. Dans ce cas, la

polarisation est indépendante de la température et du champ magnétique. La polarisation est notablement augmentée et par suite une plus forte aimantation est disponible pour la RMN.

1.1.1.2. Phénomène de Résonance Magnétique Nucléaire

Le phénomène de résonance magnétique est créé par l'interaction d'un système de spins non nuls avec, d'une part, un fort champ magnétique statique \vec{B}_0 et d'autre part, un faible champ magnétique RF \vec{B}_1 perpendiculaire à \vec{B}_0 , tournant à la fréquence de Larmor :

$$\vec{B}_1 = B_1 \cos(\omega_0 t) \vec{X} - B_1 \sin(\omega_0 t) \vec{Y} \quad <1-8>$$

Le comportement du moment magnétique \vec{M} de l'ensemble de spins soumis à un champ magnétique \vec{B} ($\vec{B} = \vec{B}_0 + \vec{B}_1$) a un mouvement décrit par l'équation phénoménologique de Bloch *et al.* [3- Bloch 1946]. L'équation représentant ce comportement de \vec{M} au cours du temps dans un repère orthonormé $(O, \vec{X}, \vec{Y}, \vec{Z})$ est décrite ci-dessous :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \wedge \vec{B} + \frac{(M_0 - M_z) \vec{Z}}{T_1} - \frac{(M_x \vec{X} + M_y \vec{Y})}{T_2} \quad <1-9>$$

La convention usuelle est d'aligner la composante statique du champ magnétique selon l'axe \vec{Z} . T_1 est le temps de relaxation longitudinale, c'est-à-dire le temps dont l'aimantation a besoin pour revenir à l'équilibre thermique après une excitation. T_2 est le temps de relaxation transversale et présente le temps disponible pour observer le signal. M_x , M_y et M_z désignent les composantes de \vec{M} dans $(O, \vec{X}, \vec{Y}, \vec{Z})$, le repère de l'appareil, M_z est égale à M_0 à l'équilibre thermodynamique.

Le champ RF \vec{B}_1 perturbe l'aimantation, et le signal RMN est obtenu en mesurant le retour de celle-ci à l'équilibre. Lors de l'application de \vec{B}_1 , le moment magnétique est mis hors équilibre. Si \vec{B}_1 est appliqué pendant une durée τ , l'angle de basculement de l'aimantation α (en radian) vaut :

$$\alpha = \gamma B_1 \tau \quad <1-10>$$

Après l'excitation RF, l'aimantation revient à sa position d'équilibre dans un mouvement de précession autour de \vec{B}_0 , à la fréquence de Larmor suivant les deux constantes de temps T_1 et T_2 (cf. Figure 1-1).

Après un basculement de $\pi/2$, l'aimantation est présentée par <1-11> et <1-12> :

$$M_z = M_0 \left[1 - \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right) \right] \quad \text{<1-11>}$$

$$M_{tot} = M_0 \left[\exp\left(-\frac{t}{T_2} + i\omega_0 t\right) \right] \quad \text{<1-12>}$$

$M_{tot} = M_x + iM_y$, cette expression décrit les composantes du moment magnétique dans le plan transversal en notation complexe.

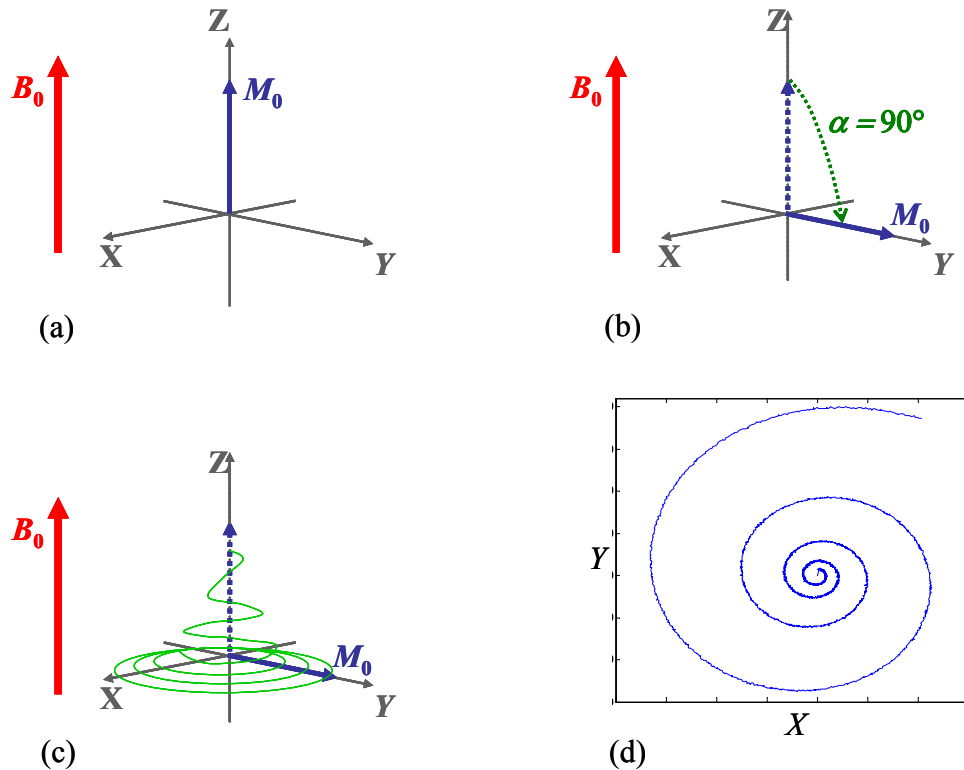


Figure 1-1 (a) Aimantation M_0 à l'équilibre ; (b) Basculement de l'aimantation M_0 d'un angle $\alpha = 90^\circ$ dans le plan transversal après une excitation RF ; (c) Retour de l'aimantation M_0 vers la position d'équilibre en un mouvement complexe ; (d) Observation du signal RMN recueilli dans le plan complexe.

1.1.1.3. Observation du signal RMN

La rotation de l'aimantation dans le plan transversal à la pulsation ω_0 provoque une variation de flux induit dans un circuit résonant placé à proximité, appelée l'antenne, proportionnel à la composante transversale M_{tot} . Cette variation de flux se traduit par l'apparition d'une force électromotrice dans le circuit de l'antenne. Le signal RMN observé (force électromotrice induite dans la bobine) est appelé « signal d'induction libre » plus connu par « Free Induction Decay » et noté (FID). Le signal observé est présenté sous la forme complexe :

$$S(t) = K\omega_0 M_0 \sin(\alpha) \exp\left(-\frac{t}{T_2} + i\omega_0 t\right) \quad <1-13>$$

K est le gain du système de détection, c' est une constante.

Ce signal d'induction libre nous permet d'accéder à l'intensité de l'aimantation, à la fréquence de Larmor et à la relaxation transversale.

1.1.2. Codage spatial et RMN

Le phénomène RMN est rendu sensible à la position si on réalise une variation spatiale de l'intensité du champ magnétique. On réalise ainsi une variation spatiale de la fréquence de précession des spins. Ce principe a été utilisé indépendamment dans les années (1965-1973) dans deux buts : i) soit analyser la diffusion des porteurs de spins par suivi de la décroissance du signal [4- Stejskal 1965] où un seul gradient est appliqué, ii) soit coder l'espace pour obtenir des images [1- Lauterbur 1973] en appliquant les gradients selon les trois directions de l'espace.

Le gradient ou les gradients souhaités sont superposés au champ magnétique B_0 . On les obtient à l'aide des bobines de gradient, une pour chaque direction de l'espace en IRM, dont la géométrie de construction est telle que parcourues par un courant constant, elles génèrent un champ magnétique dépendant de la position r dans l'espace. Plus précisément, on superpose au champ magnétique B_0 constant une composante de champ magnétique selon la même direction (z par convention), variant linéairement selon l'axe du gradient. On exprime le gradient selon :

$$\vec{G} = \vec{\nabla} \cdot B_z \quad <1-14>$$

La résultante du champ magnétique s'exprime selon l'équation <1-15> :

$$B_z = B_0 + \vec{G} \cdot \vec{r} \quad <1-15>$$

Cette variation spatiale de l'intensité du champ magnétique permet une variation associée de la fréquence de résonance de spin. Par suite, la fréquence de Larmor en ce point est donnée par :

$$\nu(\vec{r}) = \nu_0 + \frac{\gamma}{2\pi} \vec{G} \cdot \vec{r} \quad \langle 1-16 \rangle$$

1.1.3. Rappels sur le principe de diffusion par RMN

1.1.3.1. Généralités sur la diffusion libre

Dans un espace ouvert où la diffusion est libre, le parcours quadratique moyen d'une particule de son point de départ au bout d'un temps t est donné en 3D par la loi d'Einstein :

$$l = \sqrt{6Dt} \quad \langle 1-17 \rangle$$

D est le coefficient de diffusion libre.

L'éloignement moyen de la particule en 1D s'écrit sous la forme suivante :

$$L = \sqrt{2Dt} \quad \langle 1-18 \rangle$$

Plusieurs coefficients de diffusion libre sont présentés dans le Tableau 1-2, pour H₂O liquide et pour ³He pur et mélangé à de l'azote ou à de l'air.

Tableau 1-2 Coefficients de diffusion libre pour l'eau, l'hélium-3 et le C₂F₆.

Milieu	D (cm ² /s)
H ₂ O liquide	$2 \cdot 10^{-5}$
³ He pur	2
³ He dans l'azote ou l'air	0,8
C ₂ F ₆ pur	0,033

Notons que les coefficients de diffusion d'³He reportés dans le Tableau 1-2 sont indiqués dans les conditions standard de température et de pression.

En présence d'un gradient de champ magnétique, les spins seront marqués selon leur position. Il en résulte un déphasage fonction du gradient de champ magnétique.

1.1.3.2. Effet d'un gradient permanent

Lorsque les particules diffusent dans un gradient de champ magnétique, le phénomène de diffusion introduit un nouveau terme à l'équation de Bloch <1-9>. On obtient alors l'équation de Bloch-Torrey [5- Torrey 1956] :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \wedge \vec{B} + \frac{(M_0 - M_z) \vec{Z}}{T_1} - \frac{(M_x \vec{X} + M_y \vec{Y})}{T_2} + D \cdot \vec{\nabla}^2 \vec{M} \quad <1-19>$$

où $D \cdot \vec{\nabla}^2 \vec{M}$ correspond à l'effet de diffusion.

Cet effet a été observé et analysé tout d'abord par Hahn [6- Hahn 1950] dans un milieu où les spins diffusent dans un gradient constant (cf. Figure 1-2).

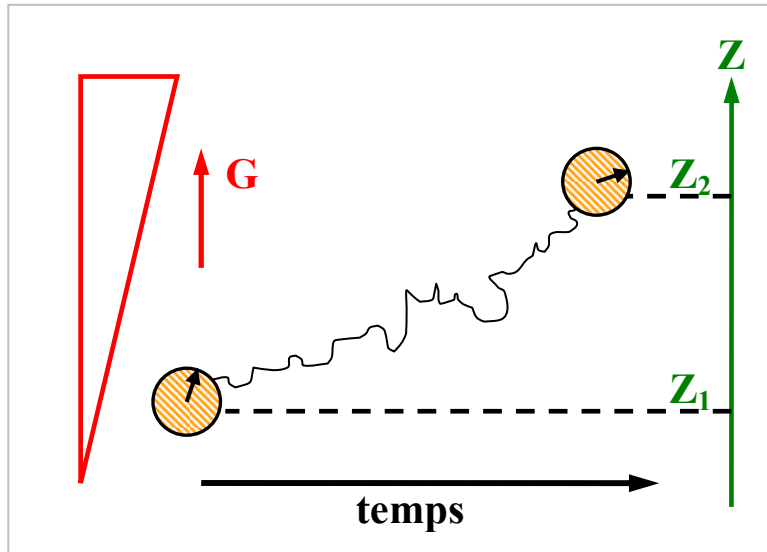


Figure 1-2 Dans un gradient de champ magnétique constant, l'intensité de champ n'est plus la même pour tous les spins ; par suite ils ne tournent plus à la même fréquence. Ils se déphasent, et l'aimantation est alors plus faible par rapport à l'aimantation avant l'application du gradient.

On peut montrer que l'effet de la diffusion moléculaire en régime libre sur l'atténuation du signal en présence d'un gradient de champ magnétique G , en fonction du temps, aussi appelée équation de Stejskal-Tanner est donné par :

$$S = S_0 \exp(-b \cdot D) \quad <1-20>$$

où S_0 est le signal sans pondération de diffusion à gradient nul, D le coefficient de diffusion libre et b l'expression suivante [4- Stejskal 1965] liée à la forme du gradient et exprimée par :

$$b = \gamma^2 \int_0^T \left(\int_0^t G(\tau) d\tau \right)^2 dt \quad <1-21>$$

γ est le rapport gyromagnétique.

L'atténuation du signal trouvée en fonction du temps après une impulsion RF de 90° s'écrit :

$$S = S_0 \exp\left(-\frac{\gamma^2 G^2 D t^3}{3}\right) \text{ (ici } b = \frac{\gamma^2 G^2 t^3}{3} \text{)} \quad <1-22>$$

Une impulsion RF de 180° appliquée au temps $t=T_E/2$ avec T_E le temps de formation d'un écho, va inverser toutes les phases. Les spins n'ayant pas changé de position vont subir un gradient opposé à celui qui les avait déphasés entre le temps 0 et t . Ils subiront alors un même déphasage entre t et $2t$ le temps de formation d'écho mais dans le sens inverse, et leur déphasage net à l'écho sera nul. En revanche, les spins qui s'étaient déplacés vont voir un gradient différent, et ils seront déphasés. L'atténuation du signal à $T_E=2t$ est alors de la forme :

$$S = S_0 \exp\left(-\frac{\gamma^2 G^2 D (2t)^3}{12}\right) \text{ (ici } b = \frac{\gamma^2 G^2 (2t)^3}{12} \text{)} \quad <1-23>$$

1.1.3.3. Diffusion dans un gradient bipolaire

Une autre méthode de pondération du signal de diffusion a été proposée par Stejskal et Tanner en 1965 [4- Stejskal 1965]. Dans ce cas, le gradient de champ magnétique qui est la cause du déphasage des spins, et donc de la pondération en diffusion du signal, n'est pas constant, mais appliqué sous la forme de deux impulsions (cf. Figure 1-3). C'est le type de gradient qu'on retrouve dans la plupart des séquences de diffusion actuelles. Cela offre l'avantage de définir clairement le temps de diffusion sur lequel est mesuré le déplacement des molécules. Après une excitation RF, les spins vont basculer dans le plan transversal. L'application d'un premier gradient de diffusion, d'amplitude G et de durée δ va déphaser les spins. Les molécules diffusent pendant le temps τ entre les deux gradients de diffusion. Ils seront rephasés sous l'effet du second gradient de diffusion, de durée δ également (cf. Figure 1-3). Le temps de diffusion est défini par $\Delta = \delta + \tau$.

Si les spins sont en mouvement, alors le déphasage produit par le premier gradient ne va pas être totalement compensé par le second. Les spins ayant bougé ils ne verront pas le gradient de champ de la même manière les deux fois. Le rephasage ne sera pas total. Il va y avoir une perte de signal [4- Stejskal 1965].

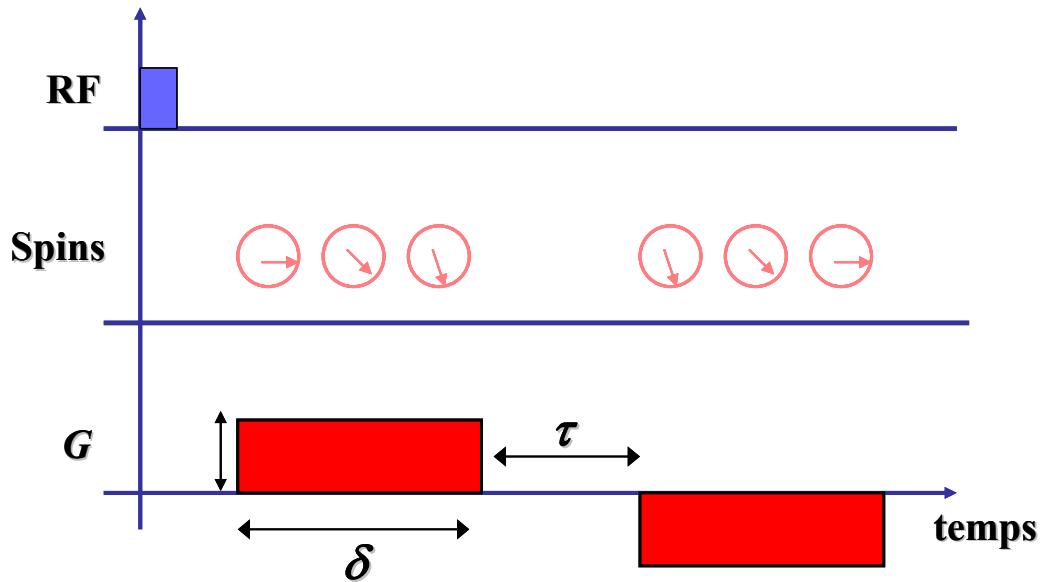


Figure 1-3 L'application d'un premier gradient de champ magnétique de durée δ a pour effet de déphaser les spins. Les spins diffusent pendant le temps τ . L'inversion du signe du gradient avec la même amplitude G et la même durée δ , a pour effet d'inverser le signe de l'évolution des phases c'est-à-dire les rephaser.

Dans ce cas, la valeur de b dépend de la forme du gradient et vaut $b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\tau + \frac{2\delta}{3} \right)$ pour un gradient de forme rectangulaire.

1.1.4. Bases de l'IRM

Les trois directions orthogonales sont classiquement distinguées pour une acquisition d'images bidimensionnelles selon la convention suivante. Les deux directions dans le plan de l'image sont appelées axe de lecture (G_x) et axe de codage (G_y), l'axe de sélection de coupe (G_z) étant normal aux autres. Il faut souligner qu'il ne s'agit que d'une convention, étant donné que les bobinages de gradient sont commandés indépendamment et de performances assez comparables, les trois orientations (sagittale, coronale ou transverse) sont possibles indifféremment.

1.1.4.1. Discrimination spatiale

La variation spatiale de l'intensité du champ magnétique permet une variation associée de la fréquence de résonance des spins comme on a déjà vu.

Le plan de Fourier [8- Ljunggren1983], appelé aussi espace des k , est caractérisé au temps t par \vec{k} :

$$\vec{k}(t) = \gamma \int_0^t \vec{G}(\tau) d\tau \quad <1-24>$$

pour lequel l'origine des temps coïncide avec l'impulsion RF basculant l'aimantation.

Pour obtenir une image 2D d'un objet, il faut appliquer un gradient de champ magnétique selon deux directions de l'espace. Par suite le signal peut s'écrire sous la forme suivante :

$$S(k_x, k_y) = \iint \rho(x, y) \exp i(k_x x + k_y y) dx dy \quad <1-25>$$

$\rho(x, y)$ est la répartition spatiale de l'aimantation.

Si on effectue alors la transformée de Fourier 2D du signal $S(k_x, k_y)$, on obtiendra alors l'image demandée [9- Haacke 1999].

1.1.4.1.1. Gradient de sélection de coupe

L'application d'un gradient selon la direction z simultanément à l'impulsion RF d'excitation permet de réaliser un basculement sélectif de l'aimantation dans une coupe. Seuls les spins situés dans la région où le champ magnétique correspond à une résonance dans le spectre de l'onde RF vont subir le basculement dans le plan transversal. On sélectionne ainsi une coupe perpendiculaire à la direction z (cf. Figure1-4). La bande passante de l'impulsion RF correspond à une épaisseur déterminée [9- Haacke 1999]. Pour exciter une tranche d'une manière homogène il faut que le spectre de l'impulsion soit rectangulaire. Ce type de spectre est théoriquement obtenu par une impulsion d'enveloppe $B_1(t)$ en forme de sinus cardinal.

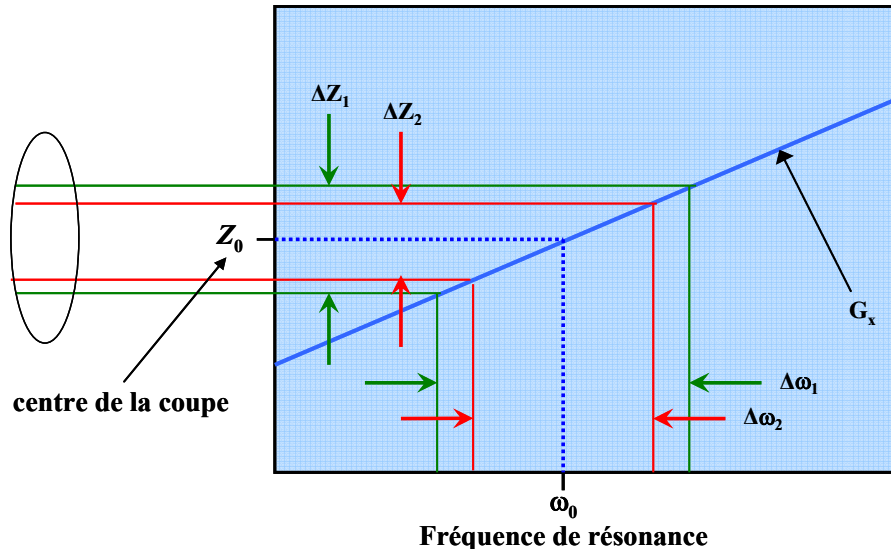


Figure 1-4 Principe de la sélection d'une coupe en IRM 2D. L'épaisseur de la coupe est déterminée par la largeur $\Delta\omega$ du spectre de l'impulsion et de la valeur du gradient G_z .

Pour une bande passante d'émission BW , l'épaisseur de coupe souhaitée Δz impose l'amplitude du gradient de sélection G_z selon l'équation <1-26> :

$$G_z = \frac{2\pi BW}{\gamma \Delta z} \quad \langle 1-26 \rangle$$

1.1.4.1.2. Gradient de refocalisation

L'excitation sélective réalisée par l'application simultanée de l'impulsion radiofréquence et du gradient de champ magnétique G_z produit un changement de phase des aimantations transversales excitées. Alors, une impulsion de gradient appliquée sur le même axe z appelée gradient de refocalisation est nécessaire pour rétablir l'état de phase initial. On note que l'aire totale de ce gradient est approximativement égale à la moitié de l'aire du gradient de sélection.

1.1.4.1.3. Gradient de lecture

Le codage par la fréquence est effectué par l'application du gradient de lecture lors de l'enregistrement du signal. L'aimantation transversale va décroître rapidement du fait de l'étalement des fréquences de résonance créées dans la direction x par l'inhomogénéité du champ magnétique. La fréquence de ce signal va dépendre linéairement de la position dans l'espace selon la direction du gradient (cf. Figure 1-5).

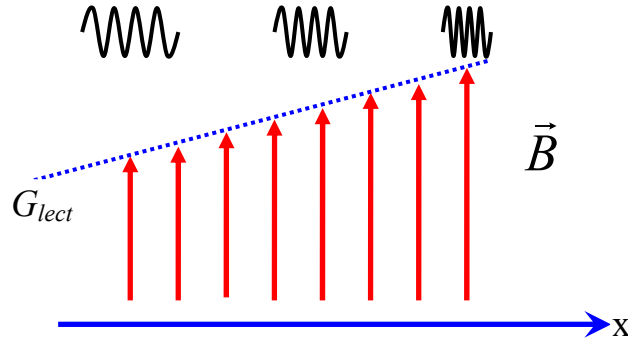


Figure 1-5 En appliquant un gradient de champ magnétique dans la direction x , la fréquence de résonance sera proportionnelle à la position x .

On considère ce gradient comme constant avec une amplitude G_x . L'identification des différentes fréquences et donc de la provenance du signal, par transformation de Fourier, permet la localisation 1D du signal et par conséquent la formation d'une image. Le signal ainsi codé s'étend sur une bande passante limitée et l'amplitude du gradient est inversement proportionnelle au temps d'échantillonnage t_{ech} :

$$G_x = \frac{2\pi}{\gamma FOV t_{ech}} \quad <1-27>$$

Ici FOV est le champ de vue spatial. Le signal est échantillonné avec le temps d'échantillonnage $t_{ech} = 1/\nu_{ech}$ (ν_{ech} est la fréquence d'échantillonnage) en continu pendant le temps d'observation T_{obs} . Notons que la taille du plus petit élément de volume « voxel » (ou la résolution spatiale) est :

$$\delta x = \frac{FOV}{N_x} \quad <1-28>$$

avec N_x le nombre des points échantillonnés acquis pendant la lecture.

En exprimant la résolution spatiale en fonction du gradient de lecture, on aura :

$$\delta x = \frac{2\pi\nu_{ech}}{\gamma G_x N_x} \quad <1-29>$$

1.1.4.1.4. Codage de phase

L'image bidimensionnelle est obtenue par le codage de phase. La méthode consiste à répéter l'acquisition du signal en introduisant un gradient de codage d'amplitude G_y pendant un temps τ_{ph} entre la sélection de coupe et le gradient de lecture (cf. Figure 1-6).

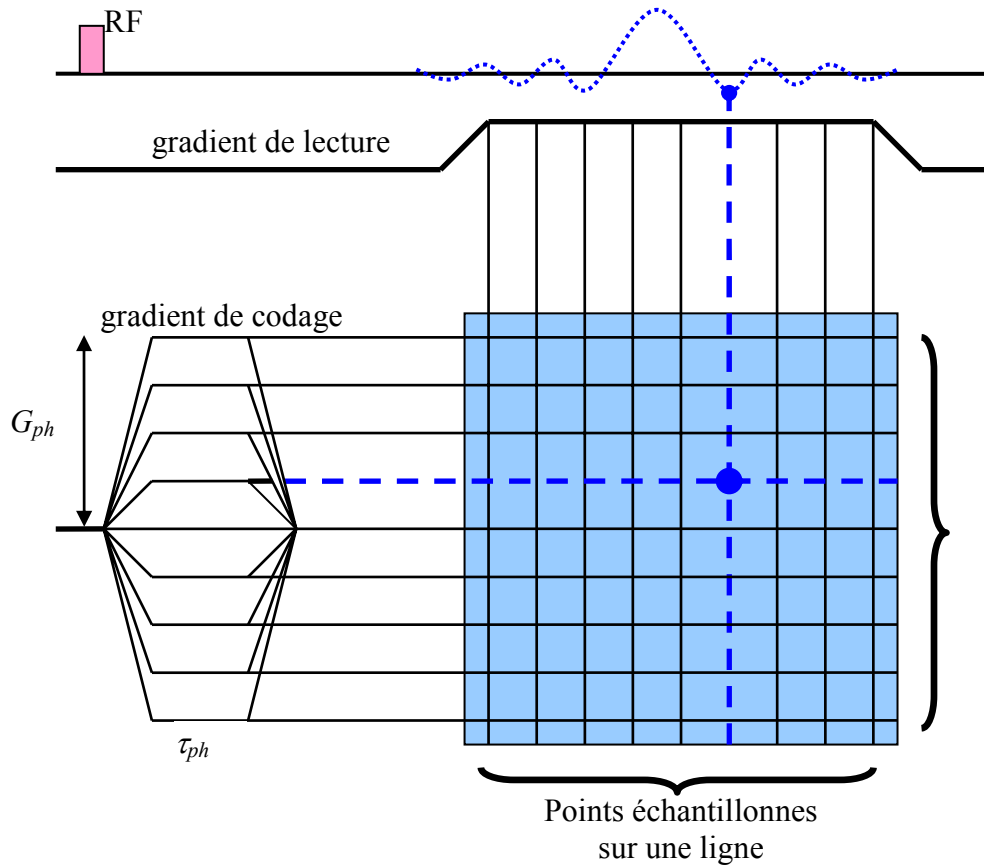


Figure 1-6 Le gradient de codage G_y est appliqué après l'excitation RF. Le gradient de lecture G_x est appliqué après G_y et pendant l'acquisition du signal. Chaque point échantillonné garde la mémoire des déphasages provoqués par ces deux impulsions de gradient. Le plan de Fourier sera échantillonné en répétant l'acquisition et en faisant varier l'amplitude du gradient de codage G_y à chaque fois.

L'expérience est répétée N_y fois, avec à chaque répétition une valeur différente de gradient de codage de phase G_y . Ces valeurs de G_y sont espacées de $2\pi/FOV$, et le plan de Fourier est acquis de manière échantillonnée dans cette direction. Chaque répétition du gradient de codage de phase est désignée par le temps de répétition T_R et le temps total d'acquisition pour une image sera alors $T_{acq}=N_y T_R$. Ainsi, l'image finale est déduite par une transformée de Fourier bidimensionnelle. Le formalisme du plan de Fourier, décrit en 1983 [10- Twieg 1983, 8- Ljunggren 1983], permet de décrire de façon assez simple les différentes stratégies d'acquisition de l'image (cf. Figure 1-6).

La résolution spatiale sur l'axe de codage de phase est donnée dans ce cas par <1-30> :

$$\delta y = \frac{\pi}{\gamma G_y \tau_{ph}} \quad \text{<1-30>}$$

1.1.4.2. Méthodes d'acquisition par TF2D

1.1.4.2.1. Séquence d'écho de gradient

La séquence d'imagerie est un chronogramme décrivant la chronologie des impulsions radiofréquences et des gradients permettant la localisation, déjà expliqués dans le paragraphe 1.1.4. (cf. Figure 1-7 a). La technique présentée ici, est une méthode de balayage cartésien du plan de Fourier (cf. Figure 1-7 b). En l'absence des gradients G_x et G_y , k_x et k_y sont égales à zéro et on est à l'origine du plan de Fourier. En appliquant le gradient G_x , on balaie une ligne du plan de Fourier. En deuxième lieu, après un temps de répétition T_R , la séquence précédente est répétée en intercalant entre l'impulsion RF et le gradient G_x , le gradient G_y de codage de phase, avec pour résultat le balayage d'une deuxième ligne du plan du Fourier. Cette étape est répétée N_y fois le nombre de pas de codage de phase repartit symétriquement autour du centre du plan de Fourier (ligne $k_x = 0$). Après N_y pas de codage de phase, le plan est construit et l'image est obtenue par une simple transformation de Fourier.

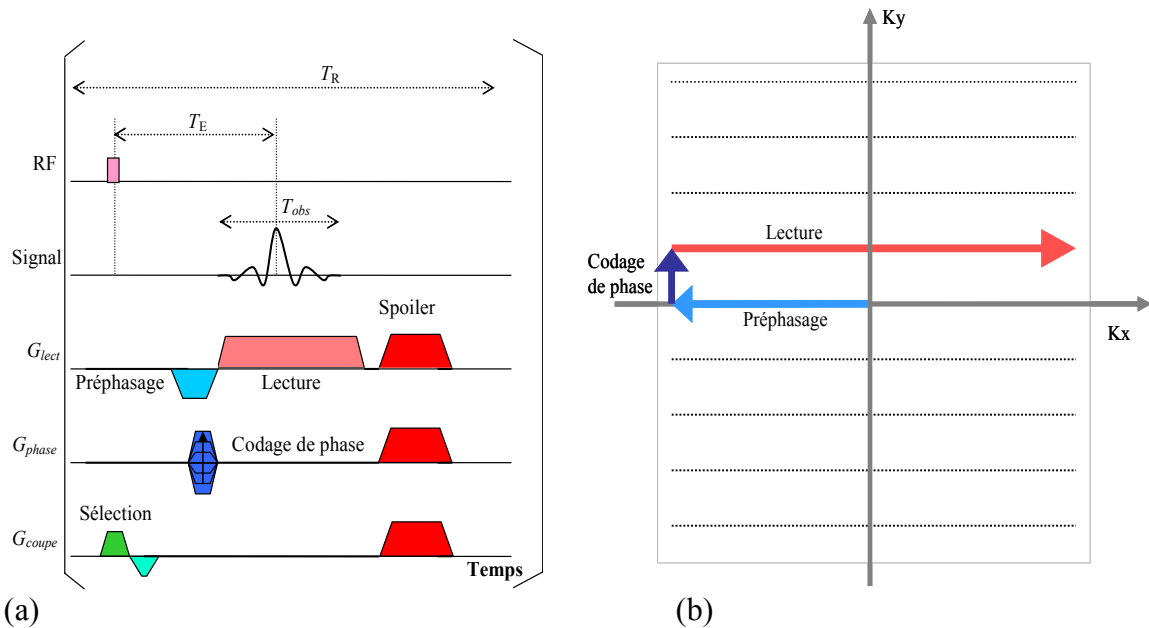


Figure 1-7 (a) Chronogramme de la séquence d'écho de gradient ; (b) Trajectoire correspondante dans le plan de Fourier.

L'avantage principal de la séquence d'écho de gradient est qu'elle permet d'obtenir des acquisitions relativement rapides. Son défaut principal est qu'elle ne permet pas de corriger des inhomogénéités statiques du champ magnétique. Cela peut être gênant dans le cas de différences de susceptibilité magnétique des tissus biologiques.

1.1.4.2.2. Autres types de séquences : « séquence radiale »

Le principe de la séquence radiale se définit par l'acquisition de rayons ou de diamètres dans le plan de Fourier (cf. Figure 1-8).

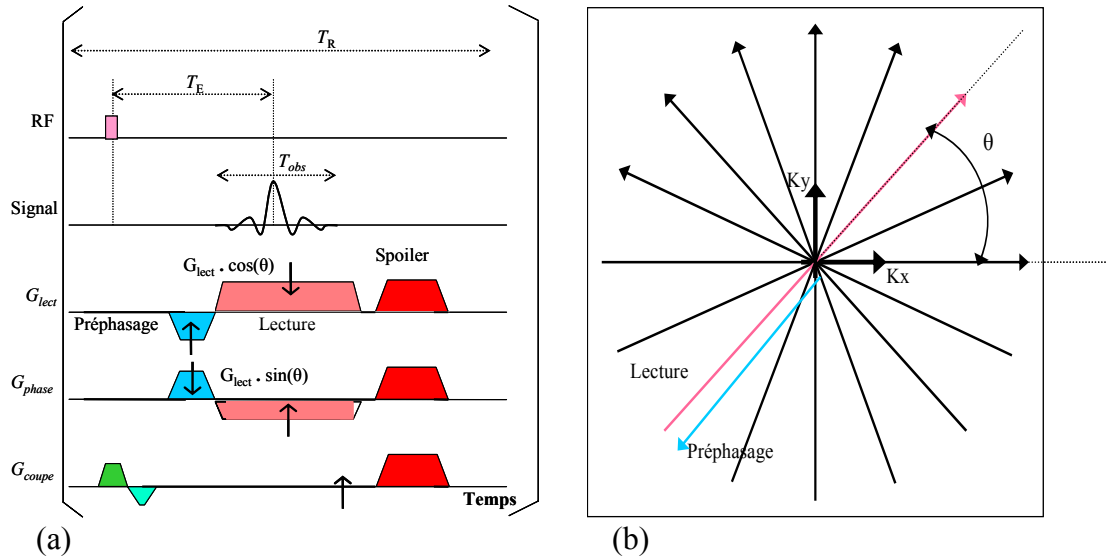


Figure 1-8 (a) Chronogramme de la séquence radiale ; (b) Les trajectoires correspondantes dans le plan de Fourier.

Ce mode d'acquisition a été proposé en IRM par Lauterbur [1- Lauterbur 1973], et il est inspiré des techniques tomographiques par l'acquisition de projections de l'objet selon de multiples incidences. La répétition du gradient de lecture G_x pour lequel l'orientation varie, constitue l'acquisition. Cette séquence présente plusieurs avantages, dont les plus importants sont qu'elle permet une réduction importante du temps d'écho. De plus, elle n'a pas de direction privilégiée, ce qui permet de diluer les artefacts de mouvement dans le plan de Fourier. Ces avantages et d'autres sont détaillés par Peters *et al.* [11- Peters 2000, 12- Peters 2006] et Rasche *et al.* [13- Rasche 1995].

1.2. Physique des gaz hyperpolarisés

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une méthode très puissante pour visualiser différents organes et faire des diagnostics en médecine. Jusqu'à nos jours, cette technique est restée peu employée en pneumologie, en grande partie parce que les poumons n'apportent qu'un signal très faible en IRM du fait de leurs troubles fonctionnels.

Le signal utilisé en IRM clinique est produit par les noyaux d'hydrogène -des protons- mais certains gaz comme l'hélium-3 et le xénon-129 peuvent aussi émettre un signal RMN. Il était donc intéressant de travailler sur ces gaz pour observer les voies aériennes. Cependant, ces gaz n'émettent qu'un très faible signal insuffisant à la formation d'une image. La technique de pompage optique, inventée par Alfred Kastler en 1950, était utilisée depuis 1963 pour augmenter l'aimantation de l'hélium-3 et pouvoir utiliser ce dernier en IRM.

La combinaison de ces deux techniques, l'IRM et le pompage optique, a permis aux chercheurs en 1994 [14- Albert 1994], de visualiser pour la première fois, le contenu de poumons de rat *ex vivo*, en faisant inhaler du gaz hyperpolarisé (xénon 129). Ce progrès a très vite suscité un grand intérêt et divers développements. L'utilisation d'hélium-3 *in vivo* a rapidement suivi, et des images ont été acquises sur des poumons humains en 1996 [15- Bachert 1996]. L'IRM de l'hélium-3 hyperpolarisé permet ainsi d'obtenir des images de ventilation pulmonaire. De plus on peut mesurer localement le coefficient de diffusion du gaz dans les alvéoles, reflétant le niveau de restriction dans celles-ci. Cette technique présente donc un potentiel important dans l'étude des maladies pulmonaires obstructives, en particulier l'emphysème.

1.2.1. Propriétés de l'hélium-3

L'hélium est un des éléments les plus fréquents dans l'univers. Le nom dérive du mot grec hélios, qui signifie soleil. Il a été découvert en 1868 aussi bien par Janssen que par Lockyer.

C'est un élément chimique monoatomique incolore, inodore, sans saveur, non toxique et ininflammable. Il n'existe qu'en tant que gaz, sauf dans des conditions extrêmes. Des conditions extrêmes sont également nécessaires pour créer les quelques composés de l'hélium qui sont tous instables dans des conditions normales de température et de pression. Son isotope stable le plus abondant est l'hélium-4 et l'isotope le plus rare est l'hélium-3. Ce dernier possède deux protons et un neutron et par conséquent un spin nucléaire $\frac{1}{2}$. Sa masse molaire est de $3,016 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

C'est un gaz inerte. Dans des conditions standards de température et de pression, l'hélium se comporte pratiquement comme un gaz idéal. Sa conductivité thermique est supérieure à celle de tous les gaz, hydrogène excepté, et sa chaleur spécifique est inhabituellement élevée. L'hélium est aussi le gaz le moins hydrosoluble de tous les gaz connus. Sa viscosité dynamique est de $17 \mu\text{Pa}\cdot\text{s}$ à 293 K [16- Slaman 1991]. Son coefficient d'auto

diffusion est de l'ordre de $2 \cdot 10^{-4} \text{ m}^2/\text{s}$ [16- Slaman 1991] et d'inter diffusion dans l'azote de $0,8 \cdot 10^{-4} \text{ m}^2/\text{s}$ à 1 atm et 293 K [17- Bidinosti 2003].

L'hélium est chimiquement non réactif dans toutes les conditions normales, en raison de sa valence égale à zéro. Comme pour les autres gaz nobles, les niveaux d'énergie de l'hélium sont métastables, ce qui lui permet de rester ionisé dans une décharge électrique dont le voltage est inférieur à son potentiel d'ionisation. L'hélium peut former des composés instables avec le tungstène, l'iode, le fluor, le soufre et le phosphore quand il est soumis à une décharge électro-luminescente par un bombardement d'électrons, où un plasma se forme.

L'hélium est utilisé également en cryogénie. Sa solubilité dans le sang est beaucoup plus faible que celle de l'azote et du xénon [18- Goto 1998, 19- Pollack 1992].

1.2.2. Hélium-3 hyperpolarisé par pompage optique

On peut augmenter considérablement la polarisation nucléaire d' ^3He par pompage optique. Deux méthodes se sont développées en parallèle. La première consiste à réaliser un échange de spin entre un atome alcalin et un atome d'hélium-3. La seconde utilise les collisions d'échange de métastabilité entre des atomes d'hélium-3. Ces deux méthodes seront abordées dans ce paragraphe.

1.2.2.1. Hyperpolarisation par échange de spin

Les collisions dites d'échange de spin entre un atome alcalin, le plus souvent du rubidium, et un atome d'hélium-3 [20- Wallker 1997] permettent de transférer la polarisation électronique de Rb à la polarisation nucléaire de ^3He . L'atome alcalin est polarisé par pompage optique à $\lambda = 795 \text{ nm}$ correspondant à la transition atomique $5S_{1/2} - 5P_{1/2}$. Lors d'une collision entre un atome de rubidium polarisé électroniquement et un atome d'hélium-3, le couplage hyperfin entre l'électron externe de l'alcalin et le noyau du gaz rare agit ; il s'ensuit un transfert de la polarisation électronique de l'alcalin vers le niveau fondamental de l'hélium-3 [21- Bouchiat 1960].

La pression du gaz est élevée, de l'ordre de plusieurs bars. Des températures de l'ordre de 170-200°C sont requises pour créer une vapeur de rubidium.

Dans ces conditions, le pompage optique par échange de spin permet de polariser des volumes d'hélium-3 limités (par exemple 200 cm^3), à des fortes pressions (plusieurs bars) avec des polarisations de l'ordre de 0,25-0,45 [22- Rich 2002]. Un inconvénient majeur de cette méthode est la lenteur du processus puisque la polarisation se construit au bout de plusieurs voire plusieurs dizaines d'heures [23- Hasson 1999].

1.2.2.2. Hyperpolarisation par échange de métastabilité

Une autre méthode intéressante de polarisation par pompage optique utilise les collisions d'échange de métastabilité entre des atomes d'hélium-3 dans l'état métastable 2^3S_1 et dans l'état fondamental 1^1S_0 [24- Schearer 1963, 25- Colegrove 1963, 26- Nacher 1985]. Cette méthode de polarisation a été utilisée au cours de tout notre travail expérimental.

Le principe de la méthode de pompage optique par échange de métastabilité mise au point dans les années 60 par Colegrove, Franken et Schearer est schématisé en Figure 1-9.

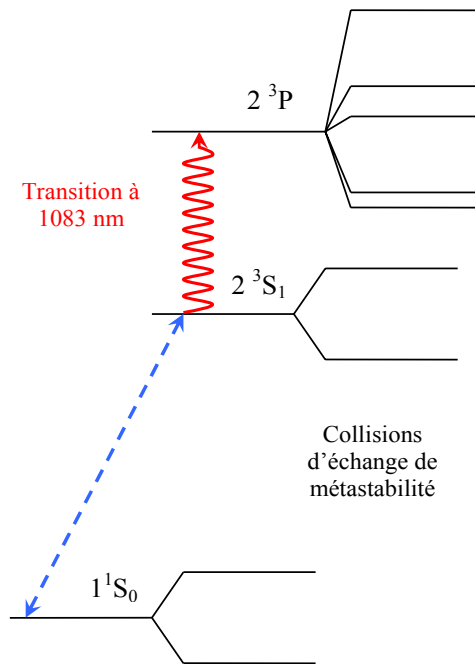


Figure 1-9 Premiers niveaux de l'hélium-3 intervenant dans le pompage optique par échange de métastabilité.

Une décharge permet de peupler l'état métastable 2^3S_1 après une cascade radiative. Les atomes métastables 2^3S_1 ont une durée de vie radiative importante (de l'ordre de 1 heure). Les atomes d'hélium portés dans l'état excité 2^3S_1 métastable par une décharge radiofréquence sont orientés par pompage optique en utilisant la transition 2^3S_1 - 2^3P à $\lambda=1083$ nm sous un champ magnétique de 1,5 mT. A l'aide du couplage hyperfin, la polarisation est transférée aux noyaux des atomes métastables. Lors d'une collision d'échange de métastabilité, un atome dans l'état fondamental $He(1^1S_0)$ et un atome métastable polarisé nucléairement $He_{\uparrow}(2^3S_1)$ échangent leur état d'excitation électronique

[27- Dupont-Roc 1971, 28- Dupont-Roc 1973]. L'atome He se trouve alors polarisé nucléairement dans son état fondamental.

Ce processus de pompage optique par échange de métastabilité de l'hélium-3 est réalisé dans un champ magnétique statique faible, de l'ordre de quelques milliteslas, et à température ambiante. L'échange de métastabilité est une méthode qui ne permet de polariser le gaz qu'à des pressions faibles, de l'ordre de mbar, mais avec des temps de construction de la polarisation beaucoup plus courts, de l'ordre de quelques secondes. Les taux de polarisation atteints sont élevés et les volumes polarisés peuvent atteindre plusieurs litres. Les meilleures performances du pompage optique en termes de polarisation nucléaire stationnaire et taux de production de l'aimantation sont obtenues en excitant la transition C_8 ou C_9 (cf. Figure 1-10) [26- Nacher 1985, 29- Gentile 1993].

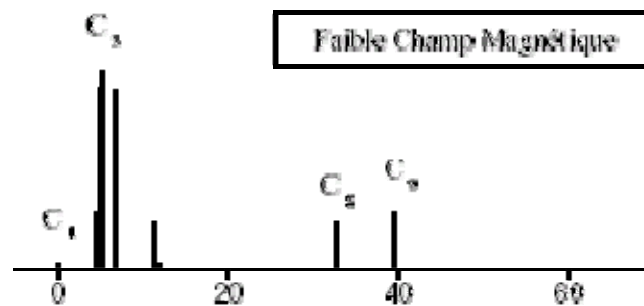


Figure 1-10 Positions relatives des raies de l'hélium-3 en champ magnétique de l'ordre de mT.

1.2.2.3. Différents appareils de polarisation

Plusieurs appareils sont utilisés dans le monde entier dans le but de polariser l'hélium-3. Ces appareils de polarisation ont pour principe l'échange de spin ou de métastabilité déjà détaillée. En effet, un appareil local basé sur la méthode d'échange de spin est commercialisé par une grande société américaine pour presque toutes les équipes travaillant sur l'IRM des gaz hyperpolarisés. Mais d'autres équipes universitaires ont pu monter leur propre appareil basé sur le principe d'échange de métastabilité. C'est ainsi qu'une équipe de l'Ecole Normale Supérieure à Paris avec celle de l'U2R2M a développé un appareil portatif. De plus, il y a un appareil centralisé développé avec le même principe à Mainz où le gaz est envoyé par train ou par avion dans toute l'Europe.

1.2.3. Sources de relaxation du signal RMN en régime hyperpolarisé

L'hyperpolarisation augmente l'aimantation des gaz comme l'hélium-3, ce qui permet par la suite de les utiliser en IRM. Mais des difficultés liées à l'utilisation de ces gaz hyperpolarisés sont présentes. En régime hyperpolarisé et contrairement au régime d'équilibre thermique, plusieurs contraintes sont présentes, notamment la perte irrémédiable de l'aimantation du gaz lors d'excitations radiofréquence répétées, ainsi que la disparition rapide de l'état d'hyperpolarisation du gaz à cause de la présence de l'oxygène. Dans ce paragraphe, seront étudiés l'effet de l'application d'une impulsion RF sur le signal RMN et les principales sources de relaxation longitudinale.

1.2.3.1. Mouvement de l'aimantation et effet de la RF

En régime hyperpolarisé, l'aimantation initiale longitudinale est créée par pompage optique. L'application d'une excitation RF d'un angle α bascule l'aimantation longitudinale dans le plan transversal. Le signal RMN est alors obtenu. Toutefois, après disparition du signal dans le plan transversal, l'aimantation revient vers l'état d'équilibre thermique au bout du temps T_1 . L'aimantation a perdu un facteur $\cos(\alpha)$ par l'excitation RF, et elle ne peut pas revenir à l'état initial. Le phénomène de dépolarisation est montré sur la Figure 1-11. La perte après n excitations RF s'écrit comme $\prod_i^n \cos(\alpha_i)$, tel que α_i sont les angles de basculement successifs.

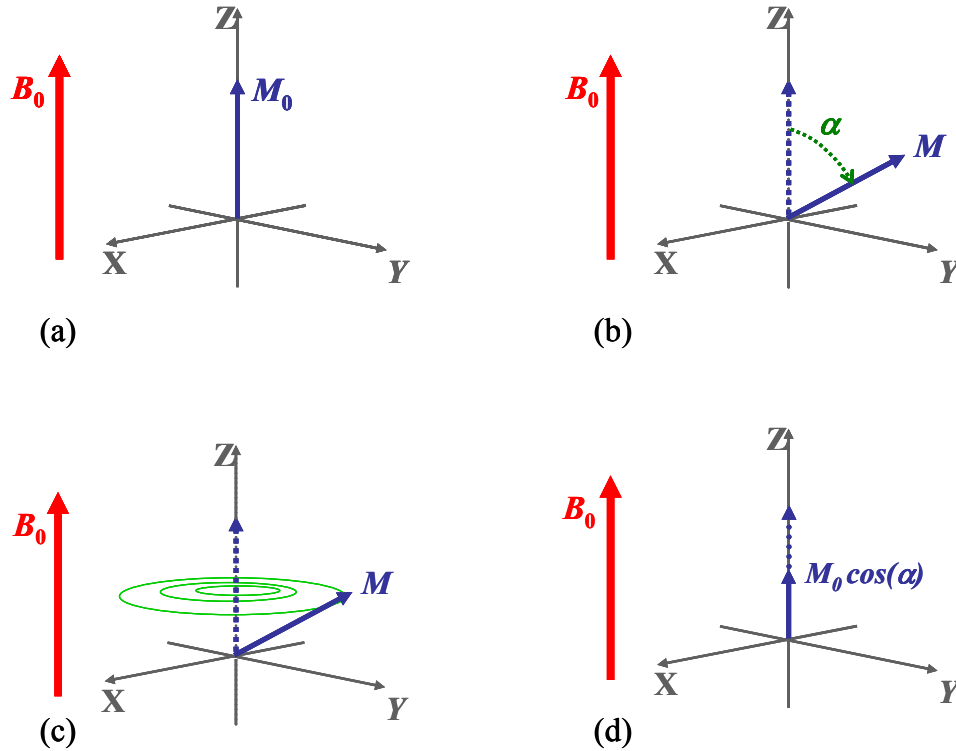


Figure 1-11 (a) L'aimantation M_0 à l'état hyperpolarisé ; (b) Elle est basculée d'un angle α dans le plan transversal ; (c) L'aimantation précesse autour de l'axe Z (d) pour atteindre un état moins polarisé.

Dans ce cas d'hyperpolarisation, le mouvement de l'aimantation est modifié par rapport à l'équation <1-9>, où le retour à l'équilibre n'est plus M_0 mais zéro. Le mouvement de l'aimantation est présenté dans <1-31> :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \wedge \vec{B} - \frac{M_z}{T_1} \vec{Z} - \frac{(M_x \vec{X} + M_y \vec{Y})}{T_2} \quad <1-31>$$

L'équation <1-31> montre que la relaxation longitudinale se produit selon une loi exponentielle avec la constante de temps T_1 .

En imagerie, ce phénomène induit un filtrage du plan de Fourier dans des séquences multi-shots à angle de basculement constant [30- Zhao 1996]. Une autre stratégie d'optimisation de l'ordre d'acquisition des lignes a été proposée pour l'imagerie en écho de gradient. Alors un remplissage partiel du plan de Fourier est effectué. Il serait aussi théoriquement possible de combiner les deux stratégies. L'autre partie est calculée grâce aux propriétés de symétrie de l'espace K. On obtient ainsi un remplissage très rapide du plan de Fourier.

1.2.3.2. Relaxation longitudinale de l'aimantation

Les sources de relaxation longitudinales sont les suivantes : les interactions avec des parois qui sont principalement dues à l'état de la surface du contenant et surtout à la présence des impuretés sur les parois, les inhomogénéités de champ magnétique, la présence d'éléments paramagnétiques et les interactions entre des atomes d'hélium.

Dans les cellules de verre classiques, le temps de relaxation T_1^w est de quelques dizaines à quelques centaines d'heures [31- Heil 1995]. Au contact avec les poumons, la contribution pariétale est de plusieurs minutes [32- Deninger 1999].

La diffusion dans un champ magnétique inhomogène est une autre source intervenant sur la relaxation longitudinale T_1^d [31-Heil 1995] :

$$\frac{1}{T_1^d} = k \left(\frac{1}{B} \frac{d\overline{B}_r}{dr} \right)^2 \frac{1}{P} \quad <1-32>$$

où k désigne une constante dépendante de la vitesse quadratique moyenne des atomes et du temps inter-collision, B est l'intensité du champ magnétique principal, P est la pression et $d\overline{B}_r/dr$ caractérise l'inhomogénéité du champ magnétique (c'est la valeur moyenne sur le contenant du gradient de la composante transversale du champ magnétique). La conservation du gaz à pression atmosphérique dans un champ homogène (proche d'être unidirectionnel sur le volume considéré) limite l'effet de cette source de relaxation et on peut obtenir T_1^d de quelques dizaines d'heures.

En pratique, la plus importante source de relaxation de l'aimantation provient des interactions entre les atomes d'hélium et d'autres molécules paramagnétiques. En fait, l'oxygène est l'élément fortement paramagnétique qui a le plus d'effet *in vivo*. D'après la loi empirique proposée par [33- Saam 1995], le temps de relaxation T_1^O de l'hélium est décrit par l'équation <1-33> :

$$T_1^O = n \frac{T^{1,42}}{P_{O_2}} \quad <1-33>$$

$n = 7,48 \cdot 10^{-4} \text{ s} \cdot \text{K}^{-1,42} \text{ atm}$ est une constante, T est la température en Kelvin et P_{O_2} est la pression partielle de l'oxygène en atmosphère. Cette mesure est valable pour une gamme de température de 200 K à 400 K. Puisque le pompage optique est effectué dans un milieu dépourvu d'oxygène, dans ce cas cet effet de relaxation est négligeable. A 37°C, 1 atm et 20% d'oxygène, le temps de relaxation est de l'ordre de 15 s.

Les interactions dipolaires entre atomes d'hélium-3 sont caractérisées par le temps de relaxation T_1^{dd} d'après Newbury [34- Newbury 1993] et T_1^{dd} peut s'écrire sous la forme suivante :

$$T_1^{dd} = 46,9 \frac{\sqrt{T}}{P} \quad <1-34>$$

T_1^{dd} est exprimé en heure, T est la température en Kelvin et P la pression en atmosphère. Cet effet est aussi négligeable dans les conditions normales de température et de pression.

On peut finalement rassembler toutes ces sources de relaxation et écrire pour la relaxation longitudinale $\frac{1}{T_1}$ l'équation suivante :

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_1^w} + \frac{1}{T_1^d} + \frac{1}{T_1^{dd}} + \frac{1}{T_1^o} \quad <1-35>$$

Pour des expériences *in vivo* dans les poumons contenant de l'oxygène, le temps de relaxation est limité à une quinzaine de secondes.

1.3. Signal et bruit en IRM- Aspects instrumentaux

En IRM, il est très important de mesurer le rapport signal sur bruit RSB à cause des diverses sources génératrices de bruit dans le système. Dans ce paragraphe, Il était nécessaire et utile d'étudier les sources du bruit en IRM et les possibilités d'augmenter le RSB .

1.3.1. Le signal

Selon le principe de réciprocité décrit par Chen et Hoult en 1989 [35- Chen 1989], le signal RMN S capté par une antenne de réception se calcule à partir du champ magnétique d'intensité B_1 induit, lorsqu'elle est parcourue par un courant I . La valeur du signal induit par l'aimantation M et capté par l'antenne dans un élément de volume δV a pour expression :

$$S = M \cdot \delta V \sin(\alpha) \omega_0 \frac{B_1}{I} \quad <1-36>$$

On appelle coefficient d'induction le rapport B_1/I caractérisant la réponse spatiale de l'antenne. Le rapport B_1/I ne tient pas compte des phénomènes de dissipation dans l'antenne lors de la circulation du courant. Pour prendre ceux-ci en compte, on définit la

sensibilité de l'antenne comme l'intensité du champ magnétique que l'antenne peut créer par unité de puissance dissipée. Elle est donc donnée par la relation :

$$\frac{B_1}{\sqrt{P}} = \frac{B_1}{I\sqrt{R}} \quad <1-37>$$

R représente la résistance équivalente de l'antenne dans son environnement et P la puissance appliquée à l'antenne.

1.3.2. Sources de bruit

Deux types de bruit sont connus en électronique, le bruit thermique, également nommé bruit Johnson et le bruit quantique ou Schottky (causé par le fait que le courant électrique n'est pas continu dans un semi-conducteur). Dans la gamme courante d'appareils d'IRM (0,1 T à 2 T), le bruit Schottky est négligeable par rapport au bruit Johnson qui devient le bruit principal en particulier dans le conducteur de l'antenne. Le bruit Johnson est un bruit généré par agitation thermique des porteurs de charges, c'est-à-dire des électrons dans une résistance électrique en équilibre thermique. Ce phénomène existe indépendamment de toute tension appliquée. L'agitation thermique se traduit par l'apparition d'une source de potentiel électrique fluctuante. Cette fluctuation est gaussienne, avec une valeur quadratique moyenne sur une bande passante BW de :

$$\xi = \sqrt{4k_b T \cdot R_E BW} \quad <1-38>$$

k_b est la constante de Boltzmann, T est la température et R_E la résistance du système.

Pour réduire le bruit, une méthode courante est de travailler à bande passante étroite. On est cependant limité par la durée de vie du signal.

Plusieurs sources de bruit thermique sont présentes [36- Durand 2001], et leur influence varie en imagerie :

1.3.2.1. Bruit de l'antenne

A haute fréquence, si l'épaisseur du conducteur le permet, le courant est concentré dans l'épaisseur de peau δ (c'est l'effet de peau) :

$$\delta = \sqrt{\frac{2\rho_c}{\mu_0 \omega_0}} \quad <1-39>$$

μ_0 est la perméabilité magnétique et ρ_c est la résistivité du matériau.

Pour une antenne de surface de rayon a , constituée d'un fil conducteur de section circulaire de rayon r et de résistivité ρ_C , la résistance propre de l'antenne dans le cas du cuivre vaut :

$$R_C = \rho_C \frac{\zeta}{\delta} \cdot \frac{a}{r} \quad <1-40>$$

ζ est un facteur de proximité. Pour une réalisation soignée de l'antenne, l'expression $\zeta \frac{a}{r}$ est de l'ordre de 40. En utilisant <1-39> on a [36- Durand 2001] :

$$R_C = \zeta \frac{a}{r} \sqrt{\frac{\mu_0 \omega_0 \rho_C}{2}} \quad <1-41>$$

La tension de bruit de l'antenne peut finalement s'écrire sous la forme suivante :

$$\xi_C = \sqrt{\frac{1}{r} k_b T_C \zeta \cdot BW} \times \sqrt[4]{8 \mu_0 \rho_C \gamma B_0^{1/4} a^{1/2}} \quad <1-42>$$

T_C est la température de l'antenne.

On notera que <1-42> est calculée sous l'hypothèse que l'épaisseur de peau est faible devant le diamètre de la section du conducteur.

1.3.2.2. Bruit de l'échantillon

Une des principales sources de bruit dans les applications biomédicales est le bruit induit par l'échantillon dans l'antenne. L'échantillon examiné est couplé à l'antenne par induction. Il se comporte donc comme une résistance bruyante. Le bruit dans celui-ci est reçu dans l'antenne par le même chemin que l'aimantation nucléaire observée. La résistance R_I induite par un échantillon homogène semi-infini placé à une distance d d'une antenne circulaire de rayon a , à la température T_I a pour expression [37- Ginefri 1999] :

$$R_I \approx \frac{1}{3} \sigma_e \mu_0^2 \omega_0^2 a^3 \quad <1-43>$$

σ_e est la conductivité de l'échantillon.

La tension de bruit produite par l'échantillon est :

$$\xi_I = \sqrt{\frac{4}{3} k_b T_I \sigma_e BW \mu_0 \gamma B_0} a^{3/2} \quad <1-44>$$

Des pertes dues au couplage capacitif entre l'antenne et l'échantillon sont encore présentes. Ces pertes sont liées à la création d'un champ électrique parasite qui induit un couplage et une dissipation supplémentaires dans les tissus. Ce couplage peut être

minimisé en diminuant le champ électrique entre l'échantillon et l'antenne [38- Decorps 1985]. Si l'antenne est bien conçue, alors ces pertes capacitives peuvent être négligées. Pour les mesures sur les fantômes de l'acinus pulmonaire, ce bruit est négligeable.

1.3.2.3. Couplage à l'environnement

Deux origines principales sont dues aux pertes par l'environnement. Le couplage de l'antenne avec l'aimant et les bobines de gradient en premier lieu, et le rayonnement de l'antenne à grande distance dû aux mécanismes de propagation électromagnétique en second lieu. Ces différentes masses métalliques peuvent induire une résistance R_B . En général, ces pertes sont négligeables à cause d'un système d'écrans électromagnétiques dans le tunnel de l'appareil qui empêche le couplage entre l'antenne et le reste du système.

1.3.2.4. Bruit résultant des différentes sources

En négligeant le couplage capacitif, le bruit résultant de ces différentes sources pour les appareils d'IRM s'écrit :

$$\xi = \sqrt{4k_b BW(R_C T_C + R_I T_I + R_B T_B)} \quad <1-45>$$

Le bruit de l'échantillon peut dominer sur le bruit de l'antenne. Dans certains cas, par exemple pour un échantillon non conducteur, le bruit de l'antenne domine.

1.3.3. Spécificités des antennes

L'amplitude du signal RMN détecté est extrêmement faible. Une préamplification directe du signal génère un bruit qui masque le signal. Pour cette raison, l'utilisation des antennes de réception accordées à la fréquence de résonance du signal RMN est nécessaire pour obtenir par surtension à la pulsation ω_0 un niveau de signal suffisamment élevé.

L'amplification du signal doit se faire dans une bande passante de fréquence la plus étroite possible autour de la fréquence de résonance. Le paramètre caractéristique qui traduit les performances d'un circuit résonant est le facteur de qualité de l'antenne Q , définit par :

$$Q = \frac{\omega_0}{\Delta\omega} \quad <1-46>$$

$\Delta\omega$ est la bande passante à -3 dB de l'antenne.

Si une antenne a un facteur de qualité élevé, les pertes intrinsèques sont faibles, mais la bande passante utilisable autour de ω_0 est étroite. Il est donc important d'accorder le plus précisément possible la fréquence de résonance de l'antenne.

D'une manière générale les antennes utilisées en IRM peuvent être représentées par un circuit équivalent RLC , où R est la résistance totale, L l'inductance et C la capacité équivalente. Un tel circuit est résonant à la pulsation ω_0 , et permet de créer une surtension du signal à cette fréquence.

Le facteur de qualité est relié aux paramètres électriques par :

$$Q = \frac{L\omega_0}{R} \quad <1-47>$$

R représente la somme des résistances de dissipation équivalentes dans l'antenne. La résistance $R=R_C+R_I$, avec R_C la résistance propre de l'antenne dépendante du rapport entre le rayon de l'antenne et la section du conducteur, et R_I la résistance induite par l'objet.

La résistance de pertes induite dans l'antenne par un échantillon peut être déduite en mesurant le facteur de qualité en charge ($R=R_C+R_I$) et le facteur de qualité à vide ($R=R_C$).

1.3.4. Rapport signal sur bruit

Le rapport signal sur bruit RSB à la sortie de l'antenne est composé d'un signal utile, « le signal RMN », et d'un signal parasite, « le bruit ». La qualité de RSB dépend donc de l'intensité du signal RMN par rapport à celle du bruit. Hoult a démontré que pour un élément de volume δV porteur d'une aimantation transversale M , RSB est donné par [39- Hoult 1979] :

$$RSB \approx \frac{1}{\sqrt{F}} \frac{\omega_0(B_1/I)}{\sqrt{4k_b R_{eq} T_{eq}}} \frac{1}{\sqrt{BW}} M \cdot \delta V \sin(\alpha) \quad <1-48>$$

où F est le facteur de bruit [40- Ott 1976] et les autres grandeurs sont indiquées plus haut. F est une puissance de bruit introduite par l'ensemble de la chaîne électronique d'acquisition. Ce rapport exprimé en dB ($10\log F$) est proche de 1 dB.

Le Tableau 1-3 récapitule les RSB trouvés dans les deux situations hyperpolarisé et thermique, respectivement. On rappelle que l'aimantation en régime thermique est proportionnelle au champ magnétique statique B_0 , alors qu'elle est indépendante de B_0 en régime hyperpolarisé. Ces résultats sont présentés pour deux cas, « bruit de l'échantillon dominant » d'une part, et d'autre part « bruit de l'antenne dominant ».

Tableau 1-3 Dépendance du *RSB* en fonction de B_0 , de la taille de l'antenne, de la bande passante et de la taille des voxels.

	Bruit antenne dominant	Bruit échantillon dominant
Cas thermique	$B_0^{7/4} a^{-3/2} \delta V BW^{-1}$	$B_0 a^{-5/2} \delta V BW^{-1}$
Cas hyperpolarisé	$B_0^{3/4} a^{-3/2} \delta V BW^{-1}$	$a^{-5/2} \delta V BW^{-1}$

1.3.5. Influence des différents facteurs sur le *RSB*

Plusieurs facteurs peuvent influencer le *RSB* en IRM, tels que la taille de l'antenne, l'intensité du champ magnétique, la taille du voxel ainsi que la durée de vie du signal. Le choix des caractéristiques des éléments cités peut augmenter ou diminuer le *RSB*. Il est donc utile d'étudier séparément les sources des pertes de chacun d'entre eux et essayer de diminuer ces sources pour pouvoir atteindre un meilleur *RSB*.

1.3.5.1. Taille du voxel

Le gain du *RSB* est influencé par le volume des voxels. Une diminution d'un facteur 2 de la taille du voxel dans chaque direction provoque une diminution d'un facteur 8 du *RSB*. Pour conserver le même *RSB*, cela nécessite une augmentation du temps d'acquisition d'un facteur 64.

1.3.5.2. Taille de l'antenne

Le premier facteur qui influence le *RSB* est la taille de l'antenne de réception. Plus l'antenne est petite, plus la détection du signal RMN est bonne. Cependant, l'homogénéité de la réponse est meilleure pour une antenne de grande dimension. De plus, les antennes de petite taille sont caractérisées par un bruit dominant lié à leur résistance propre. Pour utiliser des antennes de petite taille sans affecter le *RSB*, il faut passer dans la zone où le bruit dominant est celui du patient : on joue alors sur la température de la sonde. Ainsi, le développement et l'utilisation des antennes supraconductrices ont déjà montré le grand intérêt de ce type d'instrumentation pour l'amélioration du *RSB* [37- Ginefri 1999].

1.3.5.3. Intensité du champ magnétique

Le *RSB* dépend aussi du champ magnétique statique B_0 . Quand le champ magnétique B_0 augmente, M augmente pour des noyaux non polarisés. Le *RSB* donc

augmente si l'intensité du champ statique B_0 est suffisamment élevée. Il est donc intéressant de travailler avec des appareils à champ magnétique élevé. Cependant, des difficultés sont rencontrées pour avoir des forts champs statiques homogènes sur un grand volume. De plus, des effets de certaines artefacts (exemple : artefact de susceptibilité magnétique) sont sensibles à champ statique élevé. De nos jours, le champ statique le plus élevé pour un imageur clinique corps entier est de 3 T.

En régime hyperpolarisé lorsque le bruit de l'échantillon est dominant, le RSB est théoriquement le même quelle que soit l'intensité du champ magnétique.

1.3.5.4. Durée de vie du signal

La durée de vie du signal RMN est expérimentalement toujours plus courte que le temps T_2^0 à cause des phénomènes de pertes et de relaxation. Les imperfections du champ magnétique principal sont parmi les effets produisant des pertes. Un second facteur qui est une source de relaxation provient des différences de susceptibilité magnétique dans le cas d'un milieu hétérogène. On décrit habituellement cet effet par le temps caractéristique T_2' . La relaxation totale apparente qui tient compte de l'ensemble de ces mécanismes est caractérisée par le temps de relaxation apparent ou durée de vie du signal, noté T_2^* . Ce temps est exprimé comme :

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2^0} + \frac{1}{T_2'} + \frac{\gamma}{2\pi} \Delta B_0 \quad \langle 1-49 \rangle$$

avec T_2^0 le temps caractéristique de la relaxation transversale intrinsèque induite par les interactions au niveau moléculaire ou atomique. ΔB_0 est le défaut local du champ magnétique B_0 sur la zone d'intérêt considérée dû par exemple à un gradient résiduel ou à un réglage de shims insuffisant.

La décroissance du signal qui est proportionnelle à l'aimantation et au sinus de l'angle de basculement sera atténuée d'une façon exponentielle sous la forme de $\exp\left(-\frac{T_E}{T_2^*}\right)$ au temps d'écho.

1.3.6. Rapport signal sur bruit d'une image IRM (cas Boltzmann et cas hyperpolarisé)

La prise en compte du bruit dans les images IRM est essentielle lors de traitement de l'image afin d'assurer sa robustesse.

Différents modèles sont utilisés pour décrire le bruit dans les images IRM en fonction de l'intensité du signal.

En pratique, un modèle de bruit Gaussien (cf. Figure 1-12) est généralement utilisé, ce qui est en particulier valable dans les régions où le *RSB* n'est pas trop faible [42- Gudbjartsson 1995]. Le bruit acquis en RMN par la détection en quadrature est un bruit complexe. Sur chaque voie, il est supposé Gaussien centré, de variance σ^2 . On trouve donc que la valeur moyenne du module du signal RMN est la « vraie » valeur de ce module et que la variance de ce module est la même que la variance de la voie réelle ou de la voie imaginaire. En RMN, le bruit peut être modélisé par un bruit blanc aléatoire. Ceci revient à dire que la puissance du bruit, dans une gamme de fréquences données, ne dépend pas de la position de cette gamme dans l'étendue possible du spectre. La densité de probabilité gaussienne $P(x)$ est donnée par :

$$P(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-x^2/2\sigma^2} \quad <1-50>$$

La valeur moyenne du bruit est :

$$\langle b \rangle = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{x}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-x^2/2\sigma^2} dx = 0 \quad <1-51>$$

La variance d'un bruit Gaussien centré de probabilité $P(x)$ est σ^2 . L'écart type est σ .

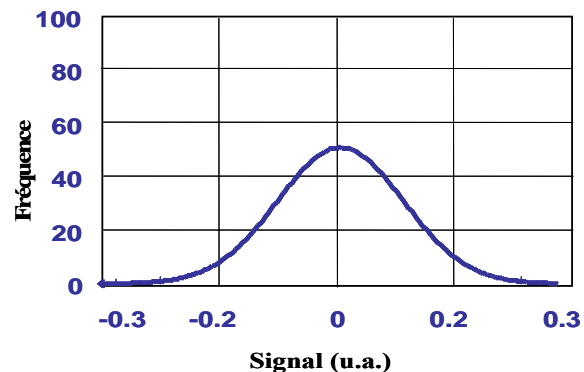
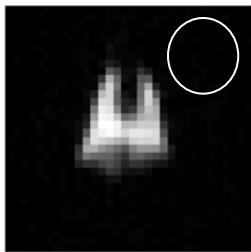


Figure 1-12 (gauche) Image IRM obtenue à un champ magnétique $B_0 = 0,1$ T, appliquant une séquence Flash avec sélection d'une zone d'intérêt sans signal ; (droite) La partie réelle avec la distribution du bruit gaussienne théorique.

Dans les zones où il n'y a pas de signal, le bruit peut être modélisé par une loi de Rayleigh. Il est appelé bruit Ricien (cf. Figure 1-13).

On peut calculer la valeur moyenne de la nouvelle variable aléatoire br et son écart-type σ_r ($br > 0$ car il s'agit d'un module) comme :

$\langle b_r \rangle = \sigma \sqrt{\frac{\pi}{2}} \approx 1,25\sigma$ [43- Andersen 1996]. Le bruit n'est plus centré.

$$\sigma_r = \sqrt{\sigma^2 \left(2 - \frac{\pi}{2} \right)} \quad \langle 1-52 \rangle$$

L'écart type σ_r est inférieur à σ (la distribution de Rayleigh est plus étroite que la distribution Gaussienne).

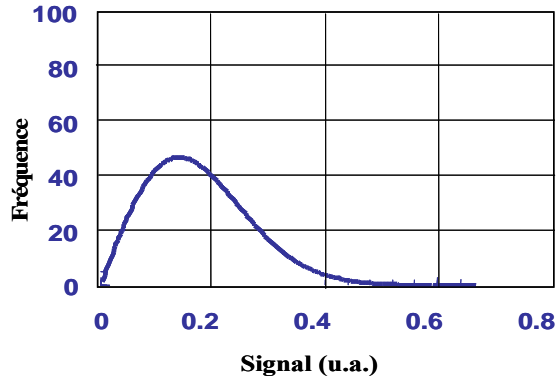
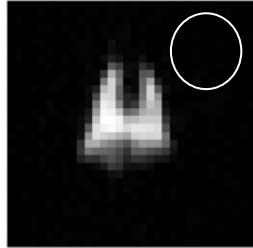


Figure 1-13 (gauche) Image IRM obtenue à un champ magnétique $B_0 = 0,1$ T, d'après une séquence Flash avec sélection d'une zone d'intérêt sans signal ; (droite) Le module avec la distribution du bruit Ricien théorique.

1.4. Effet de la diffusion restreinte sur le signal RMN

Un mouvement diffusif restreint par les frontières irrégulières d'un milieu poreux est un processus fondamental dans de nombreux domaines de la science et de l'industrie. Le poumon en particulier a une structure poreuse et la diffusion des atomes de gaz à l'intérieur est restreinte à cause des nombreuses structures telles que les parois alvéolaires. Cette restriction permet de caractériser la géométrie inconnue du milieu et d'apporter de l'information sur la structure du poumon à travers des mesures.

1.4.1. Diffusion dans une géométrie fermée

Dans un milieu restreint, la diffusion ne peut plus suivre indéfiniment la loi d'Einstein puisque des parois vont limiter l'éloignement de la particule. La diffusion est alors restreinte (cf. Figure 1-14 c). Le coefficient de diffusion n'est plus libre, et dans ce cas un coefficient de diffusion apparent noté « ADC » est défini en 3D comme [44- Mitra 1993] :

$$ADC(t) = \frac{\langle d^2 \rangle}{6t} \quad <1-53>$$

$\langle d^2 \rangle$ est la valeur moyenne du carré de l'éloignement de la particule au temps t depuis sa position au temps $t = 0$.

En 1D, l'ADC prend la valeur suivante :

$$ADC(t) = \frac{\langle d^2 \rangle}{2t} \quad <1-54>$$

Dans ce cas, le coefficient de diffusion apparent décroît au cours du temps, et tend vers zéro s'il s'agit d'une cavité fermée.

Dans le cas de diffusion restreinte l'atténuation du signal s'écrit comme :

$$S = S_0 \exp(-b \cdot ADC) \quad <1-55>$$

Signalons qu'en cas de diffusion libre (cf. Figure 1-14 a et b), le coefficient de diffusion apparent coïncide avec le coefficient de diffusion libre.

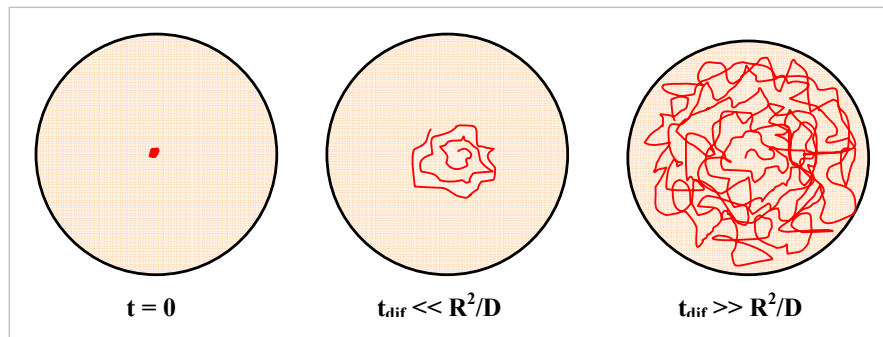


Figure 1-14 Milieu fermé de rayon R : (a) Diffusion libre à $t=0$; (b) Diffusion libre à $t_{diff} \ll R^2/D$, où D est le coefficient de diffusion libre, (c) Diffusion restreinte à $t_{diff} \gg R^2/D$.

1.4.2. Diffusion dans un milieu ouvert

Dans un milieu ouvert comme dans le cas des poumons avec des cavités interconnectés, le phénomène de restriction est plus compliqué. En effet, la diffusion restreinte est fortement influencée par la géométrie du milieu étudié. Des recherches ont été réalisées dans les roches poreuses pour étudier la diffusion des fluides.

Le coefficient de diffusion apparent (ADC) des molécules fluides dans les géométries confinées a été le sujet de nombreuses études. Il a été réalisé que la dépendance de l'ADC du temps contient des informations sur le phénomène de restriction, ce point physique important qui n'a pas été traité depuis longtemps. Cependant, à temps court le comportement du coefficient de diffusion apparent est

indépendant des détails microscopiques de la géométrie restreinte, mais dépend seulement du rapport surface sur volume S/V de l'espace poreux.

Il a été démontré par Mitra *et al.* [44- Mitra 1993] que pour des milieux poreux, $ADC(t)$ (cf. Figure 1-15) est donné aux temps courts par :

$$\frac{ADC(t)}{D_0} \approx 1 - \frac{4}{9\sqrt{\pi}} \left(\frac{S}{V} \right) \sqrt{D_0 t} \quad <1-56>$$

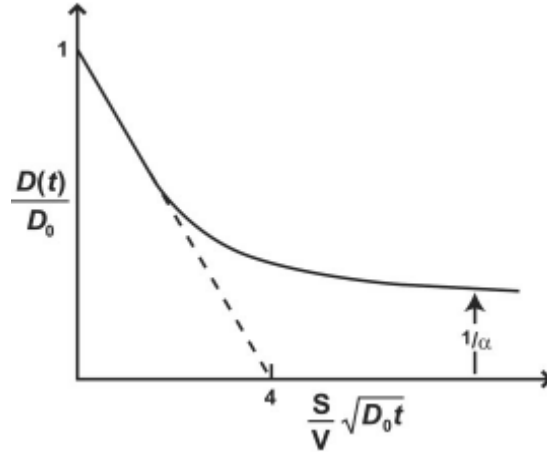


Figure 1-15 Le coefficient de diffusion apparent (ADC) du temps. La pente en pointillé désigne le rapport S/V .

Aux temps longs, les molécules qui diffusent explorent la connectivité de l'espace poreux. Quand t tend vers l'infini, $ADC(t)/D_0$ approche de $1/\alpha$, où α est la tortuosité de l'espace poreux qui décrit l'allongement du chemin parcouru dû à la topologie des pores.

Dans le cas où les deux limites à court et long temps sont connues [45- Latour 1993], il a été proposé de décrire l' ADC de façon générale :

$$\frac{ADC(t)}{D_0} = 1 - \left(1 - \frac{1}{\alpha} \right) \times \frac{c\sqrt{t} + \left(1 - \frac{1}{\alpha} \right) \frac{t}{\theta}}{\left(1 - \frac{1}{\alpha} \right) + c\sqrt{t} + \left(1 - \frac{1}{\alpha} \right) \frac{t}{\theta}} \quad <1-57>$$

où $c = \left(\frac{4}{9\sqrt{\pi}} \right) \left(\frac{S}{V} \right) \sqrt{D_0}$, $\sqrt{D_0 \theta}$ est un paramètre de longueur caractéristique du milieu avec θ qui a des dimensions de temps et $\frac{1}{\alpha} \approx \sqrt{\phi}$ où ϕ est la porosité.

On définit la porosité dans les poumons comme :

$$\phi = \frac{V_{\text{voies aériennes}}}{V_{\text{poumon}}} \quad <1-58>$$

1.4.3. Atténuation du signal dans des géométries particulières

Beaucoup d'études théoriques de diffusion restreinte sont concentrées actuellement sur des domaines de base comme deux plaques, un cylindre infini ou une sphère [46- Barzykin 1999]. Bien que ces formes soient tout à fait simples, leur utilisation pour imiter un confinement géométrique a considérablement aidé à comprendre le mouvement diffusif dans des milieux plus réalistes et surtout plus compliqués. La diffusion restreinte entre deux plaques parallèles infinies est le cas le plus étudié. Une étude récente a été réalisée par Grebenkov [47- Grebenkov 2007] pour étudier l'atténuation du signal dans ces géométries simples. L'atténuation de signal S dans ces cas précis peut s'écrire sous la forme suivante :

$$S = \left[e^{-(p\Lambda+iqB)/2} e^{-(p\Lambda-iqB)/2} \right]_{0,0} \quad \langle 1-59 \rangle$$

Dans cette expression :

- $p = \frac{D_0 T}{L^2}$ avec D_0 est le coefficient de diffusion libre, T est le temps d'application du gradient de diffusion et L la dimension caractéristique du domaine confiné.
- $q = \gamma G T L$ où γ est le rapport gyromagnétique, G est l'amplitude du gradient de diffusion appliqué.
- Λ et B sont des matrices dépendantes respectivement de la géométrie choisie et du profil spatial du champ magnétique. On sait calculer ces deux matrices numériquement sur ordinateur pour ces trois géométries.

Enfin, il a été développé un code de calcul pour ces trois géométries (deux plaques, un cylindre infini et une sphère), disponible en ligne [48- Grebenkov].

Chapitre 2. Morphologie et physiologie pulmonaires

L'utilisation des gaz hyperpolarisés en IRM est l'outil principal pour l'imagerie des voies aériennes et de la fonction ventilatoire. Notre travail a pour objectif final de fournir un nouvel outil pour l'exploration pulmonaire. Il est donc utile de présenter dans un premier temps certaines notions sur la morphologie, la physiologie, la pathologie des poumons des mammifères. En particulier, on définit l'unité d'échange gazeux dans les poumons, l'acinus pulmonaire, qui est l'objet de l'étude de cette thèse. Enfin, les méthodes actuelles d'imagerie ainsi que le modèle morphologique de Kitaoka seront présentés. L'algorithme de Kitaoka est à la base de la géométrie considérée dans ce travail pour modéliser l'acinus pulmonaire.

2.1. Morphologie de l'appareil respiratoire

Le poumon est un organe d'échange gazeux. Sa fonction principale consiste à permettre à l'oxygène de l'air atmosphérique de pénétrer dans le sang veineux et au gaz carbonique de sortir. La structure des poumons permet l'écoulement du gaz dans une première région de transport (région conductrice) vers une deuxième région où s'effectuent les échanges gazeux (zone respiratoire) par diffusion. Dans ce paragraphe seront décrites les différentes zones de l'arbre bronchique et plus particulièrement la structure de l'acinus pulmonaire ainsi que l'échange gazeux à l'intérieur de ce dernier.

2.1.1. Généralités

Les poumons sont des organes thoraciques, protégés par la cage thoracique qui sur sa face inférieure est limitée par le muscle diaphragmatique. Les deux poumons sont séparés par le médiastin, espace médian occupé par les voies aériennes majeures, le cœur et les gros vaisseaux. Les poumons des mammifères sont enfermés dans deux enveloppes, les plèvres. La plèvre quant à elle, est constituée de deux minces feuillets, le plus interne

est collé aux poumons (plèvre viscérale) et le plus externe adhère à la paroi de la cage thoracique (plèvre pariétale) (cf. Figure 2-1). L'inspiration et l'expiration sont sous le contrôle des muscles intercostaux et du diaphragme qui déforment la cage thoracique et donc les poumons *via* le jeu des plèvres qui sont élastiques.

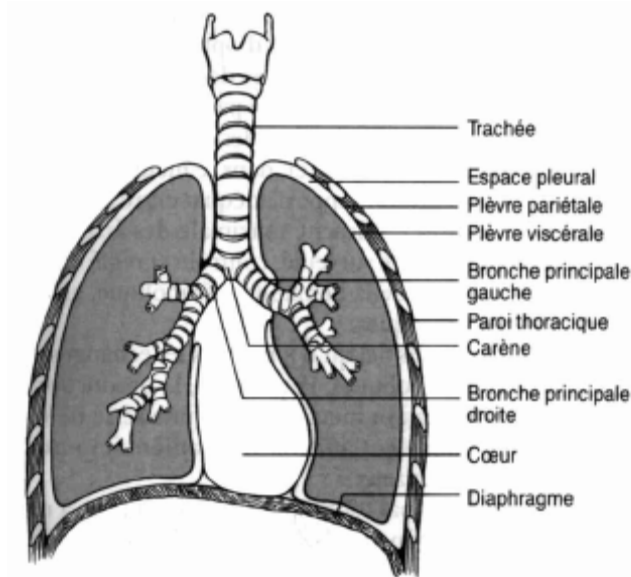


Figure 2-1 Les deux poumons droit et gauche enveloppés par les plèvres pariétale et viscérale. Le cœur se situe entre les deux poumons, le diaphragme et les deux bronches principales [49- Grippi 1996].

Les poumons sont constitués de trois lobes pour le poumon droit (lobes supérieur, moyen et inférieur) et deux lobes seulement pour le poumon gauche (lobes supérieur et inférieur). Chaque lobe est divisé en segments (de 2 à 5 par lobe). La séparation interlobaire est nette et marquée par une profonde incision appelée scissure (cf. Figure 2-2).

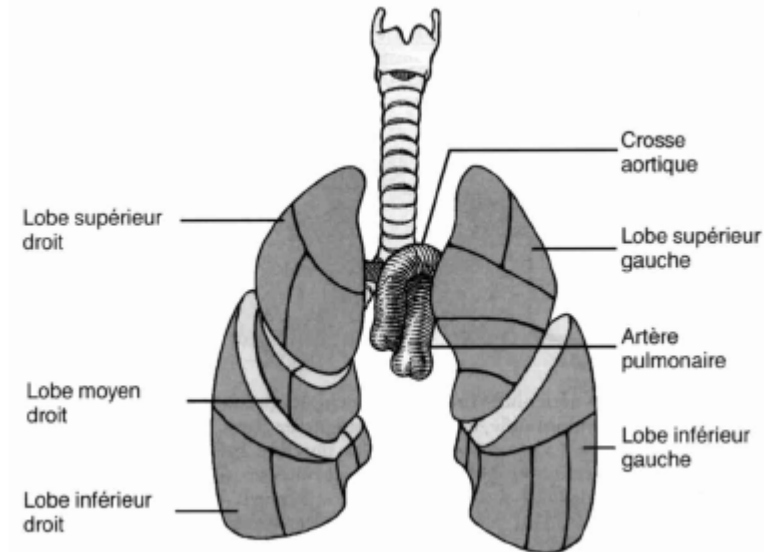


Figure 2-2 Division des poumons en lobes. Le poumon droit comporte 3 lobes ; une petite scissure sépare le lobe supérieur du lobe moyen, alors qu'une grande scissure sépare le lobe inférieur des deux autres lobes. Le poumon gauche comporte 2 lobes seulement et une seule scissure sépare les deux [49- Grippi 1996].

2.1.2. Structure histologique

Le poumon proprement dit, est constitué des voies aériennes intrapulmonaires et du parenchyme respiratoire constituant l'ensemble des alvéoles. Les alvéoles sont des cavités de forme polyédrique [50- West 1975] de 75 à 300 μm de diamètre [51- Comroe 1965]. Elles sont l'aboutissement des voies aériennes et le siège des échanges gazeux entre l'air et le sang. C'est à travers la membrane alvéolaire que l'échange de gaz se fait. On peut donc distinguer les voies aériennes intrapulmonaires qui ont pour fonction uniquement le transport de l'air à l'intérieur du poumon, et le parenchyme pulmonaire où les bronches sont alvéolées et où l'échange gazeux a lieu.

Les vaisseaux des artères et des veines pulmonaires sont entrelacés aux voies aériennes du poumon (cf. Figure 2-3). Les ramifications de l'artère pulmonaire sont parallèles aux voies aériennes de façon qu'à chaque voie aérienne est associée une bronche de l'artère pulmonaire. Par contre, les veines sont situées à mi-chemin entre deux paires d'artères et de voies aériennes. Dans la membrane alvéolaire on trouve une couche de sang presque continue, et cela est dû aux veines et aux artères qui sont connectées par un réseau de microvaisseaux.



(a) (b)
 Figure 2-3 Moulage en résine de poumons humains effectué par Weibel [52- Weibel 1984]. (a) Les bronches sont colorées en jaune, les artères pulmonaires en rouge et les veines en bleu. (b) agrandissement du moulage des bronchioles.

2.1.2.1. L'arbre bronchique

Les voies aériennes constituent l'arbre bronchique dont la bronche de génération zéro ou « tronc » est la trachée. Les branchements qui se succèdent forment un arbre dichotomique asymétrique. Pour chaque branchement, la bronche mère et les deux bronches filles se situent sur le même plan. Ce plan est appelé « plan de branchement » et tourne d'environ 60° d'un branchement au suivant. Les bifurcations dichotomiques donnent environ 23 générations chez l'homme (cf. Figure 2-4) [53- Weibel 1977] et le nombre de branches terminales est donc de l'ordre de 2^{23} . Alors que le diamètre individuel moyen diminue d'une génération à une autre, la surface totale augmente de façon considérable jusqu'aux alvéoles où la surface d'échange totale atteint 70 m² pour 300 millions d'alvéoles [54- Lebeau 1989]. La loi qui décrit le diamètre des bronches en fonction de la génération (cf. Figure 2-5) est centrée sur un diamètre moyen, qui suit la loi géométrique suivante [55- Haefeli-Bleuer 1988] :

$$d(z) = d_0 2^{-\frac{z}{3}} \quad \langle 2-1 \rangle$$

où d_0 est le diamètre moyen de la première bronche (la trachée, génération 0), celui-ci vaut environ 1,6 cm [56- Pedley 1977] et z est l'indice de génération.

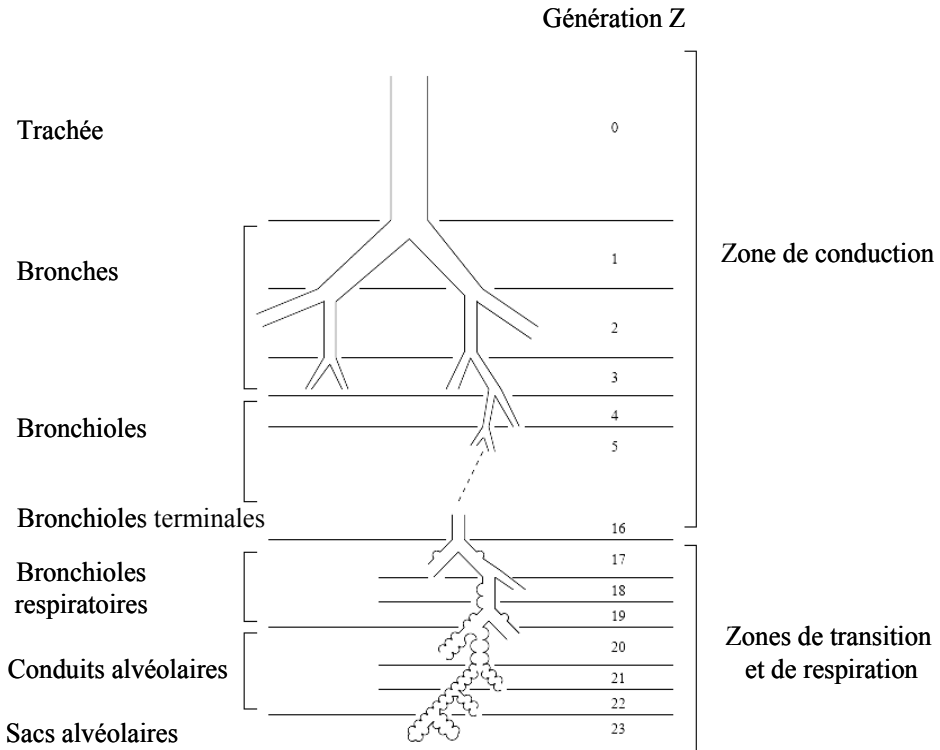


Figure 2-4 Schéma de l'arbre bronchique humain d'après Weibel [49- Grippi 1996] en zones fonctionnelles par rapport à la génération de branchement Z.

Le diamètre moyen se réduit donc d'une génération à la suivante d'un facteur égal à la racine cubique de 2. Cette loi est suivie avec une bonne précision jusqu'à la génération 12 environ. Le diamètre décroît plus lentement pour les dernières générations (cf. Figure 2-5).

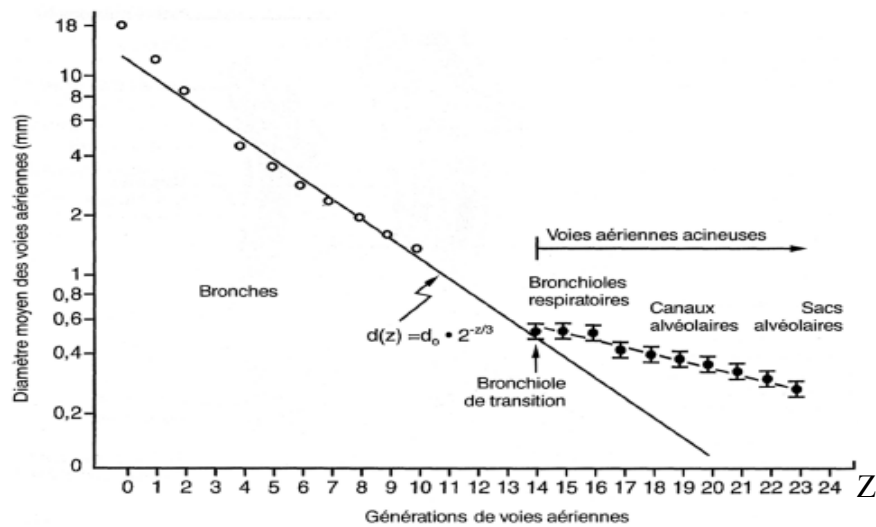


Figure 2-5 Evolution du diamètre moyen des voies aériennes en fonction de la génération bronchique [49- Grippi 1996].

La longueur des bronches est proportionnelle au diamètre [57- Horsfield 1968] et varie de peu autour d'une valeur égale à trois fois le diamètre dans toutes les générations. La longueur moyenne des bronches de génération z pour la zone de conduction (jusqu'à la 11^{ème} génération) suit la loi :

$$l(z) \approx 2,57d(z) \quad \langle 2-2 \rangle$$

L'anatomie de l'arbre bronchique a été étudiée par différents auteurs [53- Weibel 1977, 58- Horsfield 1971]. Les branches de l'arbre bronchique sont classifiées en différentes catégories, correspondant à différentes zones fonctionnelles (cf. Figure 2-4). La trachée est suivie de trois premières branches appelées bronches. De la génération 4 à la génération 16, on les appelle des bronchioles. A partir de la génération 16 environ apparaissent les premières alvéoles. Les trois générations suivantes sont appelées bronchioles respiratoires et ne présentent que quelques alvéoles sur leur parois. Les quatre à cinq générations qui suivent s'appellent les conduits alvéolaires (ou canaux alvéolaires) et les sacs alvéolaires, qui sont les derniers dans l'arbre bronchique. Les conduits et les sacs alvéolaires sont complètement recouverts d'alvéoles.

On distingue trois régions qui possèdent des fonctions différentes. La première constitue la zone de conduction du gaz. Elle comprend les 16 premières générations de l'arbre bronchique, où l'oxygène est transporté par convection dans l'air. Cette zone correspond au volume mort anatomique. C'est une région de transport du gaz entre l'extérieur et la région de respiration. Une deuxième région dite « zone respiratoire » comprend les conduits et les sacs alvéolaires, c'est là que l'oxygène est principalement transporté par diffusion et échangé avec le sang. Une troisième et dernière zone est constituée des bronchioles respiratoires : c'est la zone de transition. Dans cette zone diffusion et convection sont toutes deux présentes et l'échange du gaz est partiel.

2.1.2.2. L'acinus pulmonaire

L'acinus pulmonaire (cf. Figure 2-6) est l'ensemble des conduits qui ont pour origine une même bronchiole respiratoire et il constitue l'unité de ventilation. C'est une structure arborescente constituée d'environ les 6 dernières générations. Les échanges gazeux ne s'effectuent que dans la zone de respiration où toutes les branches de l'acinus participent à ces échanges gazeux et sont ventilés par une même entrée.

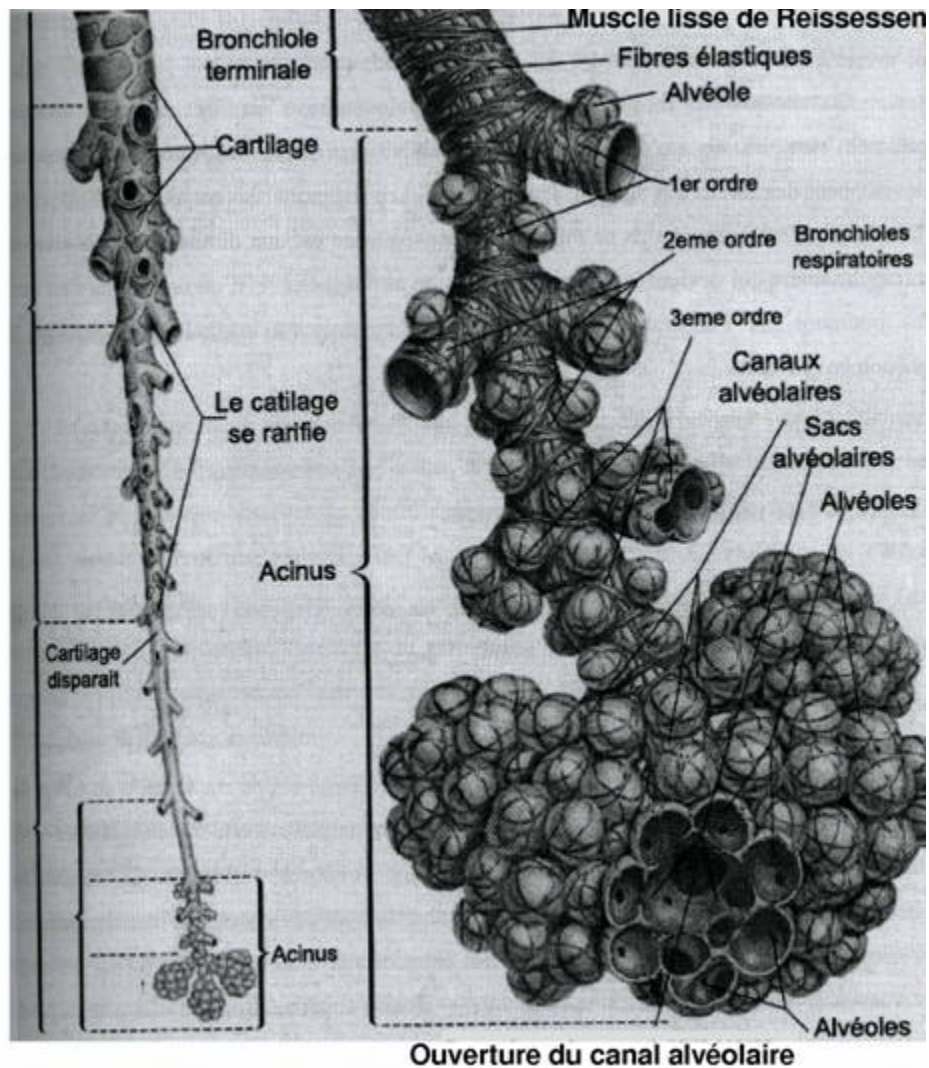


Figure 2-6 Anatomie de l'acinus pulmonaire qui est l'unité morphofonctionnelle, avec en détails les conduits et les sacs alvéolaires (d'après [59- Augusto 2002]).

L'échange de gaz se produit dans les terminaisons de l'arbre bronchique que sont les alvéoles, à travers la membrane alvéolaire. Les parois d'une alvéole communes avec les alvéoles voisines portent le nom de septa alvéolaires. La surface alvéolaire entière est maintenue par le diaphragme d'une part, et par la force exercée sur la plèvre par les muscles du thorax d'autre part.

La membrane alvéolaire forme donc une unique surface très repliée, dite le parenchyme pulmonaire. Cette membrane est constituée de tissu et de sang, et est extrêmement mince avec une épaisseur de 5 μm en moyenne [60- Weibel 1991]. En effet, cette membrane contient un réseau complexe de microvaisseaux portant le nom de capillaires pulmonaires. La barrière air-sang est constituée de l'ensemble épithélium

alvéolaire et endothélium vasculaire, séparés par une fine couche d'interstitium. L'épaisseur de cette barrière varie entre 0,1 et 0,2 μm [60- Weibel 1991]. La forme des globules rouges peut être distinguée sur la Figure 2-7 dans des images par microscopie électronique de la membrane alvéolaire.

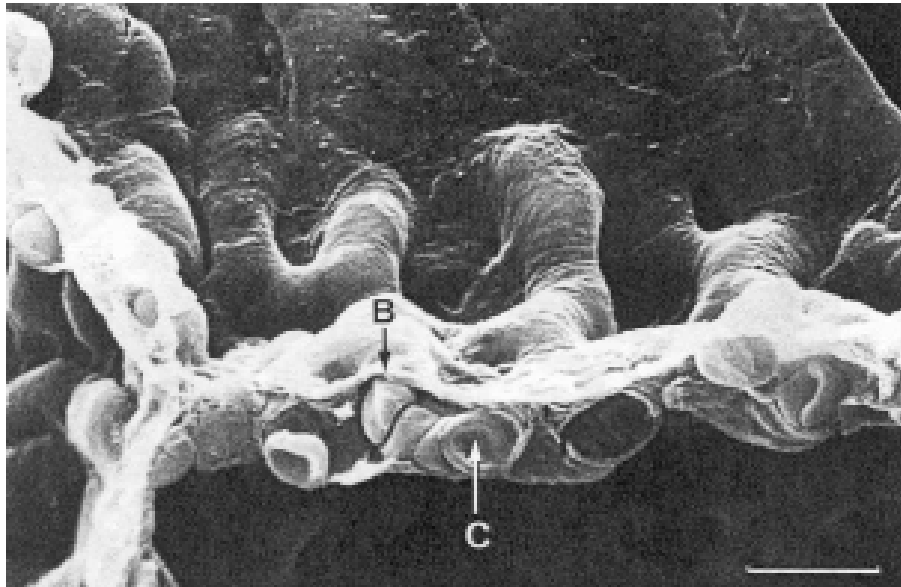


Figure 2-7 Image en microscopie électronique à balayage de la paroi alvéolaire dans un poumon humain [61- Weibel 1989]. L'image montre le sang capillaire séparé de l'air par B la membrane alvéolaire.

Les artères irriguent le réseau de capillaires à intervalles plus ou moins réguliers, et les veines recueillent le sang oxygéné de la même façon. La distance entre artères et veines est de l'ordre de 0,5 à 1 mm. Par conséquent, les capillaires s'étalent sur plusieurs alvéoles. Il est donc difficile de définir une unité d'échange gazeux au niveau microvasculaire. Pour cette raison on considère normalement l'acinus pulmonaire, qui est l'unité de ventilation, comme l'unité d'échange dans le poumon des mammifères.

Haefeli-Bleuer et Weibel [55- Haefeli-Bleuer 1988] définissent l'acinus comme le complexe des voies aériennes aval d'une bronchiole terminale, qui commence donc avec la première bronchiole terminale. Chez l'homme, dans les premières générations de l'acinus, les alvéoles sont petites et peu nombreuses. Mais à partir de la quatrième génération environ, les alvéoles recouvrent complètement les parois des conduits, c'est pourquoi on considère habituellement que l'unité d'échange gazeux dans le poumon humain est le subacinus. Celui-ci est défini comme le complexe aval de la troisième bronchiole respiratoire.

D'après les études effectuées par Haefeli-Bleuer [55- Haefeli-Bleuer 1988], les principales données morphométriques de l'acinus humain sont indiquées dans le Tableau 2-1.

Tableau 2-1 Données morphométriques trouvées par Haefeli-Bleuer [55- Haefeli-Bleuer 1988] pour l'acinus pulmonaire humain.

volume de l'acinus	(187±79) mm ³
longueur moyenne des conduits alvéolaires	(0,730±0,258) mm
longueur moyenne des sacs alvéolaires	(1,012±0,323) mm
diamètre externe moyen des conduits alvéolaires	(0,699±0,122) mm
longueur moyenne du chemin longitudinal dans l'acinus	(8,24±1,4) mm
longueur du chemin longitudinal dans le subacinus	(4,71±0,88) mm

Le chemin longitudinal est défini comme la distance entre l'entrée et le bout des sacs alvéolaires.

Dans un acinus, il y a environ 10000 alvéoles, le poumon est constitué de 30000 acini. L'épaisseur moyenne de la surface alvéolaire est de 5 µm. La caractéristique structurale principale du parenchyme est donc la distribution d'une masse de tissu très petite sur une surface extraordinairement grande. En effet, à la fin d'une inspiration profonde, 80% du volume du poumon est constitué d'air, 10% de sang et les 10% restant seulement de tissu. D'après des études expérimentales morphométriques effectuées par Weibel [61- Weibel 1989], le volume total du poumon est de (4340 ± 285) mL avec une aire de la surface alvéolaire de (143 ± 12) m². L'aire de la surface capillaire donnée d'après ses études est (126 ± 12) m² avec un volume capillaire de (213 ± 31) mL.

2.2. Eléments de physiologie respiratoire

2.2.1. La ventilation

La ventilation pulmonaire a pour effet le renouvellement de l'air dans les poumons. Ce phénomène de ventilation fait entrer en jeu plusieurs muscles respiratoires. La cage thoracique qui englobe les poumons est constituée de 12 paires de côtes, les muscles intercostaux et le sternum. Elle est limitée sur sa face inférieure par le diaphragme qui lui aussi constitue un muscle large. Le rôle de ces muscles respiratoires est de faire varier la pression à l'intérieur des poumons de telle façon qu'un flux d'air soit

général. Ce flux est soumis aux lois de la dynamique des fluides avec les contraintes mécaniques d'une structure particulièrement compliquée.

Dans une respiration, les poumons se dilatent et se rétractent grâce à l'action des muscles respiratoires tels que le diaphragme, les muscles abdominaux et ceux intercostaux. Cependant, dans une respiration tranquille, l'inspiration est due à l'abaissement du diaphragme alors que l'expiration est le résultat de la rétraction élastique du poumon.

Quand les muscles inspiratoires créent une dépression alvéolaire, l'air rentre dans les poumons tant qu'il existe une différence de pression avec l'air atmosphérique. Dans une inspiration normale active, cette différence est de 3 mm Hg environ. Deux phénomènes principaux s'opposent au flux inspiratoire. D'une part, les voies aériennes opposent une résistance à l'écoulement de l'air et d'autre part à cause de son élasticité l'ensemble poumon-thorax tend à revenir sur lui-même.

Par contre, les muscles inspiratoires se relâchent à l'expiration qui est normalement passive et le poumon diminue de volume grâce à son élasticité qui le laisse revenir en place. Dans ce cas, le flux s'inverse à cause de l'augmentation de la pression alvéolaire qui dépasse la pression atmosphérique. En revanche, la pression intrathoracique reste toujours inférieure à la pression de l'air à l'intérieur des poumons, et est donc inférieure à la pression atmosphérique. Par conséquent, les poumons sont considérablement distendus à l'inspiration comme à l'expiration.

2.2.2. Volumes pulmonaires

Les volumes caractéristiques du poumon sont définis à partir des capacités physiologiques pulmonaires. Ces capacités pulmonaires varient d'un individu à l'autre où changent l'âge, la taille et le sexe [62- Quanjer 1993], ainsi que pour un même sujet d'un cycle respiratoire à l'autre.

Pour un sujet donné, on peut considérer schématiquement un cycle respiratoire moyen au repos et des mouvements respiratoires plus amples avec une possibilité d'une inspiration et d'une expiration maximales. Au repos, la période d'un cycle respiratoire est d'environ 4 secondes avec une fréquence respiratoire f de l'ordre de 15 cycles par minutes. En effet, pendant une respiration normale, le volume d'air mobilisé est d'environ 0,5-0,6 L. Ce volume est appelé volume courant (V_T), partant de la capacité fonctionnelle résiduelle (CRF) à 2,5 L (cf. Figure 2-8). Il est possible d'inspirer plus profondément à la fin d'une inspiration normale en remplissant un volume correspondant à la réserve inspiratoire (VRI), jusqu'à atteindre la capacité inspiratoire (CI). Cette

dernière correspond au volume maximal qui peut être inspiré. La différence entre la capacité totale du poumon (CPT) et la capacité inspiratoire (CI) est la capacité fonctionnelle résiduelle (CRF).

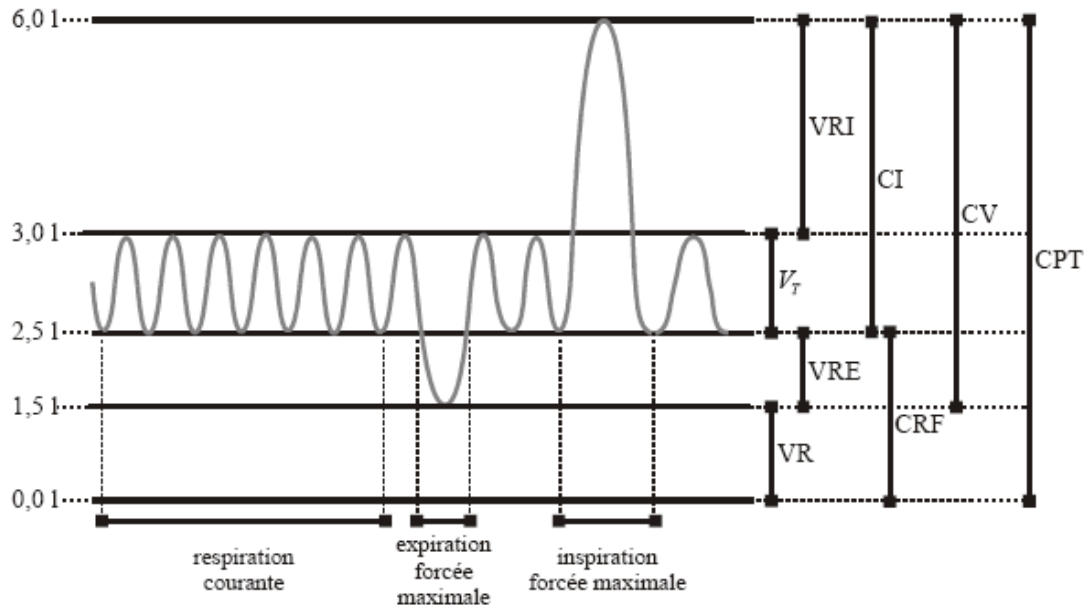


Figure 2-8 Volumes spirométriques. V_T est le volume courant, VR le volume résiduel, VRE le volume de réserve expiratoire, VRI le volume de réserve inspiratoire, CI la capacité inspiratoire, CRF la capacité résiduelle fonctionnelle, CV la capacité vitale et CPT la capacité pulmonaire totale (d'après [36- Durand 2001]).

De la même façon pour l'expiration, un volume plus important que le volume ordinaire peut être expiré. Cela peut se faire avec une expiration forcée permettant de vider la réserve expiratoire (VRE). Après une telle expiration forcée, la totalité des volumes mobilisables, c'est-à-dire la somme des volumes de réserve inspiratoire et expiratoire ainsi que le volume courant seront expulsés à l'extérieur et il ne reste dans le poumon que le volume qui ne peut pas être mobilisé. Celui-ci est appelé volume résiduel (VR). La différence entre la capacité totale du poumon et le volume résiduel est dite capacité vitale (CV), représentant le volume maximal qu'un sujet normal peut mobiliser au cours d'un seul mouvement ventilatoire.

La ventilation totale $\overset{\square}{V}$, définie comme le volume mobilisé dans le temps est le produit du volume courant (V_T) par la fréquence respiratoire f et est donnée par la relation

$$\langle 2-3 \rangle : \quad \overset{\square}{V} = fV_T \quad \langle 2-3 \rangle$$

La zone respiratoire ne reçoit qu'une partie de ce volume mobilisé. En fait, l'air qui remplit les voies aériennes conductrices ne participe pas à l'échange gazeux et du point de vue respiration il est donc perdu. Pour cette raison, le volume qui correspond à cette zone de conduction est appelé volume mort V_D . Le volume mort est égal à environ 150 mL dans le poumon humain d'un sujet jeune debout. Ce volume est diminué en décubitus (position allongée) à environ 110 mL et augmenté jusqu'à 250 mL en inspiration profonde, ainsi qu'à 180 mL chez l'homme âgé [51- Comroe 1965]. Notons qu'une ventilation d'un volume inférieur au volume mort est totalement inefficace. Donc, la ventilation alvéolaire \dot{V}_A correspondant à la ventilation dans la zone respiratoire est

donnée par :

$$\dot{V}_A = f(V_T - V_D) \quad <2-4>$$

\dot{V}_A est de l'ordre de $5,25 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ comparable au débit sanguin pulmonaire et elle est bien sûr inférieure à la ventilation totale.

Il faut noter que la ventilation n'est pas uniforme dans tout le poumon (cf. Figure 2-9). Elle est en principe moindre aux sommets pour un sujet debout ou assis. Par contre pour quelqu'un en décubitus dorsal, ce sont les régions postérieures qui seront les mieux ventilées.

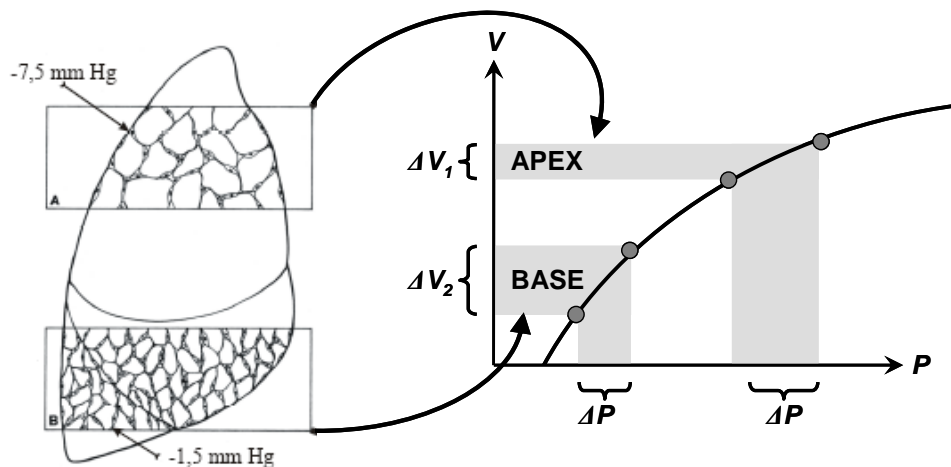


Figure 2-9 Schéma expliquant pourquoi la ventilation prédomine dans les régions déclives [49- Grippi 1996].

La ventilation est influencée aussi par l'amplitude des mouvements respiratoires. Une ventilation superficielle privilégiera les régions périhilaires tandis qu'une ventilation plus profonde privilégiera les bases [63- Susskind 1978].

2.2.3. Les échanges gazeux

Le point le plus important de la fonction pulmonaire est l'échange de gaz entre le sang et l'oxygène inspiré. Cet échange gazeux se produit au niveau de la barrière alvéolo-capillaire constituée de l'épithélium, l'interstitium et l'endothélium. Il se fait selon le principe de diffusion passive et selon un gradient de pression.

Lorsqu'un certain volume d'oxygène est ajouté au sang, l'oxygène se combine très rapidement avec l'hémoglobine. Cependant, l'oxygénation se produit si rapidement dans le capillaire pulmonaire que cette réaction, aussi rapide soit-elle, retarde nettement la prise en charge de l'oxygène par le globule rouge. Ainsi, on peut considérer que la capture de l'oxygène se produit en deux étapes :

1. diffusion de l'oxygène à travers la barrière sang-gaz (y compris le plasma et l'intérieur du globule rouge)
2. réaction de l'oxygène avec l'hémoglobine.

L'oxygène est alors présent dans le sang sous deux formes : dissous dans le plasma et lié à l'hémoglobine. La solubilité de l'oxygène dans le plasma n'est pas très élevée, 99% de l'oxygène porté par le sang est lié à l'hémoglobine. Dans 100 mL de sang humain par exemple, 20 mL d'oxygène est lié à l'hémoglobine et moins de 0,2 mL est dissous dans le plasma [52- Weibel 1984].

2.2.3.1. Oxygène dissous dans le plasma

Quand un gaz et un liquide entrent en contact, tel que l'oxygène et le tissu membranaire (cf. Figure 2-10), l'équilibre n'est atteint que lorsque la concentration du gaz dans le liquide C_{liq} sera égale à la pression partielle du gaz P_{gaz}^{liq} multipliée par la solubilité σ du gaz dans le liquide :

$$C_{liq} = \sigma \cdot P_{gaz}^{liq} \quad \langle 2-5 \rangle$$

Dans le cas où la concentration dans le liquide est inférieure à la valeur d'équilibre, il y a donc un flux de gaz vers le liquide donné par la relation $\langle 2-6 \rangle$:

$$Q = K (P_{gaz} - P_{gaz}^{liq}) \quad \langle 2-6 \rangle$$

où K est une constante, appelée constante de diffusion de surface et Q est le flux par unité de surface de contact [64- Keener 1998], proportionnel à la différence des pressions partielles.

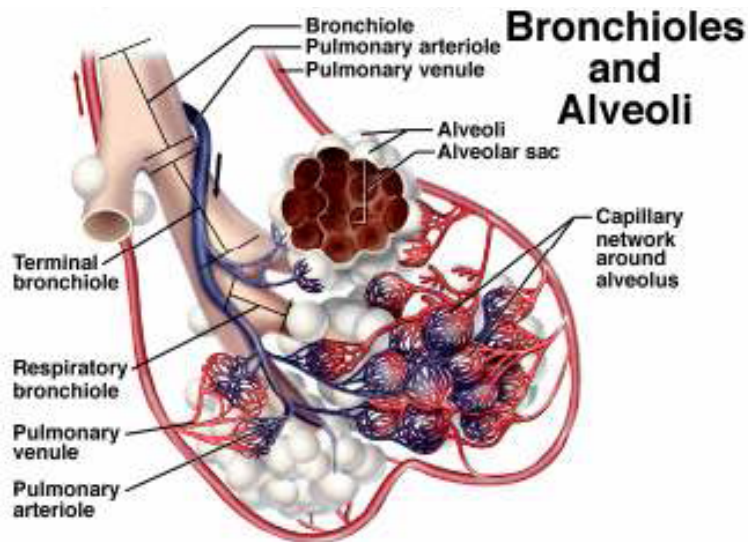


Figure 2-10 Echanges gazeux présents au niveau de l'alvéole pulmonaire. L'artériole pulmonaire afférente à l'alvéole vient du cœur droit et contient un sang riche en CO_2 et pauvre en O_2 (représenté en bleu). La veinule pulmonaire qui va au cœur gauche contient un sang très riche en O_2 et très appauvri en CO_2 . (d'après [59- Augusto 2002]).

La pression partielle de l'oxygène P_{O_2} dans un globule rouge de l'artère pulmonaire pénétrant dans les capillaires est normalement égale à environ 40 mm Hg. De l'autre côté de la barrière sang-gaz, la pression partielle de l'oxygène P_{O_2} alvéolaire est égale à 100 mm Hg. L'oxygène suit cet important gradient de pression et P_{O_2} s'élève rapidement dans le globule rouge ; elle atteint presque la valeur de P_{O_2} du gaz alvéolaire au moment où le globule rouge a parcouru le tiers du capillaire soit 0,3 secondes [49- Grippi 1996]. Ainsi, dans des conditions normales, la différence de P_{O_2} entre le gaz alvéolaire et le sang termino-capillaire est extrêmement petite- une simple fraction de mm Hg.

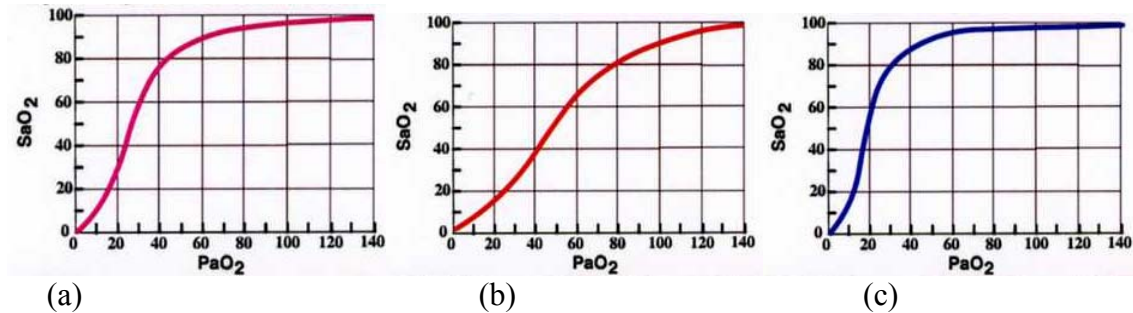
Signalons que la vitesse de diffusion de CO_2 à travers les tissus est environ 20 fois plus rapide que celle d' O_2 [49- Grippi 1996], du fait que la solubilité de CO_2 est beaucoup plus importante. P_{CO_2} du sang lorsqu'il pénètre dans le capillaire est égale à environ 46 mm Hg alors que pour le gaz alvéolaire elle est égale à environ 40 mm Hg.

Enfin, ce mode de transport de l'oxygène n'est pas le seul présent chez l'homme et une méthode supplémentaire de transport est indispensable, celle de la combinaison de l'oxygène avec l'hémoglobine qui sera détaillée dans le paragraphe qui suit.

2.2.3.2. Oxygène combiné avec l'hémoglobine

La combinaison ou le piégeage de l'oxygène par l'hémoglobine est un processus qui lui aussi dépend de la pression partielle de l'oxygène dans l'air. En effet, la quantité d'oxygène lié à l'hémoglobine dépend de façon non-linéaire de la concentration d'oxygène dans le plasma.

L'oxygène forme une combinaison facilement réversible avec l'hémoglobine (Hb) pour donner de l'oxyhémoglobine. Ce phénomène a été déterminé expérimentalement. Dans un récipient en verre contenant un petit volume de sang, une quantité d'oxygène gazeux est ajoutée à une pression partielle donnée. Après un temps nécessaire pour que le gaz et le sang s'équilibrent, P_{aO_2} du gaz et le contenu en oxygène du sang sont mesurés. Sachant que 0,003 mL d'oxygène sont dissous dans un volume de sang égal à 100mL/mm Hg P_{aO_2} , on peut calculer la quantité d'oxygène combinée avec l'hémoglobine. C'est ainsi qu'on obtient la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (cf. Figure 2-11 (a)) ou courbe d'équilibre de l'oxygène, qui représente le pourcentage d'hémoglobine liée avec l'oxygène à l'équilibre en fonction de la pression partielle d'oxygène dans le plasma. Notons que la quantité d'oxygène transportée par l'hémoglobine augmente rapidement à peu près linéairement jusqu'à P_{aO_2} égale à environ 50 mm Hg. Mais pour P_{aO_2} plus élevée, la courbe devient beaucoup plus plate et approche la valeur de saturation [65- Winslaw 1991]. La quantité maximale d'oxygène qui peut être combinée avec l'hémoglobine est appelée capacité d'oxygène. Celle-ci peut être mesurée par exposition du sang à P_{aO_2} très élevée et en retranchant l'oxygène dissous. Un gramme d'hémoglobine peut se combiner avec 1,39 mL d' O_2 et, comme le sang normal contient environ 15 g d'Hb/100 mL, la capacité d'oxygène est égale à environ 20,85 mL O_2 /100 mL de sang. La saturation en O_2 du sang artériel (pression d' O_2 de 100 mm Hg) est égale à environ 98%, alors que celle du sang veineux (pression d' O_2 de 40 mm Hg) est égale à environ 75%.



(a) Courbe de dissociation de l'hémoglobine. Le pourcentage d'hémoglobine liée est présenté en fonction de la pression partielle d'oxygène dans le plasma en mm Hg. (b) Déplacement de la courbe de dissociation vers la droite sous l'effet du pH, de P_{CO_2} et de la température. (c) Déplacement de la courbe de dissociation vers la gauche sous les variations des mêmes paramètres de (b) mais dans le sens opposé pour les deux courbes (*d'après* <http://www.rnceus.com/abgs/abgcurve.html>).

La position de la courbe de dissociation de l' O_2 se déplace sous l'effet des variations du pH, de P_{CO_2} et de la température. Une baisse du pH, une élévation de P_{CO_2} et une élévation de la température par exemple, déplacent la courbe vers la droite (cf. Figure 2-11 (b)). Par contre, des variations dans le sens opposé déplacent la courbe vers la gauche (cf. Figure 2-11 (c)).

Il est important de signaler que la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (cf. Figure 2-11) est obtenue par des expériences faites *in vitro*. La combinaison de l'oxygène avec l'hémoglobine est un processus très difficile à étudier dans les capillaires pulmonaires *in vivo*.

2.3. Capacité de diffusion pulmonaire

Le transfert d'oxygène dans le capillaire pulmonaire est limité par le débit sanguin et dans certains cas par la diffusion. En revanche, le transfert du monoxyde de carbone n'est limité que par la diffusion et c'est la raison pour laquelle ce gaz est employé pour mesurer les propriétés de diffusion du poumon.

Selon les lois de la diffusion, la quantité de gaz qui traverse une structure complexe comme la barrière sang-gaz du poumon est proportionnelle à la différence de pression P_1 et P_2 représentant respectivement les pressions partielles du gaz alvéolaire et du sang capillaire, et au coefficient de diffusion du poumon D_L . Ce dernier tient compte de la surface, de l'épaisseur et des propriétés de la couche tissulaire et du gaz du point de vue de la diffusion. On aura :

$$\dot{V}_{gaz} = D_L \cdot (P_1 - P_2) \quad <2-7>$$

Du fait que la pression partielle de l'oxyde de carbone dans le sang capillaire est très faible, elle peut être négligée. Ainsi, la capacité de diffusion du monoxyde de carbone est donnée par la relation suivante :

$$D_{LCO} = \frac{\dot{V}_{CO}}{P_{aCO}} \quad <2-8>$$

Cette équation signifie que la capacité de diffusion du poumon pour l'oxyde de carbone est égale au volume d'oxyde de carbone transporté, exprimé en mL mm Hg⁻¹ min⁻¹ de pression partielle alvéolaire.

Plusieurs techniques sont disponibles pour faire cette mesure. La méthode à inspiration unique dans laquelle le sujet fait une inspiration unique d'un mélange dilué d'oxyde de carbone où la vitesse de disparition de l'oxyde de carbone du gaz alvéolaire est calculée au cours d'une apnée de 10 secondes. L'autre méthode appelée stationnaire, consiste à ce que le sujet inhale une faible concentration d'oxyde de carbone pendant 30 secondes environ jusqu'à ce qu'un état stationnaire soit atteint. Ensuite, une mesure de la vitesse constante de disparition de l'oxyde de carbone du gaz alvéolaire sera mesurée pendant une courte période supplémentaire. La valeur normale de la capacité de diffusion de l'oxyde de carbone au repos est égale à environ 25 mL mm Hg⁻¹ min⁻¹ au repos. Cette valeur augmente de deux à trois fois au cours de l'exercice musculaire.

Ici, le poumon est traité comme une seule unité d'échange gazeux ; cette description est simplifiée car même l'acinus pulmonaire ne l'est pas strictement.

Les équations décrites dans ce paragraphe permettent d'étudier en première approximation les caractéristiques du système vis-à-vis de l'échange gazeux.

2.4. Modèles animaux « les rats »

Les caractéristiques physiologiques du poumon de rat sont importantes à connaître pour notre travail, puisque nous avons mené des expériences *in vivo* sur ce petit animal (Chapitre 6).

D'autres équipes ont aussi utilisé le rat pour étudier différents modèles de pathologies pulmonaires humaines, avant les applications sur l'homme.

Les poumons de rat diffèrent en partie de ceux de l'homme : nombre de lobes et volume pulmonaire. En effet, les tailles et les quantités sont différentes par rapport à celles du poumon humain. Pour une masse totale d'un rat adulte de 450-520 g, le volume sanguin est de l'ordre de 54-70 mL/kg [66- Wolfensohn 1994]. Le volume résiduel chez

le rat est d'environ 27 mL/kg [67- Ruckebusch 1977], et le volume pulmonaire total de cet animal est de 50 mL/kg. Une taille alvéolaire de $94 \pm 4 \mu\text{m}$ a été proposée dans la littérature [68- Mercer 1994] pour des poumons des rats gonflés à la pression de 30 cm H₂O.

2.5. Les différentes maladies pulmonaires

Les maladies pulmonaires sont fréquentes et potentiellement gravissimes chez certaines personnes. Il était donc utile de présenter quelques notions sur les principales maladies pulmonaires, en particulier celles qui pourraient bénéficier de la technique d'IRM des gaz hyperpolarisés utilisée dans notre présent travail. Ici, les diverses maladies pulmonaires sont décrites ainsi que leurs causes et leurs mécanismes, bien que ceux-ci ne soient pas toujours clairement identifiés.

2.5.1. Emphysème

L'emphysème est une maladie respiratoire chronique, définie par la distension permanente des espaces aériens distaux situés en aval des bronchioles terminales et par une destruction des parois alvéolaires [69- Mal 1999]. Les alvéoles des poumons perdent de leur élasticité, se déforment peu à peu ou se rompent (cf. Figure 2-12). Lorsque les alvéoles sont détruites ou endommagées, les poumons deviennent incapables de se vider facilement de l'air qu'ils contiennent en raison de leur graduelle perte d'élasticité, entraînant ainsi des troubles respiratoires. Le tissu pulmonaire présente alors de multiples trous, réduisant notablement la capacité normale d'échange d'air dans les poumons (oxygène et dioxyde de carbone) qui s'opère dans les alvéoles.

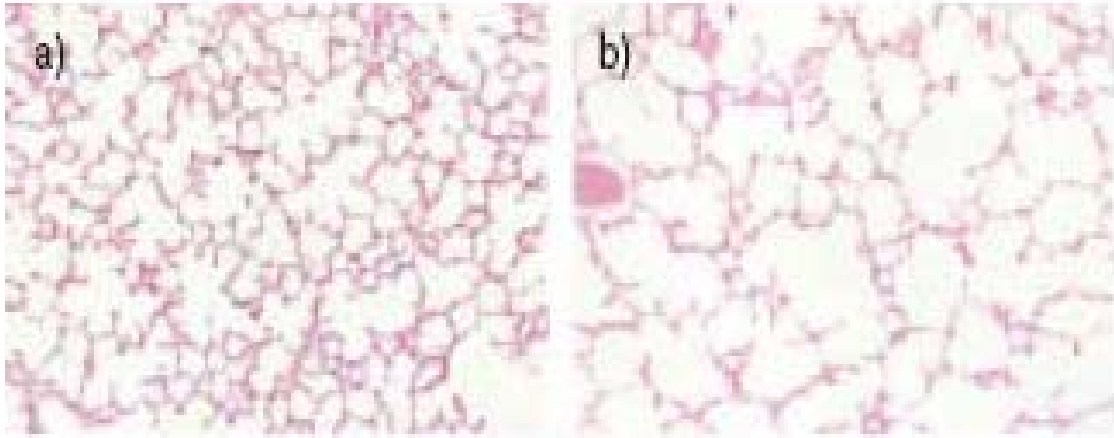


Figure 2-12 Photomicrographies représentatives de sections de poumon de rats: a) poumon normal ; b) poumon emphysémateux : dilatation des alvéoles pulmonaires avec destruction de leur paroi élastique (*d'après [70- Peces-Barba 2003]*).

On distingue plusieurs types d'emphysème (cf. Figure 2-13). Les emphysèmes diffus comportent l'emphysème centrolobulaire et panlobulaire. L'emphysème centrolobulaire est lié à la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), détaillée plus tard. Par contre, l'emphysème panlobulaire est dû à des déficits en alpha-1-anti-trypsine mais correspond aussi au vieillissement des poumons [54- Lebeau 1989]. D'autres types d'emphysème sont distingués. Il s'agit des emphysèmes localisés comportant l'emphysème para-cicatriciel et para-septal. L'emphysème para-cicatriciel est irrégulier et associé à une fibrose. Quant à celui para-septal, c'est une forme précoce de maladie bulleuse [71- Fraser 1994].

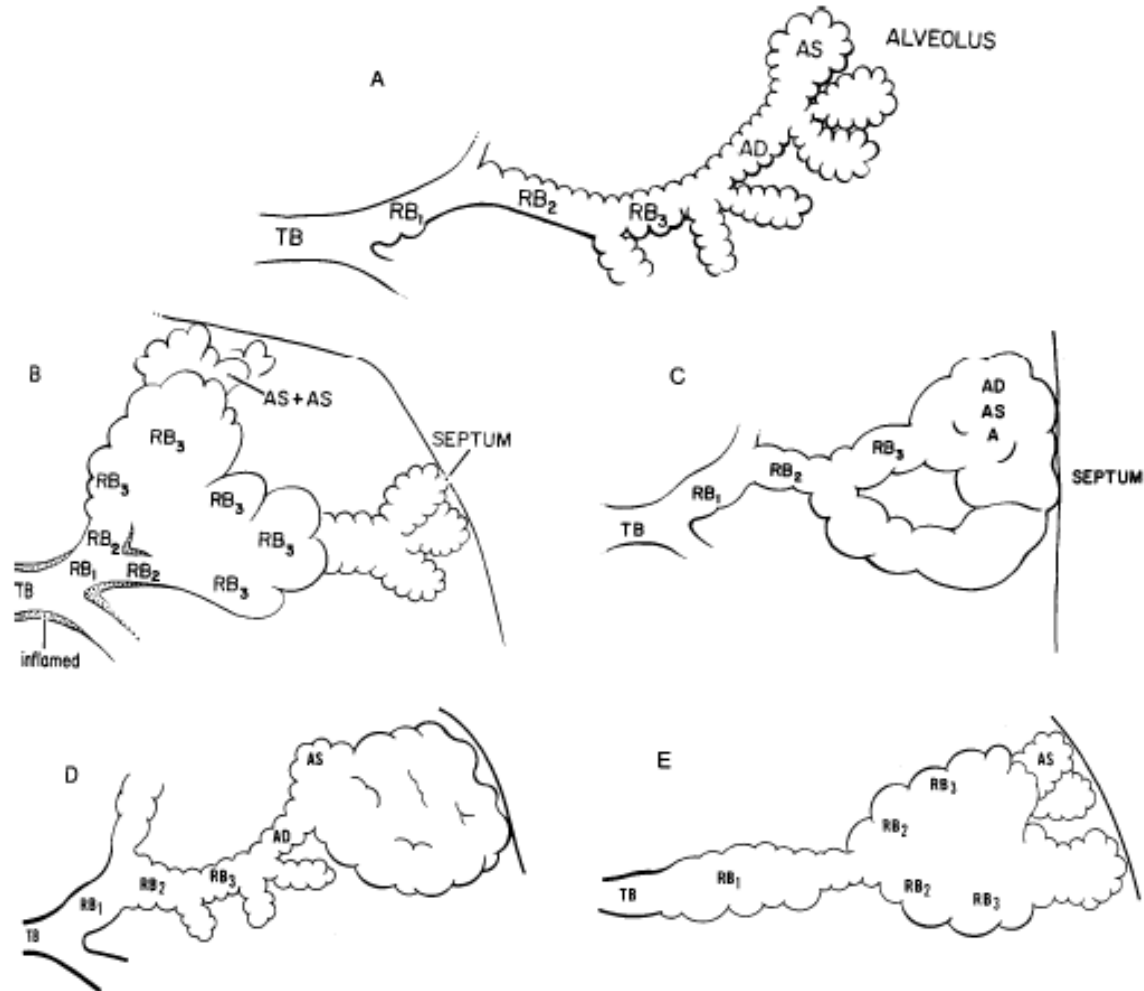


Figure 2-13 Différents types d'emphysème sont présentés (d'après [71- Fraser 1994]). A : acinus pulmonaire normal avec la bronchiole terminale « TB », des bronchioles respiratoires de premier, deuxième et troisième ordre « RB₁, RB₂ et RB₃ », un conduit alvéolaire « AD » et un sac alvéolaire « AS ». B : emphysème centrolobulaire avec destruction des bronchioles respiratoires. C : emphysème panlobulaire qui touche l'ensemble de l'acinus de façon à peu près uniforme. D : emphysème para-septal ou distal qui touche la périphérie de l'acinus c'est-à-dire le conduit et les sacs alvéolaires. E : emphysème paracatriciel irrégulier.

La principale cause de l'emphysème est le tabagisme. Beaucoup plus rarement, l'emphysème peut avoir pour origine une déficience héréditaire de l'enzyme alpha-1-antitrypsine. La pollution atmosphérique est également un facteur susceptible de contribuer à l'apparition de l'emphysème.

2.5.1.1. Evaluation physiologique de l'emphysème (anatomie-pathologie)

Des études d'anatomie-pathologie ont été réalisées pour examiner la relation entre la surface interne du poumon et la sévérité de l'emphysème [72- Thurlbeck 1967, 73- Butler 1976] par des analyses effectuées post-mortem sur des adultes atteints de cette maladie. La surface interne du poumon est une zone potentielle pour l'échange pulmonaire de gaz. Elle est réduite par les processus qui détruisent le parenchyme pulmonaire, tel que l'emphysème. La quantification de la surface interne a été rendue possible et assez simple par les techniques morphométriques de Weibel [74- Weibel 1963]. Les études sont réalisées avec des poumons qui ont été enlevés intacts, dégazés, et fixés à une pression intra-trachéale de 25 cm H₂O pour 17 à 26 heures avec du formaldéhyde aqueux. Le volume du poumon fixé est mesuré par déplacement d'eau, puis les poumons fixés sont découpés en tranches. Les coupes de poumons sont examinées sous appareil de microphotographie puis les images sont analysées : on distingue sur l'image les proportions relatives de régions considérées comme du parenchyme sain, du parenchyme avec emphysème, ou d'autres tissus. On dénombre également le nombre d'intersections d'un réseau de lignes avec l'interface air-parenchyme sur les images, pour évaluer la longueur moyenne d'interception L_m . Le degré d'emphysème (%E) est obtenu par :

$$\%E = 100 \times \frac{b}{(a+b)} \quad <2-9>$$

où a est le nombre de pixels sur l'image correspondant à du parenchyme non emphysémateux ; b le nombre de pixels correspondant à du parenchyme emphysémateux. De façon similaire, le volume du poumon (V_L) est calculé comme :

$$V_L = \text{déplacement du poumon fixé} \times \frac{(a+b)}{(a+b+c)} \times 1,03 \quad <2-10>$$

où c désigne tous les autres tissus (plèvre, septa, veines macroscopiques, et voies aériennes). Tous les poumons avec de l'emphysème sont ensuite caractérisés par des critères standards comme ayant de l'emphysème centrolobulaire pur, de l'emphysème panlobulaire pur, ou un mixage des deux types. Finalement, la longueur moyenne d'interception L_m est mesurée sur les sections de plusieurs blocs de parenchyme aléatoirement choisis par des méthodes standard. La surface interne est calculée comme $ISA = 4 \times V_L \times 1,09 / L_m$. Ces études aboutissent à l'observation d'une réduction systématique de la surface lorsque le degré d'emphysème est plus élevé, pour tous les types d'emphysème.

2.5.2. Asthme

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires. Une contraction des muscles et une inflammation plus ou moins importante à la surface des bronches se produisent (cf. Figure 2-14) pendant une crise d'asthme, ce qui engendre un rétrécissement des voies respiratoires.

La conséquence est une "hyperréactivité bronchique". L'air ne passe plus dans les bronches que difficilement. L'asthmatique ressent alors une oppression du thorax, une respiration sifflante, une toux et un essoufflement. C'est un syndrome multifactoriel, dont l'expression est fonction de facteurs acquis souvent liés à l'environnement. Des facteurs spécifiques (tels que l'allergie) s'associent à d'autres non spécifiques (comme la pollution ou le tabac), et modulent l'hyperréactivité bronchique non spécifique. L'asthme touche tous les groupes d'âges mais se déclare souvent pendant l'enfance.

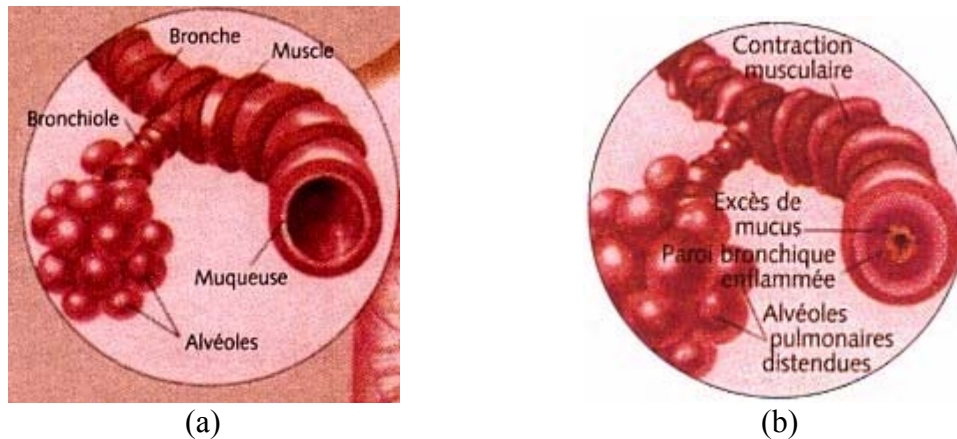


Figure 2-14 (a) Poumon normal. (b) Contraction des muscles bronchiques pulmonaires. C'est une caractéristique de l'asthme qui affecte les petites et les grandes bronches (d'après <http://www.prevention.ch/asthme.htm>).

C'est une maladie fréquente, 100 à 150 millions de personnes souffrent de l'asthme à travers le monde.

2.5.3. Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est la quatrième cause de mortalité dans le monde [75- Mornex 2000]. Elle désigne une obstruction généralisée des bronches de petit calibre. L'obstruction des voies aériennes est définie par l'élévation de la résistance à l'écoulement de l'air pendant l'expiration forcée. Elle peut être due au rétrécissement ou à l'obstruction des bronches (cf. Figure 2-15). Elle se détermine comme

une maladie lentement progressive caractérisée fonctionnellement par une diminution non complètement réversible des débits aériens.

La BPCO regroupe en réalité un ensemble de pathologies respiratoires chroniques telles que l'emphysème pulmonaire chronique et la bronchite chronique obstructive. Elle exclut ainsi l'asthme, les dilatations des bronches, la mucoviscidose et les bronchiolites [75- Mornex 2000].

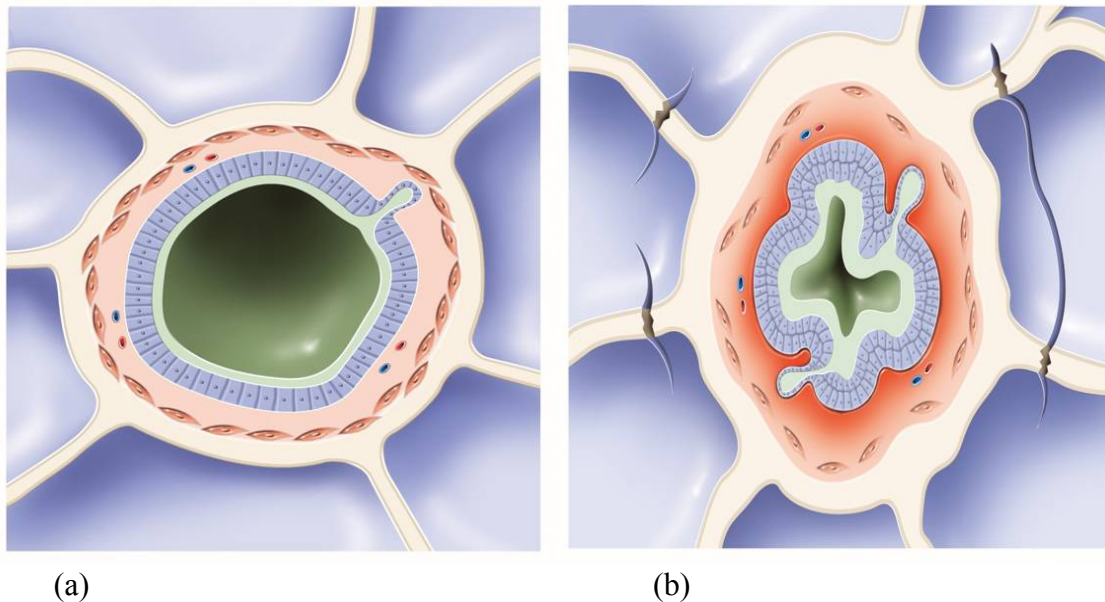


Figure 2-15 (a) Bronche normale (b) Obstruction de la bronche caractéristique de BPCO avec un effet sur la diminution des débits aériens (*d'après <http://www.boehringer-ingenheim.fr/produits/produits-prescription/bpc0/index.jsp>*).

Le principal facteur de risques de la BPCO est l'intoxication tabagique. La pollution joue un rôle dans le développement de cette maladie. De manière très exceptionnelle, interviennent des facteurs héréditaires comme le déficit en alpha-1-antitrypsine.

2.5.4. Autres maladies des voies respiratoires

D'autres types de maladies des voies respiratoires sont présentés et détaillés brièvement par la suite. Dans ce paragraphe, la bronchectasie, la bronchiolite, et la mucoviscidose ainsi que le déficit en alpha-1 antitrypsine sont les seules à être évoquées.

2.5.4.1. Bronchectasie

La bronchectasie est caractérisée par une dilatation anormale, permanente et irréversible du calibre des bronches. Elle débute par des dilatations bronchiques, inflammation bronchique, hypersécrétion de mucus purulent, puis une hypertrophie des glandes muqueuses et des cellules caliciformes, enfin une destruction du parenchyme pulmonaire. La maladie peut se répandre ou seulement affecter une petite zone. La bronchectasie provoque généralement des dilatations des bronches de taille moyenne, mais les bronches les plus petites peuvent être cicatrisées ou aussi bien détruites.

L'âge moyen de survenue se situe entre 40-75 ans, débute souvent dans la petite enfance, mais les symptômes peuvent n'apparaître que tardivement.

2.5.4.2. Bronchiolite

Une bronchiolite est une inflammation des bronchioles qui peut entraîner leur obstruction. C'est une maladie pulmonaire due à un virus (Virus Respiratoire Syncytial VRS). Parfois la cause de cette maladie n'est pas évidente à trouver.

2.5.4.3. Mucoviscidose

La mucoviscidose, aussi appelée fibrose kystique du pancréas, est une maladie génétique qui se manifeste dans l'enfance ou l'adolescence. Ce trouble génétique affecte le fonctionnement de l'ensemble des glandes exocrines de l'organisme ainsi que des fonctions d'excrétion d'eau dans les épithéliums spécialisés entraînant BPCO, bronchectasie mais aussi atteinte pancréatique.

2.5.4.4. Déficit en alpha-1-antitrypsine

Le déficit en alpha-1-antitrypsine est une maladie génétique dans laquelle l'enzyme alpha-1-antitrypsine qui protège le parenchyme pulmonaire de la destruction est déficiente. Cette maladie est décrite initialement chez des patients atteints d'emphysème pulmonaire. L'atteinte pulmonaire se traduit par un emphysème généralement panlobulaire. La sévérité de l'atteinte respiratoire est très variable.

2.6. Techniques d'évaluation et d'imagerie des poumons

Différentes techniques telles que les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) d'une part et l'imagerie médicale d'autre part peuvent être utilisées pour étudier et identifier les diverses maladies pulmonaires et sont présentées dans ce paragraphe.

2.6.1. Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) est un examen très fréquemment pratiqué en pneumologie qui permet de mesurer la capacité respiratoire chez l'homme et de suivre l'évolution d'une maladie pulmonaire ainsi que les effets des médicaments sur cette maladie.

Une EFR consiste à souffler dans un appareil à travers une pièce buccale. Pendant cette expiration, l'appareil mesure un certain nombre de paramètres qui sont ensuite comparés à ceux que l'on obtiendrait chez une autre personne du même âge, du même sexe et de la même taille sans problème respiratoire.

La fonction respiratoire peut être mesurée par différents moyens:

- La spirométrie est un examen très simple permettant la mesure des volumes pulmonaires et des débits aériens. Il consiste à faire respirer le malade par la bouche dans un embout relié à un capteur alors que le nez est pincé. Cet examen détecte s'il existe un syndrome obstructif se traduisant par une diminution de la quantité d'air qui sort des poumons.
- La pléthysmographie est un examen similaire au précédent mais plus précis qui se passe dans une cabine fermée. Il permet la mesure du volume d'air qui reste dans les poumons (volume résiduel). Il permet aussi d'évaluer les résistances bronchiques.

2.6.2. Évaluation anatomique et fonctionnelle par Imagerie

Les techniques d'imagerie médicale telles que l'imagerie radiographique et non radiographique comme la scintigraphie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) gardent actuellement un intérêt diagnostique de premier plan dans beaucoup de domaines de la médecine surtout dans l'étude des maladies pulmonaires. Ces techniques seront détaillées par la suite.

2.6.2.1. Radiographie

L'imagerie radiographique est une technique qui permet d'évaluer l'anatomie de certains organes, en particulier les poumons. La radiographie pulmonaire est jusqu'à nos jours l'examen d'imagerie le plus couramment pratiqué. Elle utilise l'absorption des rayons X [76- Burq 1992] par les tissus. Passant à travers une certaine partie du corps, les rayons X reportent sur un film radiographique les différences de densité du poumon. Les structures osseuses, les vaisseaux pulmonaires de gros et moyen calibre, ainsi que la paroi des bronches souches apparaissent en blanc sur le film. Les tissus mous seront dans différents tons de gris et l'air et les tissus moins denses comme les poumons apparaissent en noir.

L'imagerie radiographique est riche en information, mais présente toujours l'inconvénient de ne montrer qu'une projection de l'image, le plus souvent cette projection est frontale (cf. Figure 2-16). Cela peut provoquer une superposition de différentes structures, ce qui rend le diagnostic difficile.

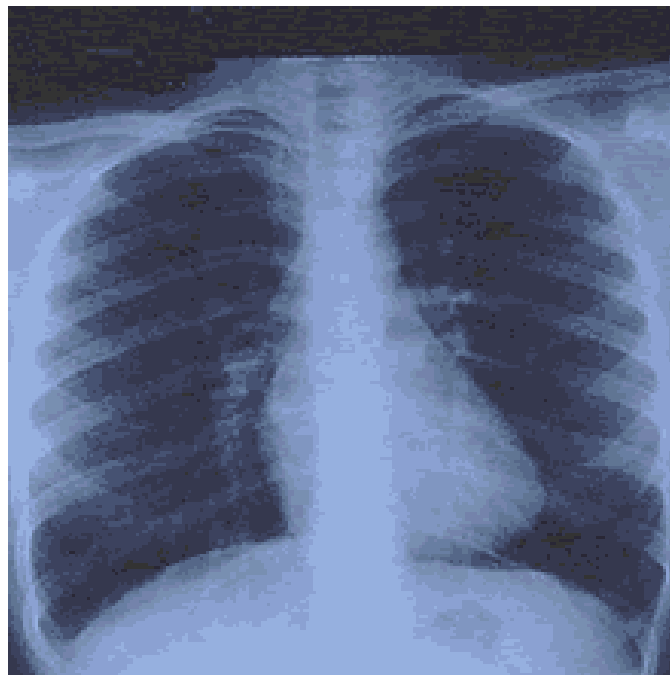


Figure 2-16 Radiographie pulmonaire de face normale (*d'après [77- Grenier 1996]*).

Signalons que les rayons X absorbés par les tissus sont sans danger du fait des très faibles doses utilisées.

2.6.2.2. Scanner à Rayons X

Le scanner X a été mis au point en 1972 [78- Hounsfield 1972]. C'est une technique qui utilise les rayons X pour visualiser un organe par coupes. Elle est également appelée tomographie X assistée par ordinateur, ou encore tomodensitométrie. Comme la radiographie classique, le scanner X s'appuie sur l'absorption plus ou moins importante des rayons X selon le milieu traversé (les os, par exemple, étant beaucoup plus absorbants que les tissus mous). Quelle que soit la géométrie utilisée, l'acquisition des données consiste en une série de projections radiographiques réalisées sous différentes incidences. Les géométries successives d'acquisition peuvent être classées en quatre générations, en fonction du type de faisceau, du type du détecteur et de leur mouvement par rapport au patient. Les premiers scanners utilisaient une source et un détecteur ponctuels permettant l'acquisition par une succession de rotations et translations autour du patient. Plus tard, des appareils plus rapides utilisant un faisceau faiblement divergent et un détecteur linéaire ont été mis au point dans le but de diminuer le temps d'acquisition et limiter les artefacts dus aux mouvements du patient. Les systèmes de génération suivantes utilisent un faisceau en éventail « fan beam » et, soit une ligne de détecteurs en arceau tournant avec la source, soit une couronne fixe de détecteurs, auquel cas seule la source tourne autour du patient. En éliminant le mouvement de translation, ces systèmes gagnent en rapidité.

Mais ces géométries présentées ici ne permettent la reconstruction que d'une coupe du patient. Quelques prototypes réellement tridimensionnels (cf. Figure 2-17) ont été développés utilisant un faisceau de rayons X conique et un détecteur bidimensionnel. L'avantage de cette génération de machines est de permettre l'acquisition de toutes les coupes simultanément en une seule rotation et de s'affranchir ainsi des artefacts dus aux mouvements. A partir de ces acquisitions, il est donc possible d'extraire la géométrie de l'arbre trachéobronchique [79- Preteux 1999, 80- Ley 2002].

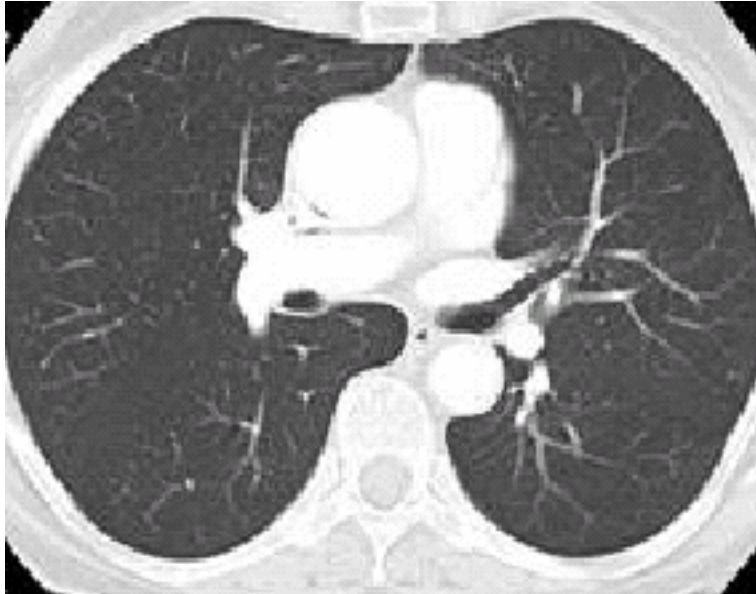


Figure 2-17 Image acquise par scanner X montrant une coupe axiale des poumons sur un sujet sain. Le parenchyme pulmonaire est de faible densité. Des vaisseaux sanguins sont aussi observés [77- Grenier 1996].

L'examen par scanner X peut être réalisé après une injection de produits de contraste iodés dans les veines afin de mettre en évidence les vaisseaux et les structures très perfusées. De plus, l'inhalation de xénon crée dans les poumons une différence de densité correspondant aux zones atteintes par le gaz et par suite permet d'observer la ventilation à l'intérieur [81- Winkler 1977]. Cette technique reste très peu utilisée.

De plus, il a été proposé dans des études récentes d'utiliser le scanner X pour quantifier la surface du poumon ainsi que le rapport surface sur volume en cas d'emphysème [82- Coxson 1999]. L'analyse quantitative par scanner X a été combinée avec une analyse histologique de la structure de poumons pour évaluer l'inflation de poumon régionale. Des équations prédictives ont été proposées pour évaluer le rapport surface sur volume directement à partir des mesures d'absorption X. Les résultats obtenus prouvent que l'emphysème à un stade précoce est associé à une augmentation de volume du poumon et à une réduction du rapport surface sur volume, tandis que la surface et le poids de tissu diminuent seulement dans le cas d'une maladie sévère. Les résultats obtenus par scanner X donnent un rapport surface sur volume corrélé avec la capacité diffusive. En conclusion, cette analyse de scanner X peut être employée pour surveiller la progression de la destruction emphysemateuse de poumon dans des patients individuels, et pour évaluer l'impact des traitements chirurgicaux et médicaux pour l'emphysème.

2.6.2.3. Scintigraphie

La scintigraphie consiste à injecter un produit repérable radioactif (généralement le rayonnement γ) qui va tracer un métabolisme par ses propriétés chimiques. Ce produit va se fixer de façon passagère sur certains tissus ou certains organes. Une fois fixé, la radioactivité est mesurée sur l'organe ou les tissus intéressés. Alors, une cartographie assez précise est faite. En scintigraphie, la substance traceuse administrée dans l'organisme ne renforce pas le signal comme pour les autres méthodes d'imagerie médicale, mais dans ce cas elle le génère. Cette technique d'imagerie fonctionnelle est très sensible à l'injection d'une faible dose de traceur. Signalons qu'un nombre de molécules de l'ordre de la picomole injecté suffit pour réaliser une image. Par contre, la résolution est faible en scintigraphie et est de l'ordre du centimètre.

Cette technique permet, entre autres, l'étude de la perfusion et de la ventilation pulmonaire. Pour l'étude de la perfusion, des microsphères d'albumine humaine de taille environ 20 μm marquées au Technétium-99m sont injectés dans une veine périphérique. Les agrégats d'albumine traversent le cœur pour arriver finalement aux capillaires pulmonaires où ils se bloquent à cause de leur taille.

La ventilation quant à elle, est estimée soit directement avec du gaz marqué tel que le xénon-133, plus rarement le xénon-127 et le krypton-81m, soit en marquant des aérosols marqués au Technétium-99m. Pour chacun de ces cas, la ventilation est quantifiée en fonction du temps de demi-vie de l'atome radioactif qui peut varier de quelques secondes à plusieurs jours. Par exemple, la demi-vie $T_{1/2}$ de ^{133}Xe est de 5,3 jours, pour ^{127}Xe la $T_{1/2}$ est égale à 36 jours, la $T_{1/2}$ pour le $^{81\text{m}}\text{Kr}$ vaut 13 s, enfin $^{99\text{m}}\text{Tc}$ a une $T_{1/2}$ de 6 h. De plus, la taille des particules inhalées influence la quantification de la ventilation car le dépôt d'aérosol dans les poumons en dépend [83- Santolicandro 1986]. La scintigraphie pulmonaire permet ainsi de visualiser les défauts de ventilation, le piégeage du gaz et le dépôt de particules [84- Lopez-Majano 1972, 85- Valind 1987].

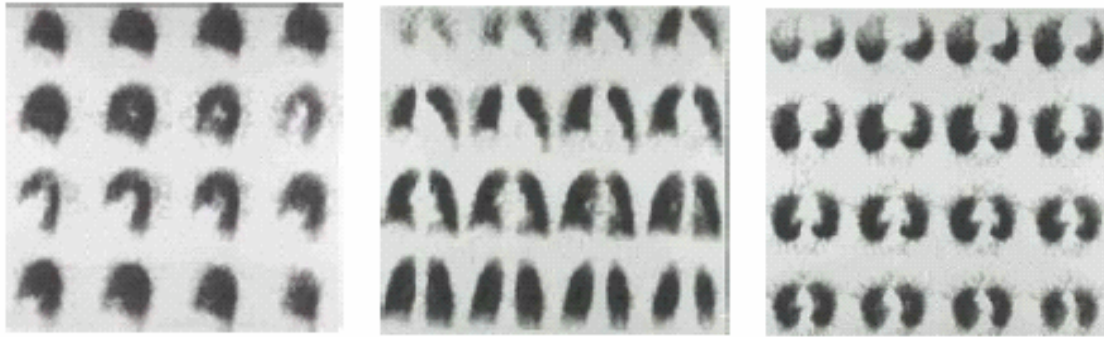


Figure 2-18 Scintigraphie pulmonaire de ventilation chez un sujet normal. (a) incidences sagittales, (b) incidences frontales et (c) incidences axiales (d'après http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/P2/Medecine_Nucleaire/Explorations_Pulmonaires.pdf).

2.6.2.4. IRM du proton

Malgré le rôle principal que joue l'IRM classique de proton pour analyser certaines structures thoraciques telle que le médiastin et le cœur, elle reste peu employée pour l'imagerie des poumons (cf. Figure 2-19). Le signal RMN reste très faible dans le parenchyme pulmonaire [77- Grenier 1996], et cela est dû au volume du poumon principalement occupé par de l'air donc pauvre en protons [86- Arakawa 1998]. De plus, le mouvement du poumon est irrégulier, ce qui rend l'étude du poumon assez difficile. Le poumon contient une grande surface d'échange entre les deux milieux tissu-air de susceptibilités magnétiques différentes, ce qui est à l'origine d'inhomogénéités importantes de champ magnétique provoquant une relaxation transversale T_2^* assez courte. Ce temps de relaxation est de l'ordre de la milliseconde (0,86 à 2 ms) dans les poumons à 1,5 T [87- Alsop 1995]. Notons qu'à 0,5 T le T_2^* trouvé est de l'ordre de 4 ms [88- Schmidt 1998]. Donc, pour pouvoir obtenir un signal visible du parenchyme pulmonaire, des séquences à temps d'écho court sont nécessaires.

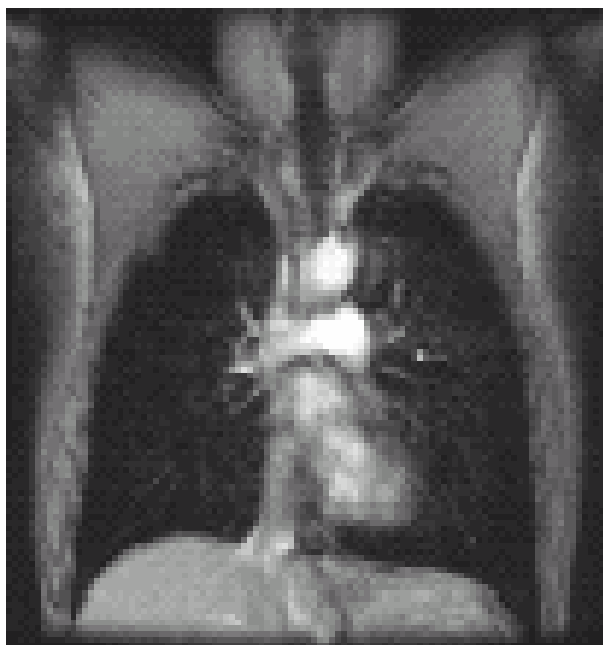


Figure 2-19 IRM du proton des poumons chez un sujet sain (d'après http://www.montagne-sainte-genevieve.asso.fr/Programme_Nocturne.pdf).

L'oxygène, agent paramagnétique, est aussi utilisé comme moyen de contraste. Il a pour effet de raccourcir T_1 et d'accroître donc le signal d'une image de poumon. L'utilisation de l'oxygène, comme agent de contraste paramagnétique a été démontrée par Young sur les cavités cardiaques [89- Young 1982]. Ensuite, le même principe a été appliqué en 1996 sur les poumons [90- Edelman 1996], reflétant la ventilation. Pour ce qui est du réseau vasculaire pulmonaire, la perfusion a été observée par différentes techniques d'angiographie [91- Hatabu 1996].

En conclusion, l'IRM du proton a pris un rôle important dans de nombreux domaines tels que la cancérologie, la neurologie et autres. Elle nous permet d'observer les masses tumorales [92- Muller 2001]. Mais en pneumologie, cette technique reste relativement limitée pour l'imagerie du parenchyme pulmonaire.

2.6.2.5. IRM des gaz hyperpolarisés

Les techniques d'imagerie ainsi détaillées ne permettent pas de répondre à tous les problèmes diagnostiques rencontrés en pneumologie, en particulier le diagnostic des maladies des voies respiratoires. Toutes ces raisons rendaient séduisante la possibilité d'utiliser des gaz inhalés pour tracer la ventilation pulmonaire en IRM (cf. Figure 2-20). L'IRM des voies respiratoires avec un gaz polarisé donne tout d'abord directement accès à des images de ventilation. La résolution reste grossière par rapport aux tailles

alvéolaires, en raison de l'atténuation du signal par diffusion dans les gradients de champ utilisés pour l'acquisition IRM elle-même. Cependant on peut aussi exploiter cet effet pour obtenir des images pondérées en diffusion, qui donnent ainsi accès à une cartographie de distribution éventuelle de taille des structures alvéolaires, en particulier en cas de pathologies telles que l'emphysème.

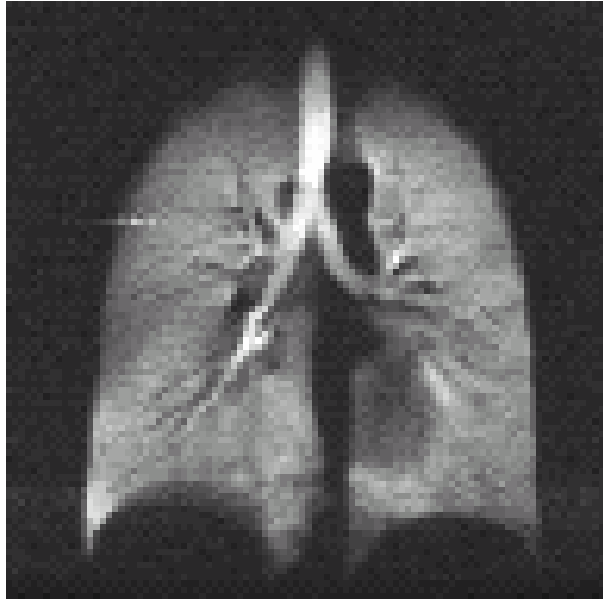


Figure 2-20 IRM d'hélium-3 hyperpolarisé des poumons chez un sujet sain (d'après http://www.montagne-sainte-genevieve.asso.fr/Programme_Nocturne.pdf).

Particulièrement, l'IRM des gaz hyperpolarisés (hélium-3 ou xénon-129) a pu être employée pour l'imagerie de ventilation de poumon [14- Albert 1994, 93- Ebert 1996]. De plus, cette technique a pu être utilisée également pour le diagnostic de l'emphysème par diffusion [94- Saam 2000, 70- Peces-Barba 2003]. Ce progrès a suscité un vif intérêt et divers développements.

La possibilité de diagnostiquer l'emphysème par IRM de diffusion d'hélium-3 hyperpolarisé a été déjà étudiée par plusieurs groupes [94- Saam 2000, 70- Peces-Barba 2003, 95- Swift 2005, 96- Woods 2006]. Le coefficient de diffusion apparent (*ADC*) est un paramètre extrêmement attrayant car il est lié au confinement du gaz. Des mesures d'*ADC* sur des sujets sains, des patients emphysemateux [94- Saam 2000] ou des modèles animaux [97- Chen 2000] ont confirmé une augmentation d'*ADC* en cas d'emphysème. Pour un volontaire sain *ADC* a été trouvé égal à 0,20 cm²/s en moyenne, et à 0,50 cm²/s pour des patients ayant un emphysème sévère. Il a aussi été observé que ce coefficient apparent diminue avec le temps de diffusion [98- Maier 1998, 99- Salerno 2001]. Des travaux expérimentaux sur la diffusion de gaz dans les poumons ont été également

rapportés avec des gaz de coefficient de diffusion approximativement 10 fois plus faible que celui de l'hélium-3, comme le xénon hyperpolarisé (^{129}Xe) [100- Mata 2007] où les expériences *in vivo* dans un modèle de lapin ont montré une sensibilité plus élevée à l'emphysème avec de l'hélium-3 hyperpolarisé qu'avec le xénon-129, ou les gaz fluorés [101- Kuethe 1998, 102- Jacob 2005]. Dans toutes ces études, un protocole avec deux valeurs de b , $b = 0$ et $b \neq 0$, a été appliqué, la valeur de b étant déterminée d'après la forme de l'impulsion de gradient. Cependant, quand plus de deux valeurs de b ont été employées, l'atténuation du signal montre une déviation par rapport au comportement prévu de décroissance exponentielle en G^2 , G étant l'intensité de gradient [103- Yablonskiy 2002]. Cette observation indique une certaine ambiguïté sur la possibilité de quantifier de façon absolue ADC . Un modèle anisotrope a alors été proposé par Yablonskiy pour expliquer ce comportement [103- Yablonskiy 2002]. Ce modèle ainsi que d'autres modèles proposés avec des gaz hyperpolarisés seront détaillés dans le paragraphe 2.7.

2.6.2.6. IRM avec des gaz non polarisés

En principe, l'imagerie de gaz peut être réalisée en utilisant n'importe quel autre gaz (autre que les gaz hyperpolarisés) insoluble inerte portant un certain isotope résonnant. En particulier, les gaz fluorés (^{19}F) à la polarisation thermique d'équilibre, comme l'hexafluorure de soufre (SF_6), l'hexafluoroéthane (C_2F_6) ou le tétrafluorométhane (CF_4) ont été récemment présentés comme une technique d'imagerie complémentaire à l'imagerie des gaz hyperpolarisés [101- Kuethe 1998, 104- Kuethe 2000, 105- Kuethe 2002, 106- Schreiber 2001]. L'utilisation des gaz thermiquement polarisés enlève les complexités liées au processus de polarisation, ceci influe cependant au coût d'un RSB beaucoup plus pauvre et d'autres contraintes de temps concernant la relation entre le temps de relaxation des spins et le temps de codage de diffusion nécessaire pour observer les phénomènes de diffusion. Un faible RSB peut être amélioré en exécutant un nombre d'accumulations de données suffisant, ce qui rend le temps de l'expérience plus long. Globalement, ces nouvelles applications ont ouvert une nouvelle voie pour l'IRM appelée l'IRM fonctionnelle de gaz inerte, qui pourrait jouer un rôle approprié dans l'étude de la physiopathologie pulmonaire.

Le gaz SF_6 est peut-être la molécule fluorée la plus couramment employée, et ainsi il serait d'un intérêt particulier pour des applications sur des humains. C'est une molécule lourde (146,6 g/mol) avec six atomes de fluor et sa basse solubilité dans l'eau est semblable à celle d'hélium-3 [104- Kuethe 2000]. L'imagerie dynamique [106-

Schreiber 2001] et les applications de diffusion [107- Ruiz-Cabello 2005] ont été réalisées dans une échelle de temps raisonnable et un *RSB* acceptable. Néanmoins, quelques propriétés physiques, telles que ses temps de relaxation transversale et longitudinale très courts (T_2 et $T_1 = 10$ ms) avec un coefficient de diffusion beaucoup plus faible que celui de l'hélium-3 font que l'utilisation de ce gaz fluoré est très exigeante en particulier en termes des possibilités des systèmes de gradient. Mais ce gaz a des avantages comme le coût de litre CNTP qui est beaucoup moins cher que celui de l'hélium-3, ainsi que le fait qu'il peut être mélangé à l'oxygène : avec 20% d'O₂ seule une faible décroissance de signal due à la décroissance de T_2 (8,8 ms au lieu de 10 ms) est présente. Au contraire le T_1 de l'hélium-3 est réduit à 10 s avec 20% d'O₂ (³He : $T_1 = 10$ à 20 s) [102- Jacob 2005].

2.7. Modèles d'acinus pulmonaire

La structure de l'acinus pulmonaire est une des structures les plus compliquées dans le corps humain. Plusieurs études morphométriques de l'arbre bronchique et des structures acinaires pulmonaires ont été effectuées [60- Weibel 1991]. Ces données expérimentales ont abouti à des informations sur les dimensions et sur la forme des différentes parties du poumon humain.

Il est donc possible de développer des modèles de l'acinus pulmonaire pour évaluer la microstructure du poumon en utilisant le gaz hyperpolarisé. Un modèle anisotrope a été proposé par Yablonskiy *et al.* [103- Yablonskiy 2002] utilisant plusieurs valeurs de b pour étudier le comportement de l'atténuation du signal RMN. Les conduits alvéolaires ont été décrits comme des cylindres aléatoirement orientés dans l'espace et couverts par des alvéoles. L'acinus pulmonaire est défini comme l'ensemble de ces cylindres indépendants. Pour chaque conduit alvéolaire sont introduits deux coefficients de diffusion D_L et D_T pour un mouvement de gaz le long ou perpendiculaire à l'axe du conduit alvéolaire, respectivement. Une relation théorique non exponentielle pour l'atténuation du signal RMN par diffusion a été déduite et trouvée en bon accord avec des expériences. Un modèle mathématique simple relie le rayon de la voie aérienne et le coefficient de diffusion transversal D_T , fournissant un outil pour le diagnostic précoce de l'emphysème. Des simulations numériques sur ce modèle anisotrope ont aussi été réalisées par Fichele *et al.* [108- Fichele 2004].

L'énorme avantage de ce modèle anisotrope est qu'il propose une représentation analytique simple pour l'atténuation du signal RMN. Mais il ne prend pas en compte la

structure de branchement dichotomique de l'acinus humain, et ne permet pas non plus d'obtenir des valeurs représentatives de son rapport surface sur volume.

Des simulations de Monte Carlo ont été récemment réalisées par Cadman *et al.* [109- Cadman 2007] sur deux modèles d'acinus pulmonaire très différents, simulations grâce auxquelles l'*ADC* de l'hélium-3 a été calculé. Dans le premier modèle, les conduits alvéolaires sont de forme rectangulaire, avec des «alvéoles» cubiques branchées sur chaque face du conduit. Chaque conduit alvéolaire contient 20 alvéoles, et il est branché perpendiculairement à la génération successive. Le modèle contient trois générations, toutes trois prises de même taille. Le deuxième modèle utilisé par Cadman *et al.* est celui proposé par Denny et Schroter [110- Denny 1996]. Pour ce second modèle, les alvéoles sont décrites comme des octaèdres réguliers tronqués. Des faces des polyèdres sont enlevées pour que chaque polyèdre ait un chemin d'accès unique à une sortie de l'acinus. Les simulations ont été réalisées avec une variation des paramètres de ces deux modèles, en changeant la taille des alvéoles et par suite la taille de l'acinus entier. Le résultat le plus surprenant de ces simulations est que la valeur d'*ADC* trouvée par simulation est nettement plus faible que celle observée expérimentalement sur le rat, en prenant des tailles d'alvéoles de 76 μm , taille considérée comme la taille alvéolaire du rat pour les auteurs, pour les deux modèles choisis. Ils ne donnent cependant aucun détail sur les conditions du profil temporel de l'expérience simulée. Par ailleurs, leurs résultats montrent que la valeur simulée dépend fortement de la taille des alvéoles. En même temps, les tendances communes entre les deux géométries très différentes choisies suggèrent que la connaissance des détails exacts de la structure du poumon n'est pas nécessaire pour interpréter le comportement observé pour l'*ADC*.

Récemment, un algorithme a été proposé par Kitaoka *et al.* [111- Kitaoka 2000] permettant de reproduire la morphologie de la structure acinaire en générant des chemins intra-acinaires. Ce modèle de l'acinus pulmonaire semble plus réaliste pour représenter l'acinus humain. L'idée à la base de l'algorithme est de construire un labyrinthe 3D, de sorte qu'à partir d'une entrée on ne passe qu'une fois en chaque point. Dans notre travail de thèse, le modèle de Kitaoka sera réalisé et des expériences de diffusion seront effectuées. Nous décrivons ci-dessous plus en détails l'algorithme.

2.7.1. Définition du modèle de Kitaoka

L'algorithme appelé labyrinthe devrait être conçu de sorte qu'il n'y aura pas de détours et que les longueurs moyennes des chemins soient les plus courtes possibles. En effet, la construction est réalisée pour le subacinus pulmonaire, tel que l'acinus

pulmonaire est constitué de huit subacini. Ici, l'algorithme sera décrit en détail ainsi qu'une comparaison des tailles des structures de l'acinus modèle [111- Kitaoka 2000] avec celles trouvées d'après des données morphométriques *in vivo* [55- Haefeli-Bleuer 1988].

2.7.1.1. Description de l'algorithme labyrinthe

Pour pouvoir reproduire une arborescence semblable à celle de l'acinus, il faut considérer un volume compact tel qu'un rectangle ou un cube. Pour construire l'algorithme labyrinthe, il faut que l'ensemble des cellules et l'entrée constituant le volume soient donnés. Les cellules du volume considéré sont ensuite connectées progressivement de telle manière qu'il y aura un chemin unique qui peut joindre chaque cellule à l'entrée principale. Ce chemin est défini comme la séquence des cellules connectées qui relie l'entrée à la cellule. On distingue alors deux catégories de cellules au cours de la formation de la structure arborescente. D'une part, il y a les cellules qui sont déjà connectées et appartiennent à l'arborescence, et d'autre part celles qui ne sont pas encore connectées. De plus, les cellules qui ont été connectées et appartiennent à l'arborescence sont classées en une liste de priorité. Alors, la cellule qui a été connectée la dernière sera placée en dernière position.

Examinons la Figure 2-21 pour comprendre la méthode de construction de la structure et l'activation des cellules (cf. Figure 2-21). En effet, au début de la construction (pas 1 de l'algorithme) la seule cellule activée est la cellule d'entrée. Au pas 2, une des cellules voisines est choisie au hasard pour être connectée à la cellule activée. Au pas 3, la liste de priorité contient donc l'entrée en position 1 et la cellule voisine connectée au pas 2 en position 2. Alors, à chaque pas suivant la cellule prenant la première position dans la liste de priorité sera activée. A chaque fois, une cellule est choisie au hasard parmi les voisines de la cellule activée. La cellule est choisie à condition qu'elle n'appartienne pas à l'arborescence. Elle est ainsi connectée à la cellule activée et est ajoutée en dernière position à la liste de priorité. On élimine une cellule de la liste de priorité si cette cellule n'a plus de voisines non connectées. L'algorithme se termine quand toutes les cellules appartiennent à l'arborescence.

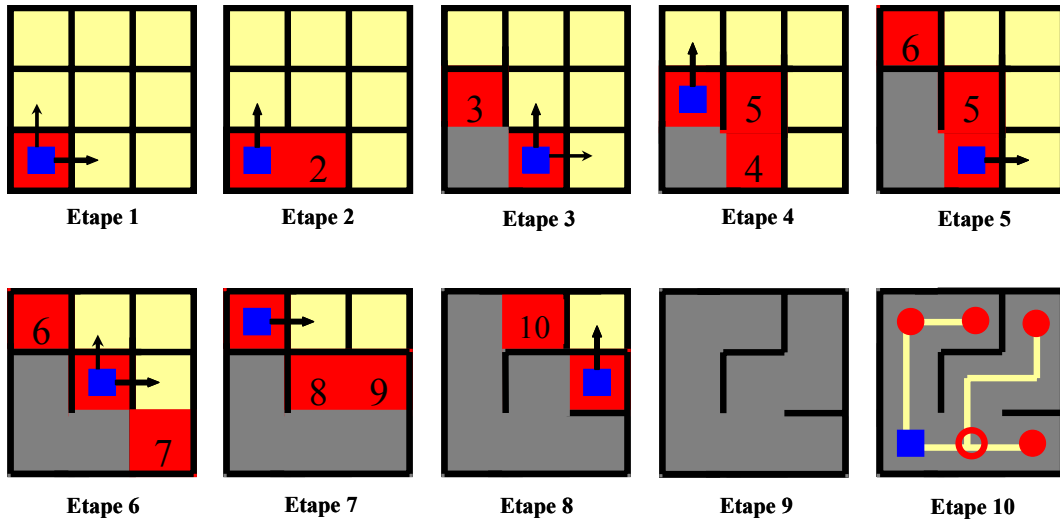


Figure 2-21 Principe de l'algorithme labyrinthe, expliquée en deux dimensions. La position de départ est activée à gauche en bas. A la fin, le labyrinthe sans détours est construit où le chemin de construction est indiqué par la ligne jaune. ○ : points de branchement ; ● : points de la fin [111-Kitaoka 2000].

La méthode de liste de priorité garantit qu'aucune cellule ne reste en dehors de l'arborescence. De plus, l'interdiction de rajouter à l'arborescence une cellule déjà connectée évite la formation de boucles. Pour éviter que les chemins présentent des détours, il faut que le chemin soit divisé en pas en allant le long du chemin d'une cellule à une autre voisine. En effet, le chemin fait un détour s'il y a une inversion de marche entre l'entrée et la cellule terminale. Ceci peut se produire si deux pas quelconques du chemin sont en sens opposé. Donc, pour qu'on ait un chemin sans détours, il faut s'éloigner à chaque pas un peu plus de l'entrée. A chaque pas, la nouvelle cellule à connecter est choisie parmi les voisines non connectées de la cellule activée, qui de plus sont dans les directions prioritaires par rapport à cette dernière. Donc, en choisissant de façon opportune les directions prioritaires, il est possible d'éviter les détours et donc de diminuer la longueur moyenne des chemins.

De plus, il faut prendre l'entrée à l'un des sommets et fixer comme directions prioritaires pour chaque cellule les trois axes ayant pour origine la cellule même et pointant vers le centre du volume. De cette manière, l'arborescence remplit progressivement le volume tout en partant du sommet. Du fait qu'il y a une composante aléatoire dans l'algorithme, alors en appliquant l'algorithme plusieurs fois en prenant les mêmes conditions initiales, on peut obtenir des arborescences différentes. Signalons que toutes les arborescences réalisées ont la même longueur moyenne des chemins.

2.7.1.2. Reproduction de l'acinus humain

L'algorithme de Kitaoka est utilisé pour reproduire le subacinus humain. Pour cette raison Kitaoka *et al.* [111- Kitaoka 2000] ont essayé de reproduire les données morphométriques trouvées dans la littérature *in vivo* [55- Haefeli-Bleuer 1988]. Pour cela, le côté des cellules unitaires est fixé à 0,5 mm de telle façon que la taille moyenne des conduits alvéolaires soit respectée. Les alvéoles sont modélisées comme des poches sur les parois des cellules. L'alvéole est construite par des facettes attachées perpendiculairement aux parois des cellules. Ces facettes représentent les septa alvéolaires avec une taille de 0,1 mm et sont séparées par des intervalles de 0,25 mm. De cette façon, une cellule a quatre parois décorées de huit alvéoles (cf. Figure 2-22).

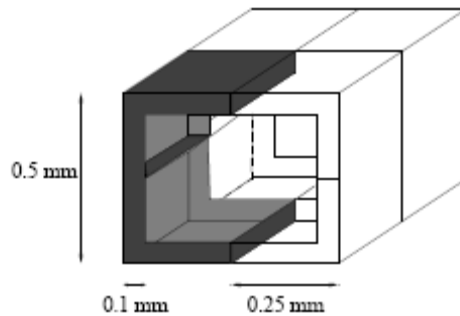


Figure 2-22 Cellule cubique décorée de huit alvéoles. Deux alvéoles sont mises en gris [111- Kitaoka 2000].

Le subacinus humain est modélisé par un cube de 3 mm de côté, constitué donc de $6 \times 6 \times 6 = 216$ cellules et de 1728 alvéoles. La longueur moyenne des chemins est de 3,75 mm, en prenant l'entrée à l'un des sommets. La longueur moyenne des conduits alvéolaires dans l'arborescence générée par l'algorithme est légèrement inférieure à celle indiquée dans la littérature [55- Haefeli-Bleuer 1988]. La topologie de l'arborescence est bien reproduite par le modèle et la longueur des chemins intra-acinaires est en bon accord avec les données morphométriques.

La Figure 2-23 présente un acinus humain [52- Weibel 1984], le modèle géométrique de Kitaoka [111- Kitaoka 2000], ainsi que la topologie des arborescences respectives. La figure confirme la forte similitude entre la topologie de l'arborescence réelle et celle du modèle de Kitaoka.

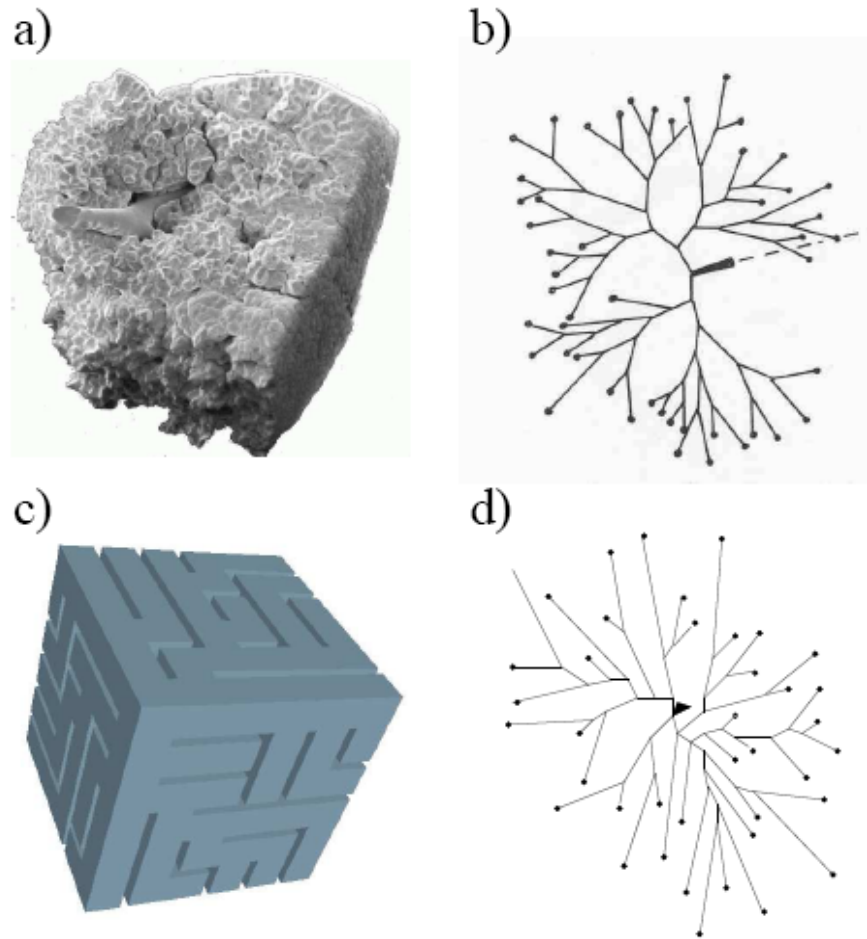


Figure 2-23 a) Moulage en silicone d'un acinus humain [52- Weibel 1984]. b) Structure topologique de l'acinus humain. c) Modèle 3D de l'acinus (subacinus) de Kitaoka reproduisant l'acinus humain [111- Kitaoka 2000]. d) Structure topologique du modèle de Kitaoka présenté en c) [112- Felici 2003].

Chapitre 3. Mise en œuvre expérimentale de l'imagerie de l'hélium-3 hyperpolarisé

Avant de décrire les résultats obtenus avec l'hélium-3 hyperpolarisé dans des modèles d'acinus pulmonaire et *in vivo*, il est nécessaire de présenter le matériel à notre disposition. Dans une première partie, sont détaillées la mise en œuvre de la production de l'hélium-3 hyperpolarisé et son administration. La spécificité du matériel utilisé dans toutes les expériences pour observer les noyaux d'hélium-3 et les modifications apportées à l'imageur 0,1 T sont ensuite présentées. Nous poursuivons par la description des fantômes d'acinus pulmonaire pour la mesure de diffusion à l'aide des gaz hyperpolarisés et la méthode de leur fabrication. Nous présentons aussi les séquences de diffusion basées sur l'application d'une série d'impulsions RF petit angle, ainsi que les séquences d'imagerie utilisées par la suite. Enfin nous avons utilisé un gradiomètre pour contrôler le profil temporel des gradients de champ magnétique, ainsi que son intensité. Nous en rappelons le principe, et résumons les mesures réalisées avec celui-ci.

3.1. Le polariseur

Au cours des expériences rapportées dans ce travail, la production d'hélium-3 hyperpolarisé était effectuée par un polariseur portatif situé au sein de l'U2R2M. Cette production est soumise à de nombreuses contraintes telles que l'environnement magnétique, la pureté chimique nécessaire au pompage ainsi que d'autres facteurs, ce qui requiert un grand savoir-faire. Seuls les principes généraux seront décrits dans ce paragraphe. Dans le même but, un nouveau laser a été acheté au laboratoire au début de la thèse, sur lequel nous avons effectué des mesures pour obtenir sa largeur spectrale et vérifier son efficacité pour le pompage optique ; ces mesures seront présentées ici.

3.1.1. Dispositifs du montage du pompage optique

La méthode de polarisation de l'hélium-3 a été mise en œuvre dans un polariseur fonctionnant sur le principe d'échange de métastabilité décrit dans le Chapitre 1. Ce dispositif de pompage optique a été développé par l'équipe de Pierre-Jean Nacher et Geneviève Tastevin du laboratoire Kastler Brossel [113- Choukeife 2003]. Le polariseur (cf. Figure 3-1 et cf. Figure 3-2) est constitué d'un champ de maintien statique de faible intensité de l'ordre de 1,5 mT.

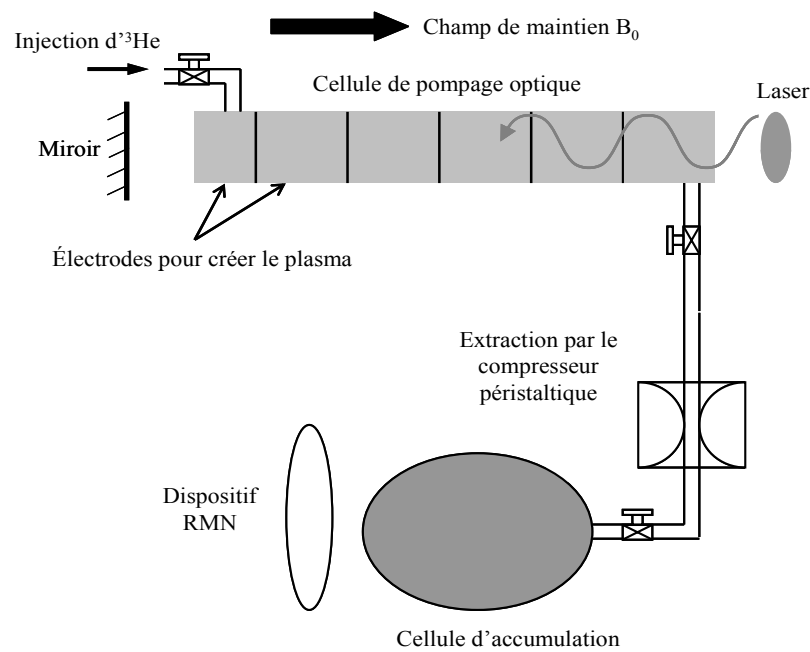


Figure 3-1 Schéma détaillé du polariseur.

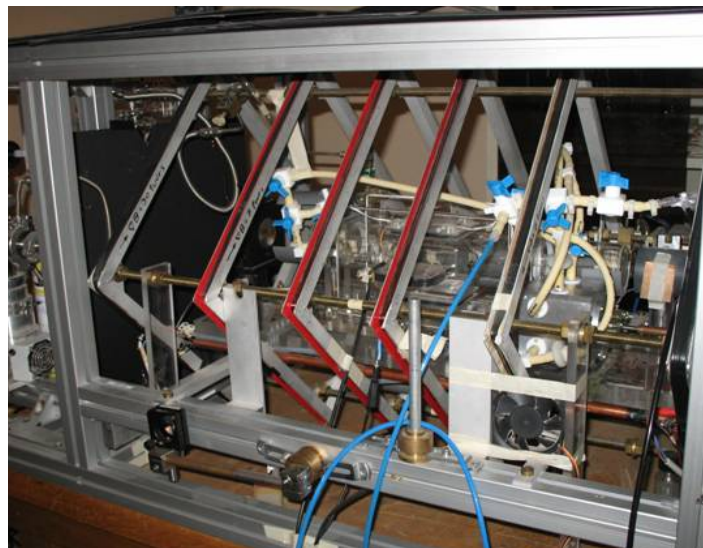


Figure 3-2 Photo du système de polarisation installé à Orsay.

Pour polariser l'hélium-3, un faisceau Laser de 2 Watts (Keopsys, Lannion, France) réalisant le pompage optique à une longueur d'onde de 1083 nm a été utilisé. Le laser était parallèle au champ magnétique statique. Le faisceau pompe peu absorbé, après avoir traversé une cellule en Pyrex est renvoyé sur lui-même par un miroir pour améliorer l'efficacité du pompage. La cellule en Pyrex était cylindrique de longueur 50 cm et de diamètre 5 cm à une pression de 2 mbar contenant le gaz à polariser. Le gaz est injecté par l'amont de la cellule de pompage optique avec un débit de $2 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ dans les conditions CNTP. Le plasma est entretenu dans la cellule de pompage optique à l'aide d'une décharge radiofréquence (RF) dont l'intensité est modulée à une fréquence de l'ordre de 3 MHz. Le gaz est polarisé en continu et accumulé dans une cellule en Pyrex appelée « cellule d'accumulation » de 500 cm^3 de volume, ayant un T_1 d'environ 10 heures. Le transfert de gaz polarisé se fait à l'aide d'un compresseur péristaltique qui extrait le gaz de la cellule de pompage optique et le transfère dans la cellule d'accumulation [114- Nacher 1999].

Durant le pompage optique, l'état de polarisation peut être vérifié à tout moment en mesurant le moment magnétique dans la cellule d'accumulation à l'aide d'un dispositif RMN qui permet d'effectuer des petits angles et d'acquérir des FIDs. De plus, la mesure de la pression dans la cellule d'accumulation peut être mesurée au cours du temps à l'aide d'un capteur de pression de type 26PCCFA6D ("Honeywell", Gennevilliers, France) connecté à l'entrée de la cellule d'accumulation.

Ce système est susceptible de produire des polarisations allant jusqu'à 40%, mais pour nos expériences le polariseur produisait en général de l'hélium-3 hyperpolarisé à 10% pour une durée d'accumulation allant de 20 à 40 minutes. Le gaz ainsi produit est extrait à l'aide du compresseur péristaltique de la cellule d'accumulation vers une seringue pouvant contenir jusqu'à 30 mL (cf. Figure 3-3).



Figure 3-3 Photo de la seringue contenant l'hélium-3 hyperpolarisé et du robinet utilisé qui sera fermé lors du transport vers l'imageur.

Avant le transfert vers la seringue, on peut ajouter à l'hélium-3 hyperpolarisé dans la cellule d'accumulation un gaz neutre tel que l'azote ou l'hélium-4, produisant ainsi un mélange (typiquement 65-70% azote, 35-30% hélium-3) de gaz avec des coefficients de diffusion plus petits. On dispose ainsi de plus de doses, donc de la possibilité de réaliser plus d'expériences pour une seule accumulation.

Signalons que le polariseur doit être vide d'impuretés pour une meilleure polarisation. Pour cette raison, il était évacué par des pompes à vide permettant de nettoyer la cellule de pompage optique d'une part et la cellule d'accumulation d'autre part, avant toute accumulation de gaz hyperpolarisé. Les tuyaux contenant le gaz polarisé étaient nettoyés avant chaque accumulation et entre chaque transfert de gaz de la cellule d'accumulation vers la seringue.

3.1.2. Mesure de l'absorption du laser

Le but du pompage optique est de transférer le maximum de puissance du laser sur la raie C_9 de l'hélium-3. Pour déposer le maximum de puissance dans le gaz, le laser doit avoir une largeur spectrale L suffisamment faible par rapport à la largeur d'absorption Doppler D des atomes. Par contre pour permettre un bon recouvrement spectral et obtenir un pompage optique efficace, on souhaite au contraire avoir un laser aussi large que possible. Un compromis entre les deux conditions requises pour un laser efficace se situe autour de $L \approx D$ [115- Courtade, 2001]. Nous avons réalisé des mesures pour déterminer la largeur spectrale L du laser utilisé, afin de vérifier si les conditions de pompage optique de la raie C_9 de l'hélium-3 étaient convenables. Le laser utilisé est un

laser Keopsys (Keopsys, Lannion, France), qui délivre une puissance nominale de 2 W autour de 1083 nm. Il est constitué d'une diode émettrice et d'un amplificateur à fibres. La fréquence (ou la longueur d'onde) est contrôlée finement par ajustement d'une tension appliquée sur un piézoélectrique sur la gamme 1082,8-1083,5 nm (fonction « TUNE »). Les spécifications de largeur spectrale données par le constructeur sont à une résolution de 0,07 nm. L'écart entre les raies C_8 et C_9 est de 6,74 GHz [115- Courtade 2001], soit 0,02 nm. Il fallait donc vérifier que la largeur spectrale du laser était effectivement inférieure à ce chiffre.

Pour les mesures, nous avons remplacé sur le montage du polariseur (cf. Figure 3-1) le miroir de réflexion par une photodiode. Celle-ci mesure l'intensité du laser émise par la fibre optique du laser, après absorption par l'hélium-3. Nous avons utilisé une détection synchrone (7280 DSP LOCK-IN AMPLIFIER) pour mesurer la tension sur la photodiode, l'intensité du laser étant modulée à la fréquence de détection synchrone. Le laser est utilisé seul, sans l'amplificateur fibre, pour ne pas saturer la photodiode. La fréquence du laser est contrôlée par ajustement du paramètre «TUNE» par pas de 1 V dans une gamme allant de 100 jusqu'à 254 V. Nous avons ainsi retrouvé le spectre d'absorption de l'hélium-3, avec les raies C_9 , C_8 et le paquet C_7 - C_1 (cf. Figure 3-4).

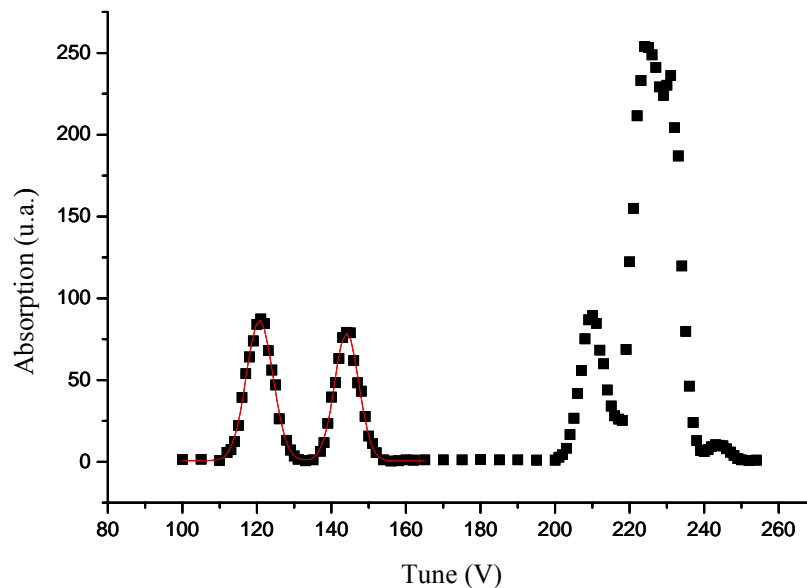


Figure 3-4 Spectre de l'hélium-3 du laser Keopsys. Les raies C_9 et C_8 sont observées à gauche de la figure ; le paquet C_7 - C_1 étant à droite. On a aussi représenté l'ajustement sur les raies C_8 et C_9 par une double gaussienne (courbe rouge).

Par un ajustement « double gaussienne » sur les deux raies C₉ et C₈, nous avons déterminé les fréquences expérimentales de ces deux raies ($\nu_{C_9} = 120,74$ V et $\nu_{C_8} = 144,01$ V) ainsi que les paramètres de largeur de gaussienne W_1 (W_1 pour C₉ et W_2 pour C₈). Nous avons alors calibré la largeur de C₉ D_{ex} (exprimé en GHz) d'après l'écart trouvé expérimentalement entre les raies C₈ et C₉ sur le paramètre TUNE ($\Delta\nu_{exp} = \nu_{C_9} - \nu_{C_8} = 23,27$ V), et l'écart connu entre ces deux raies ($\Delta\nu_{He} = 6,74$ GHz) [115- Courtade 2001], selon :

$$D_{ex} = \frac{\Delta\nu_{He} \cdot \Delta W}{\Delta\nu_{exp}} \quad \langle 3-1 \rangle$$

Ici ΔW est la largeur de raie C₉ expérimentale, elle-même déduite du paramètre de largeur de la raie gaussienne tiré du fit $W_1=3,57$ V de C₉: $\Delta W = 2 W_1 \cdot \sqrt{2Ln(2)}$. On obtient ainsi $D_{ex} = 2,43$ GHz.

La largeur spectrale spécifique du Laser L est alors trouvée par l'équation $\langle 3-2 \rangle$ [115- Courtade 2001] :

$$L = \sqrt{D_{ex}^2 - D^2} \quad \langle 3-2 \rangle$$

avec $D = 2$ GHz la largeur d'absorption Doppler des atomes.

La largeur spectrale du laser L est ainsi trouvée à 1,38 GHz, soit un peu plus que la moitié de la largeur Doppler des atomes. Le laser permet donc un pompage optique efficace pour la polarisation de l'hélium-3, même si sa largeur spectrale reste inférieure à la valeur optimale, qui serait de 2 GHz.

3.2. Matériels d'Imagerie

L'imagerie des gaz hyperpolarisés a été entreprise dans ce travail sur un appareil bas champ 0,1 T avec un système de gradient intégré à celui-ci. Des antennes en émission et en réception ont également été utilisées. Le gradiomètre, appareil qui permet de déterminer d'une manière précise l'intensité et la forme des gradients appliqués dans les séquences de diffusion, a eu un rôle important dans notre travail à cause de la sensibilité de ces mesures. Dans ce paragraphe, seront décrits en détails ces différents matériels.

3.2.1. Spécifications de l'imageur

Les expériences effectuées au cours de cette thèse ont été menées sur un appareil à bas champ 0,1 T (MAG, Magnetech, Paris) à l'Unité de Recherche en Résonance Magnétique et Médicale (U2R2M) située à l'université Paris-Sud à Orsay. Cet appareil a été installé à Orsay dans les années quatre vingt après une longue utilisation à l'hôpital de Toulon pour l'imagerie pédiatrique clinique (cf. Figure 3-5). Il est constitué d'un aimant corps entier horizontal résistif refroidi par circuits hydrauliques et possédant une homogénéité de champ de l'ordre de 20 ppm ($2 \mu\text{T}$) sur une zone sphérique de 30 cm de diamètre. L'aimant peut être éteint et rallumé en quelques secondes.



Figure 3-5 Imageur 0,1 T installé à Orsay.

Pour pouvoir travailler avec de l'hélium-3 hyperpolarisé à cette intensité de champ magnétique, plusieurs modifications instrumentales ont été effectuées pour que la fréquence de résonance du système atteigne 3,28 MHz. Ces modifications ont été apportées surtout sur l'émetteur et sur les antennes.

Les systèmes des gradients sont intégrés à l'imageur 0,1 T. Ces gradients permettent d'atteindre des amplitudes de 14 mT/m en 2,2 ms correspondant à une pente maximale de $6,4 \text{ T}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ sur chacun des trois axes. Dans des travaux antérieurs, le défaut de linéarité du gradient trouvé était inférieur à 2%. Ce défaut a été mesuré sur un fantôme sphérique de 22 cm de rayon [116- Anvar 1987]. Celui-ci est présenté schématiquement sur la Figure 3-6.

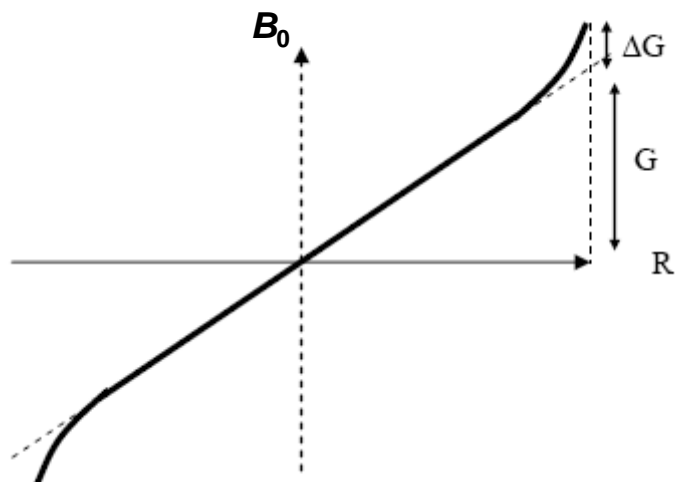


Figure 3-6 Pente théorique du gradient produit avec un défaut de gradient ΔG à la distance R .

Les bobinages de gradients sont alimentés chacun par un amplificateur Techron, avec une boucle de contrôle et de stabilisation du courant délivré selon la consigne ; pour chacun des bobinages, le courant maximum est de l'ordre de 100 A. Un ensemble de bobines dites de shims est aussi emboîté dans le tunnel de champ, avec des corrections possibles sur les ordres suivants : X, Y, Z, Z2, Z3, Z4, XY, XZ, YZ, X2-Y2. Une alimentation permet d'ajuster indépendamment le courant dans chacune des 10 bobines de shims, avec une intensité maximum de l'ordre de 1 A. L'ensemble du système est disposé à l'intérieur d'une cage de Faraday, toutes les commandes et les signaux entrant dans cette cage sont filtrés de façon à minimiser les perturbations sur le signal RMN détecté.

Un travail très fin sur la calibration des gradients, des offsets et des preemphasis qui influencent la forme et l'intensité exactes du gradient a été réalisé au cours de cette thèse et est présenté en détails dans le paragraphe 3.6.

La programmation des séquences et le contrôle des paramètres correspondants ont été réalisés à l'aide d'un séquenceur APOLLO (Tecmag, Texas, USA). Signalons que l'interface NTNMR du système permet en particulier un contrôle numérique des réglages de preemphasis : on dispose de cinq paramètres d'amplitude et de temps sur chacun des trois axes.

L'ensemble des résultats (RMN, IRM, mesures par le gradiomètre) sont analysés sous interface MATLAB (Mathworks, Sèvres, France).

3.2.2. Les antennes

Les antennes détaillées ici, ont été utilisées durant tout ce travail de thèse pour la mesure de diffusion et l'imagerie de l'hélium-3 hyperpolarisé. Les expériences sur le petit animal ainsi que celles *in vitro* ont été menées à l'aide d'une antenne de type corps entier utilisée en émission et une paire Helmholtz « petit animal » utilisée en réception. Ces deux antennes ont été fabriquées pour être utilisées en émission et en réception.

3.2.2.1. Antenne d'émission

L'antenne d'émission est une antenne corps-entier de type Helmholtz verticale (cf. Figure 3-7). Elle est constituée de deux circuits inductifs couplés de manière à fonctionner en émission et en réception à la fréquence de Larmor. Cette antenne d'architecture selle de cheval a pour dimensions $460 \times 300 \times 300 \text{ mm}^3$. Elle est construite de façon qu'elle soit couplée le plus étroitement possible à l'anatomie du torse humain. L'antenne a été construite initialement pour fonctionner à la fréquence du proton, mais elle a été réaccordée à la fréquence de l'hélium-3 de 3,28 MHz à 0,1 T. Sa bande passante est de 100 kHz.

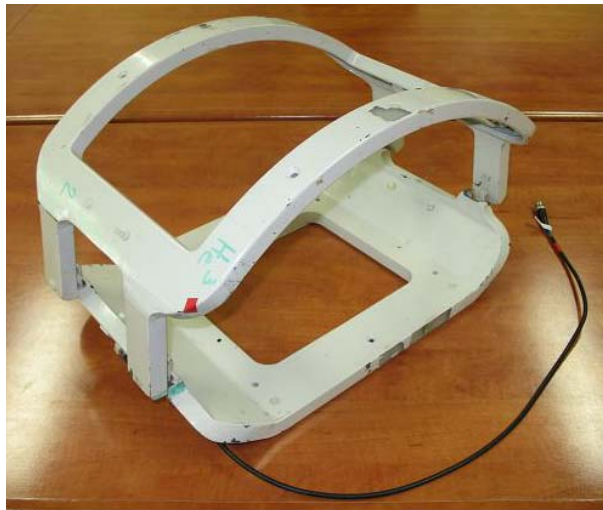


Figure 3-7 Antenne selle de cheval utilisée à 0,1 T pour l'imagerie de l'hélium-3.

Des mesures du facteur de qualité (Q) ont été réalisées à vide et en charge par un sujet de 65 kg par E. Durand [36- Durand 2001] à l'extérieur et à l'intérieur de l'aimant. Le facteur de qualité hors aimant était 780 et 130 à vide et en charge, respectivement. Par contre, les mesures à l'intérieur de l'aimant ont donné un facteur de qualité de 60 à vide et 45 en charge.

3.2.2.2. Antenne petit animal

L'antenne appelée « petit animal » est une antenne de type Helmholtz. Cette antenne a une conception basée sur la technologie des lignes de transmission [117-Serfaty 1995] et a été réalisée au sein du laboratoire U2R2M. L'avantage de cette conception est l'excellente homogénéité du champ radiofréquence et la facilité de mise en place. Cette antenne possède deux bracelets circulaires de 10 cm de diamètre distants de 6 cm (cf. Figure 3-8). Les couplages électromagnétiques de l'antenne avec l'environnement sont faibles du fait de son petit volume. Son facteur de qualité (Q) est de 600 à vide hors aimant et 340 lorsqu'elle est chargée par un rat.

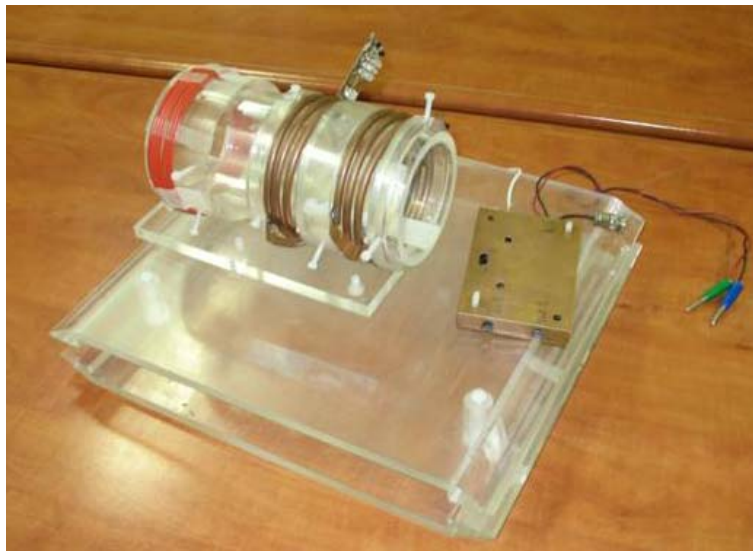


Figure 3-8 Antenne petit animal utilisée à 0,1 T ; à droite de l'antenne, les deux bracelets résonants, à gauche un troisième bracelet dit d'adaptation.

Le signal est récupéré par couplage inductif avec un troisième bracelet résonateur circulaire. L'accord de l'antenne se fait en changeant légèrement la distance entre les deux bracelets principaux. L'adaptation est optimisée par la variation géométrique du couplage inductif qui se fait en déplaçant le troisième bracelet.

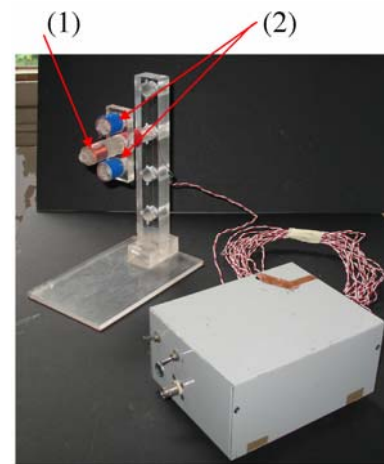
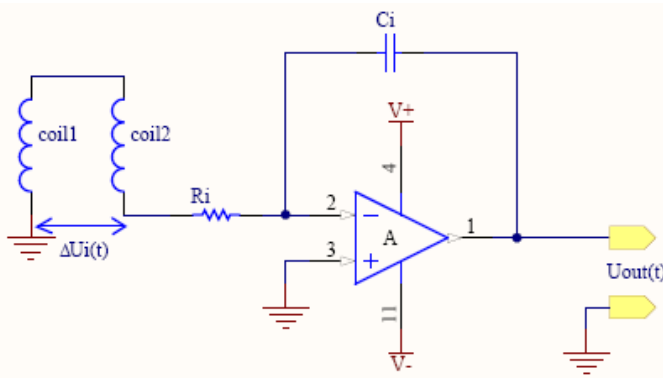
Pour toutes les expériences effectuées dans ce travail de thèse, l'antenne « petit animal » a été utilisée seulement en réception, pour des expériences *in vitro* sur des fantômes de l'acinus pulmonaire, ainsi que pour des expériences *in vivo* sur des rats.

3.2.3. Gradiomètre

Le gradiomètre est un appareil développé au laboratoire pour la mesure de la dépendance temporelle et de la distribution spatiale des gradients de champ magnétique.

La méthode de construction est basée sur le principe d'intégration analogique de la force électromotrice induite dans un couple de bobines identiques placées le long de la direction étudiée de gradient [118- Senaj 1998]. Les bobines sont reliées d'une manière différentielle afin d'obtenir directement l'intensité du gradient de champ magnétique. La méthode offre une mesure continue et fortement précise, indépendamment des inhomogénéités spatiales et des instabilités temporelles du champ magnétique principal. Cette conception fournit une précision de $5 \cdot 10^{-4}$ et une reproductibilité de 10^{-4} , relative à l'amplitude maximale de gradient. De telles performances sont nécessaires pour la caractérisation d'un système avancé de gradient.

L'intégration analogique est effectuée par un amplificateur opérationnel avec la résistance R_i et le condensateur d'intégration C_i comme indiqué sur la Figure 3-9 (a). Par son principe même, le gradiomètre ne peut mesurer que des variations temporelles du gradient de champ $dG(t)/dt$. La mesure est donc synchronisée à l'aide du séquenceur de la console d'IRM, avec remise à zéro de la sortie de l'intégrateur avant chaque nouvelle acquisition (mise en court-circuit de C_i sur la Figure 3-9). La console est aussi utilisée pour programmer une impulsion de gradient. D'autre part on règle soigneusement l'offset de l'intégrateur au début de chaque campagne de mesures. Les mesures sont accumulées sur un oscilloscope numérique, et exportées sur Matlab pour une analyse ultérieure. Pour atteindre la précision indiquée, on effectue une moyenne sur une centaine de mesures.



(a) Schéma de l'appareil de mesure du gradient de champ magnétique appelé gradiomètre ; (b) photo du gradiomètre où les deux bobines bleues (1) sont pour la mesure du gradient suivant l'axe X et Y (la position actuelle des bobines est mise pour la mesure sur l'axe de gradient Y). La bobine au milieu (2) est faite pour la mesure du gradient suivant l'axe Z.

Enfin, le gradiomètre permet un ajustement précis des preemphasis qui permettent de supprimer l'influence des courants de Foucault à moins de 0,01%. Cet appareil a été utilisé dans ce travail pour calibrer les valeurs des preemphasis pour que la forme des gradients utilisés soit la plus exacte possible.

3.3. Cellule scellée et fantômes pour la diffusion de gaz

Nous décrivons ici la cellule scellée utilisée dans ce travail pour différents réglages expérimentaux avant de passer aux mesures de diffusion sur les différents fantômes d'acinus pulmonaire. Nous décrivons également ces fantômes avec leur branchement ainsi que les étapes nécessaires pour la réalisation de ces géométries, pour la vérification des structures construites ainsi que pour mettre au point le protocole d'administration de gaz.

3.3.1. Cellule scellée

L'hélium-3 gazeux est contenu dans une cellule scellée en Pyrex remplie au laboratoire Kastler Brossel à une pression de 16 hPa. La cellule est cylindrique d'une longueur $4,5 \pm 0,1$ cm et d'un diamètre de $4,5 \pm 0,1$ cm (cf. Figure 3-10).

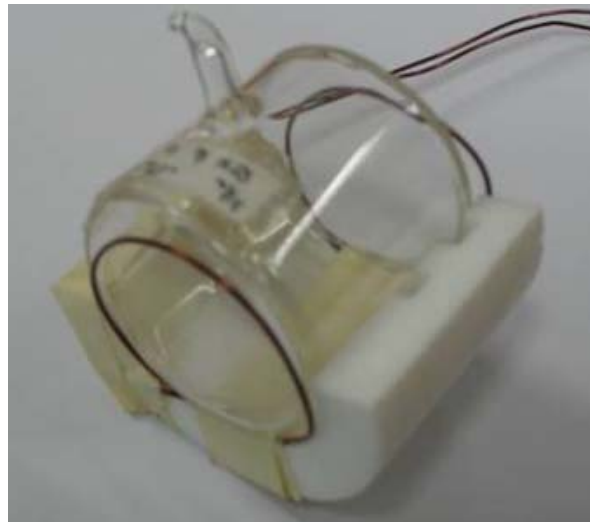


Figure 3-10 Photo de la cellule scellée cylindrique d'hélium-3 (de dimensions $4,5 \text{ cm} \times 4,5 \text{ cm}$) avec la paire d'électrodes montées.

Il faut signaler que ces dimensions externes de la cellule étaient mesurées par un pied à coulisse. Alors que les épaisseurs des parois sont trouvées par mesure optique et

valent $2,01 \pm 0,01$ mm et l'épaisseur de verre (cf. Figure 3-11) sur le cylindre prend une valeur de $1,85 \pm 0,01$ mm.

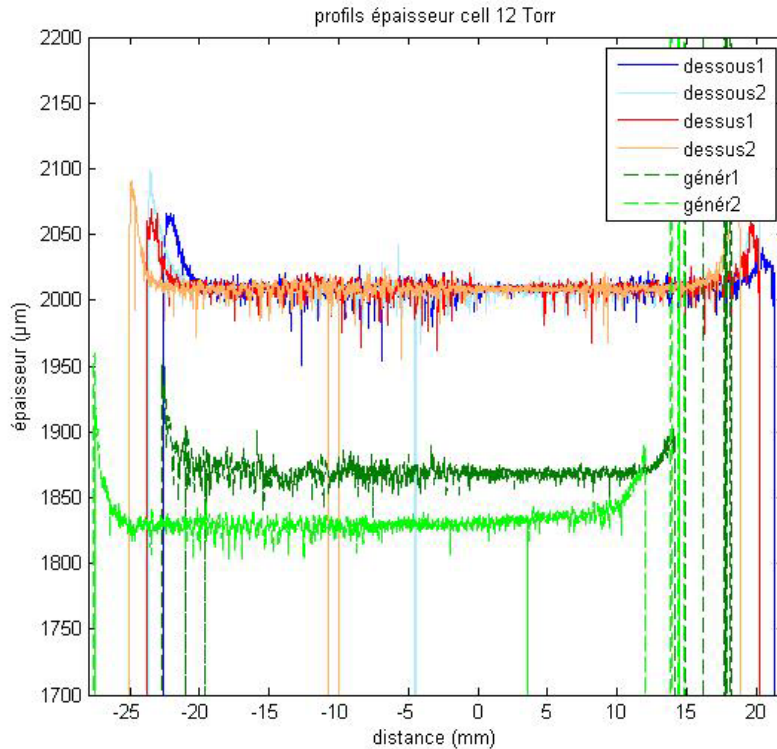


Figure 3-11 Profils d'épaisseur du verre sur les faces optiques (dessus et dessous) et sur deux génératrices du cylindre, par mesure optique (fournie par Saint-Gobain). Les épaisseurs sont calculées en supposant que l'indice du verre vaut 1,52.

Le plasma d'hélium-3 est maintenu grâce à l'utilisation d'une paire d'électrodes circulaires placées sur les parois externes de la cellule scellée d'hélium-3 et enroulées sur le support de la cellule (~ diamètre 4,5 cm). Les électrodes excitatrices sont en fil de cuivre de diamètre 0,5 mm et ont des potentiels de polarité opposée.

La cellule est mise dans le polariseur de façon à ce que le champ électrique de la décharge radiofréquence soit parallèle au champ magnétique statique. De cette façon, l'entretien de la décharge RF au sein du plasma d'hélium-3 est plus facile et le pompage optique est plus favorable en termes de polarisation.

La cellule scellée 16 hPa a été utilisée pendant ce travail pour ajuster plusieurs paramètres tels que la fréquence de résonance, l'angle de basculement, les offsets, ainsi que les intensités des gradients.

3.3.2. Fantômes et technique de construction

Plusieurs fantômes en résine époxy ont été utilisés pour évaluer l'atténuation du signal RMN de l'hélium-3 hyperpolarisé par diffusion. Leur géométrie a été réalisée à partir de l'algorithme de Kitaoka *et al.* [111- Kitaoka 2000], comme décrit au Chapitre 2. Nous détaillons ici les géométries du fantôme #1 présentant un modèle de l'acinus humain sain et de deux autres fantômes, #2 et #3 présentant chacun un modèle de l'acinus humain dans les premiers stades de l'emphysème. Pour le fantôme #2, on a simulé l'emphysème par un élargissement des tailles des alvéoles, et pour le fantôme #3 par une destruction des parois intérieures de l'acinus. Nous présentons également la technique employée pour leur construction (stéréolithographie), une vérification de la structure des fantômes réalisés, effectuée par scanner X, ainsi que le protocole expérimental d'administration de gaz dans les fantômes.

Le Tableau 3-1 présente les caractéristiques des trois fantômes réalisés d'après le modèle de Kitaoka et qui seront détaillés par la suite.

Tableau 3-1 Paramètres des fantômes #1, #2 et #3. L : taille du conduit interne, L_{tot} : taille totale interne, ν : fraction des murs restants interne et S/V : rapport surface sur volume.

Nom du fantôme	L (cm)	L_{tot} (cm)	ν	S/V (cm ⁻¹)
Fantôme #1	0,30	2,80	100%	13,33
Fantôme #2	0,30	2,80	83%	10,00
Fantôme #3	0,40	3,73	100%	10,00

3.3.2.1. Fantôme #1

Le fantôme #1 utilisé pour la mesure de diffusion d'hélium-3 est une réalisation du modèle d'acinus pulmonaire 3D utilisant l'algorithme de Kitaoka *et al.* [111- Kitaoka 2000]. Ce fantôme #1 a été fabriqué pour présenter l'architecture de l'acinus humain sain. Comme expliqué au Chapitre 2, le modèle se limite en fait à un subacinus, et c'est un cube de 3 mm de côté subdivisé en 6×6×6 sous-éléments eux aussi cubiques. On peut donc le définir par les six coupes représentées sur la Figure 3-12, chaque coupe correspond ici à un plan défini par $Y = \text{constante}$. Le fantôme #1 a été réalisé à une échelle 10 fois plus grande que le modèle original de Kitaoka dans le but d'obtenir une précision raisonnable sur les dimensions du fantôme d'une part et un signal suffisant pendant les expériences d'autre part. Les conduits internes ont une section carrée de taille L égale à 3 mm, et les parois sont d'épaisseur 2 mm. L'épaisseur sur les bords extérieurs du fantôme est de 5 mm pour chaque face. La taille totale L_{tot} du modèle est de 28 mm

(hors bords extérieurs), et de 38 mm (bords extérieurs inclus). Le rapport surface sur volume de cette réalisation est de $13,33 \text{ cm}^{-1}$.

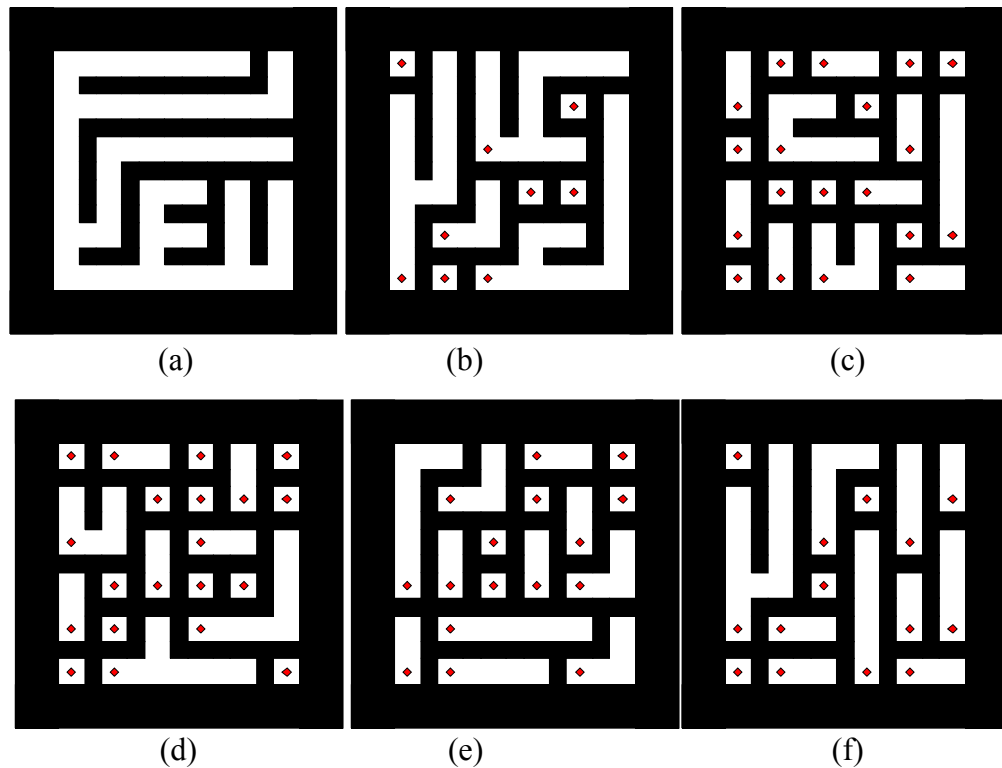


Figure 3-12 Schéma des six coupes définissant le fantôme #1. Sur cette figure, l'abscisse représente l'axe de gradient Z dans l'imageur et l'ordonnée l'axe X. La partie en noir était remplie par la résine époxy.

L'admission du gaz dans le fantôme (coin inférieur gauche de la figure 3-12 (a)) se fait grâce à une pièce d'adaptation de la même matière élaborée pour être intégrée au moment de la fabrication. Elle permet de faire la jonction entre l'intérieur du fantôme et la connectique de l'administrateur de gaz. Cette pièce a un diamètre interne de 2,3 mm et un diamètre externe de 4 mm.

Il faut signaler qu'un autre fantôme avec la même structure de branchement, la même taille et la même matière a été réalisé dans le but de vérifier la reproductibilité des résultats expérimentaux trouvés sur le fantôme #1.

3.3.2.2. Fantôme #2

La structure de la géométrie du fantôme #2 était la même que celle du fantôme #1. Les deux fantômes diffèrent uniquement par leur taille. Les dimensions du fantôme #2 étaient plus importantes par rapport au fantôme #1. Le fantôme #2 modélise les premiers

stades de la maladie d'emphysème. Une dilatation de 33% des conduits internes a été réalisée par rapport au fantôme #1. La taille de la section carrée L des conduits est de 4 mm et la taille totale L_{tot} (interne) est de 37,3 mm. Les parois limitant le fantôme ont une dimension de 5 mm sur chaque face, similaire à celle du fantôme #1. Le rapport surface sur volume pour le fantôme #2 est de 10 cm^{-1} , plus petit par rapport à celui du fantôme #1. La connectique attachée au fantôme et reliée à l'administrateur de gaz a les mêmes caractéristiques que celle décrite dans le paragraphe 3.3.2.1.

3.3.2.3. Fantôme #3

Le fantôme #3, comme le fantôme #2 modélise les premiers stades de la maladie d'emphysème. Mais ici, une destruction de 17% des conduits internes a été produite aléatoirement par rapport au branchement du fantôme #1. Le fantôme #3 peut de même être défini par six plans de coupe. Ces coupes (cf. Figure 3-13) sont différentes de celles présentées pour les deux autres fantômes #1 et #2. Ici, la taille de la section carrée L des conduits est de 3 mm et la taille totale du fantôme L_{tot} est de 28 mm. Comme pour les deux autres fantômes, les parois aux bords ont une épaisseur de 5 mm.

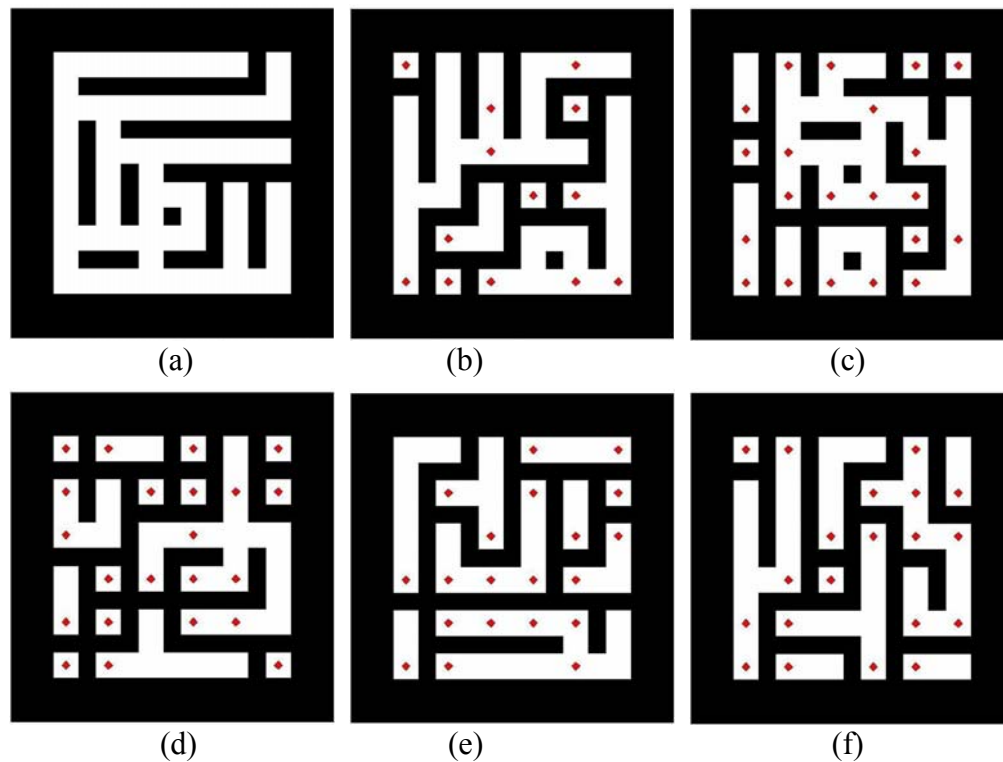


Figure 3-13 Les six coupes définissant le fantôme #3. L'abscisse et l'ordonnée correspondent à l'axe de gradient Z et X dans l'imageur, respectivement. Comme pour le fantôme #1, la partie colorée en noir était de la résine.

Signalons que le fantôme #3 a le même rapport surface sur volume que le fantôme #2 (10 cm^{-1}). La connectique a la même taille que celles des deux autres fantômes détaillés auparavant.

3.3.2.4. Description de la technique de construction « stéréolithographie »

Les fantômes # 1 (cf. Figure 3-14), #2 et #3 ont été réalisés d'après un fichier STL qui est une représentation informatique de la surface de n'importe quel objet. Le fichier consiste en une liste de triangles orientés dans l'espace, telle que la surface de l'objet à construire est approchée par une représentation polyédrique. Les fichiers des fantômes ont été réalisés à l'aide du logiciel 3DsMax par Ludovic de Rochefort et Denis Grebenkov.

A partir des fichiers STL, les fantômes ont été fabriqués par stéréolithographie en résine époxy (Cresilas, Marcoussis, France). La stéréolithographie est une technique d'impression 3D utilisée depuis une vingtaine d'années pour faire de prototypage rapide d'objets de forme quelconque. Cette technique est basée sur la solidification par UV d'une résine liquide de polymères photosensibles à partir d'une description numérique du volume à réaliser. La construction d'un volume s'effectue progressivement par solidification de couches élémentaires. Cette technique est peu coûteuse, rapide et permet de créer des géométries rigides variées. La précision de réalisation est de $\pm 0,02 \text{ cm}$.



Figure 3-14 Fantôme #1 en résine époxy, réalisé par stéréolithographie.

3.3.2.5. Structure des trois fantômes par scanner à Rayons X

Dans le but de vérifier si la géométrie interne des fantômes a été correctement réalisée, ces derniers ont été examinés par un scanner à Rayons X clinique (Aquilion, Toshiba). Des images 3-d ont été reconstruites avec une taille de pixel de 0,299 mm dans les deux directions Y et Z et une épaisseur de coupe de 0,8 mm suivant la direction X. La Figure 3-15 représente la réalisation souhaitée de la géométrie interne du fantôme #1 (les conduits gazeux apparaissent opaques, et la résine transparente) ainsi qu'une vue 3-d du fantôme #1, obtenue à partir de l'acquisition effectuée par scanner à Rayons X (les conduits gazeux apparaissent transparents, et la résine opaque).

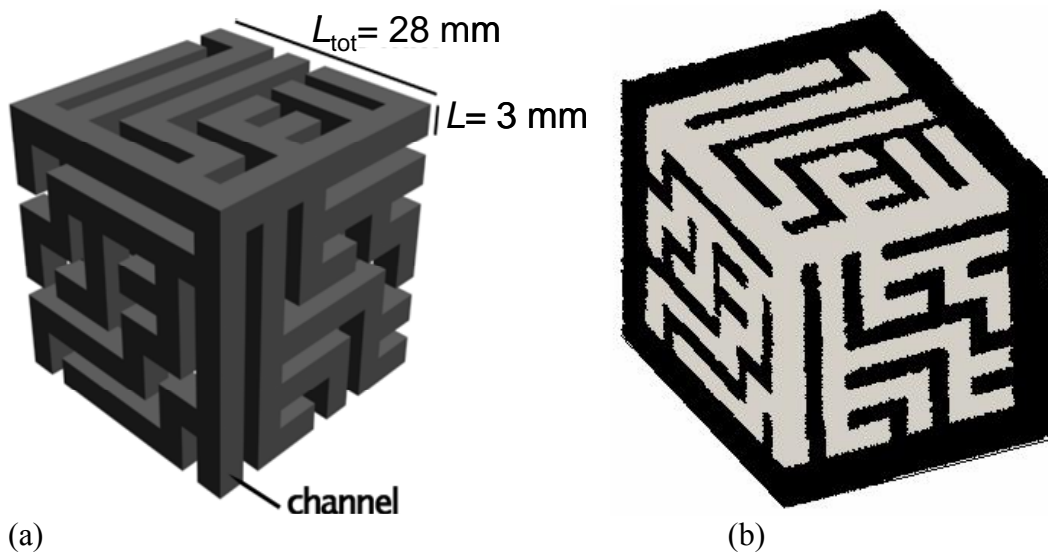


Figure 3-15 (a) Réalisation de la géométrie du modèle d'acinus (ici pour le fantôme #1) d'après l'algorithme de Kitaoka : ce qui apparaît en solide est le volume du gaz, et ce qui apparaît transparent est la résine ; (b) une vue 3d de la géométrie du fantôme #1 d'après les données acquises par scanner X : le volume gazeux apparaît transparent, et la résine opaque.

Il faut signaler que les images obtenues par scanner X sont de résolution spatiale suffisante pour vérifier que la géométrie de branchement des trois fantômes a été correctement construite par la technique de stéréolithographie et surtout que leurs dimensions sont dans un rapport correct. Par contre, il est difficile d'évaluer des détails plus fins tels que la rugosité de la surface ou autres défauts mineurs.

3.3.2.6. Protocole expérimental pour administration de gaz

La méthode d'administration de gaz suivie au début de notre travail consistait à transférer l'hélium-3 hyperpolarisé directement de la cellule d'accumulation jusqu'aux

fantômes à l'aide du compresseur péristaltique. Avant le transfert du gaz polarisé, un nettoyage de l'intérieur du fantôme se faisait en place dans le polariseur. Le fantôme était rincé à l'azote et évacué par le vide. Cette procédure était répétée plusieurs fois avant que le gaz polarisé ne soit envoyé dans le fantôme. La pression était mesurée par un capteur de pression de type 26PCCFA6D ou XCA415AN ("Honeywell", Gennevilliers, France) mis en amont du fantôme (cf. Figure 3-16). Ce dernier était ensuite fermé par un robinet attaché à sa connectique et transporté dans l'aimant pour faire l'expérience. Cette méthode n'était pas assez précise pour la mesure de pression, à cause du volume mort entre la cellule d'accumulation et le fantôme. De plus, une perte importante de signal était constatée au cours des expériences, due aux temps de relaxation trop courts dans les fantômes, et au délai nécessaire pour amener les fantômes remplis du polariseur à l'imageur, outre le temps nécessaire pour lancer l'acquisition.

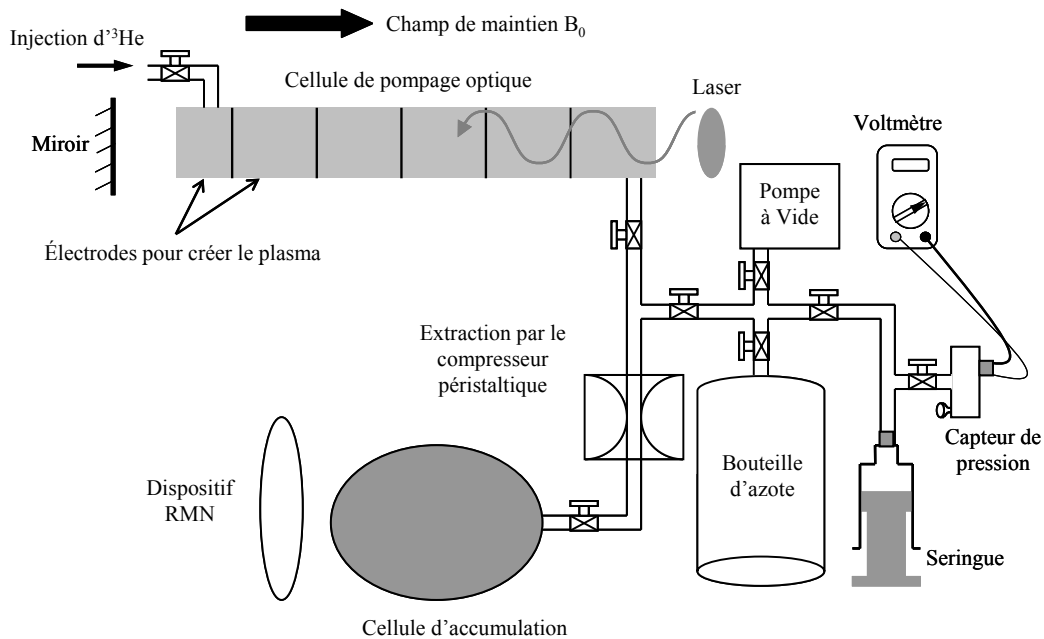


Figure 3-16 Représentation schématique de l'ancienne méthode d'administration de gaz dans le polariseur.

Du fait de la sensibilité de la mesure de diffusion, la pression doit être mesurée d'une manière très précise. Pour cette raison, l'administration du gaz dans le fantôme devrait se faire d'une façon bien contrôlée en évitant les volumes morts. De plus, le temps d'administration doit être le plus court possible pour pouvoir conserver une amplitude du signal suffisante jusqu'à la fin de l'acquisition. Pour cela, un montage pour la mesure de pression a été monté dans l'imageur même où le fantôme se remplit sur place du gaz hyperpolarisé. De plus, l'azote et le vide sont délivrés à travers un long

tuyau de diamètre intérieur de 4 mm pour le nettoyage du fantôme dans l’imageur. Différentes vannes ont été placées dans le montage (cf. Figure 3-17) permettant d’évacuer le fantôme ou de le rincer avec de l’azote (dans certaines expériences, de l’hélium-4 a été utilisé pour le rinçage) plusieurs fois avant son remplissage par de l’hélium-3 hyperpolarisé. Une seringue est remplie de gaz hyperpolarisé et fermée dans le polariseur puis transportée à l’imageur pour être connectée au fantôme nettoyé. Le temps de relaxation T_1 pour l’hélium-3 dans la seringue, de l’ordre de 60 minutes, permet une meilleure efficacité sur la polarisation conservée pour les mesures. La pression est mesurée dans le fantôme avec un capteur de pression de type XCA415AN (“Honeywell”, Gennevilliers, France) qui est placé entre la seringue et le fantôme.

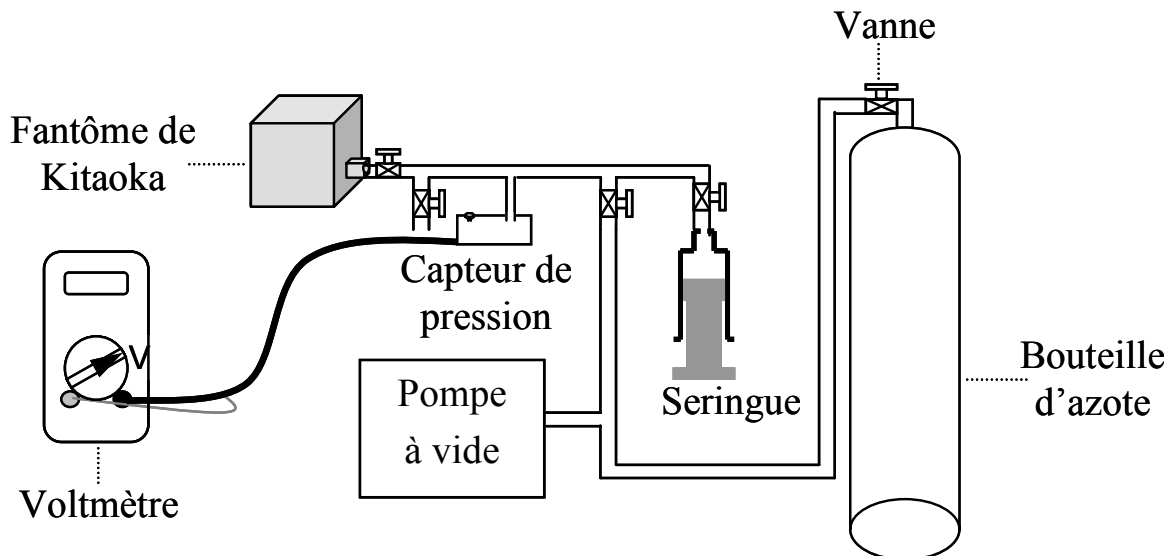


Figure 3-17 Schéma du montage d’administration de gaz placé dans l’imageur pour la mesure de la pression P dans le fantôme : en changeant les positions des vannes, le fantôme peut être rincé par l’azote ou évacué par le vide ; après rinçage, l’hélium-3 hyperpolarisé est transféré dans le fantôme à partir de la seringue ; P est surveillée à l’aide du capteur de pression et du voltmètre.

Il faut signaler qu’avec ce montage, nous avons pu gagner du temps pour faire les mesures et par suite gagner du signal surtout que le volume mort a été réduit par rapport à celui entre la cellule d’accumulation et le fantôme dans le polariseur. De plus, la pression a été mieux contrôlée avec ce nouveau montage.

3.4. Séquences

Dans ce paragraphe nous détaillons successivement les paramètres de trois types de séquences standard d'une part pour la mesure de l'atténuation de signal en présence d'un gradient de diffusion bipolaire et d'autre part pour l'imagerie des poumons *in vivo* avec également un gradient de diffusion. Ces séquences ont été testées puis utilisées avec l'hélium-3 hyperpolarisé. Ici, sont détaillées la séquence de diffusion avec petit angle, la séquence d'écho de gradient « FLASH » et la séquence projection-reconstruction « PR ».

3.4.1. Séquence de diffusion avec série d'impulsions RF petit angle

La séquence de diffusion développée (cf. Figure 3-18), est une séquence qui consiste à mesurer l'atténuation du signal suite à l'application d'un gradient bipolaire appelé « gradient de diffusion ». Elle est composée d'une série de 40 FIDs, recueillies pendant une durée de 256 ms avec une bande passante BW de ± 1 kHz après une impulsion hard RF et avec un temps de répétition de 282 ms. L'impulsion RF avec un angle de basculement de 15° est suivie du gradient de diffusion bipolaire appliqué séparément sur l'un des trois axes X, Y ou Z pendant une durée de 10 ms.

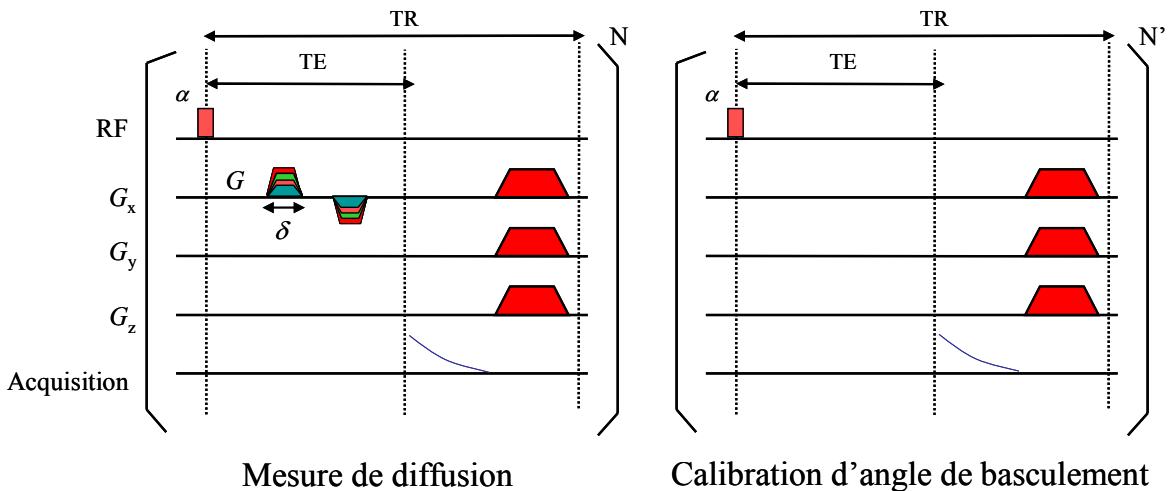


Figure 3-18 Chronogramme de la séquence de diffusion. Pour la mesure de diffusion, l'application d'une impulsion RF est suivie d'un gradient de diffusion trapézoïdal bipolaire appliqué sur un seul axe à la fois. La FID est acquise avant l'application des gradients de spoiler sur les trois axes de gradient. La deuxième partie de la séquence (sans gradient bipolaire) permet la calibration de l'angle de basculement.

Le gradient de diffusion bipolaire de forme trapézoïdale détaillé sur la Figure 3-19, a été utilisé pendant toutes les mesures de diffusion sur les fantômes. Chaque impulsion de ce gradient a une durée δ , les rampes sont appliquées pendant un temps τ et Δ est la durée séparant le début de la première impulsion du début de la deuxième impulsion du gradient. Plusieurs amplitudes de gradient ont été choisies, variant entre 0 et G mT/m qui est l'amplitude maximale du gradient bipolaire.

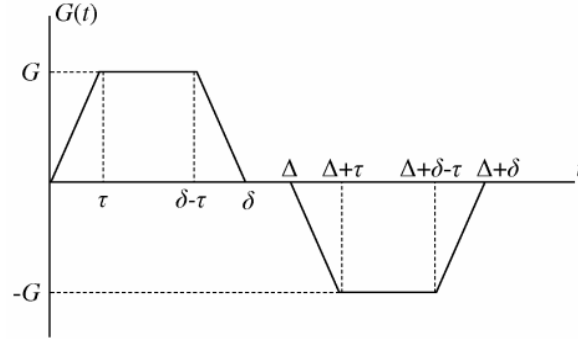


Figure 3-19 Forme du gradient de diffusion bipolaire utilisé pendant les expériences. Les paramètres sont l'amplitude maximale du gradient G , le temps de diffusion Δ , la durée d'un pulse de gradient δ , et le temps de montée et de descente τ . Pendant ce travail les paramètres sont : $\Delta = \delta = 5$ ms, et $\tau = 2,2$ ms.

Après chaque acquisition du signal, un gradient de spoiler est appliqué sur les trois axes pour se débarrasser de l'aimantation transversale résiduelle par diffusion. Les N premières FIDs (10 FIDs) sont échantillonnées en présence du gradient de diffusion pour obtenir l'atténuation du signal par diffusion. Plus les gradients sont intenses, plus la séquence de diffusion peut détecter de faibles amplitudes de diffusion ; cette sensibilité de détection correspond au facteur b , lui-même fonction des caractéristiques des gradients et du comportement de la diffusion. Pour le gradient trapézoïdal présent dans notre travail, et dans le cas d'un régime de diffusion libre, la valeur de b s'écrit sous la forme suivante :

$$b = \gamma^2 G^2 \left[\delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) + \tau \left(\delta^2 - 2\Delta\delta + \Delta\tau - \frac{7}{6}\delta\tau + \frac{8}{15}\tau^2 \right) \right] \quad \langle 3-3 \rangle$$

Les N' dernières FIDs (30 FIDs) sont échantillonnées pour déterminer d'une façon précise la perte de signal par la dépolarisation due aux impulsions RF et par la relaxation longitudinale (T_1).

La même puissance est appliquée pour toutes les impulsions RF avec une durée de $150 \mu\text{s}$ ($B_1 \approx 8,55 \mu\text{T}$).

Nous avons utilisé la même séquence pour les mesures sur la cellule scellée mais avec une amplitude du gradient de diffusion environ 10 fois plus faible.

3.4.2. Séquence d'écho de gradient « FLASH »

Une séquence FLASH classique d'écho de gradient 2D a été développée. Elle consiste en une acquisition cartésienne du plan de Fourier sans sélection de tranche. Un gradient de diffusion bipolaire de durée 10 ms est ajouté à la séquence après une impulsion RF. Deux amplitudes de ce gradient ont été appliquées pendant l'acquisition, 0 et 9,8 mT/m, respectivement, correspondant à deux valeurs de b ($b=0$ et $b=11,98 \text{ s/cm}^2$). L'impulsion RF est rectangulaire de courte durée (15 μs), avec un angle de basculement α petit. Le gradient de préphasage nécessaire avant l'acquisition du signal est appliqué pendant une durée de 1,21 ms avec une amplitude maximale de 7,8 mT/m. L'acquisition du signal débute à la fin de la rampe du gradient de lecture de 300 μs (cf. Figure 3-20), au moment du plateau de celui-ci.

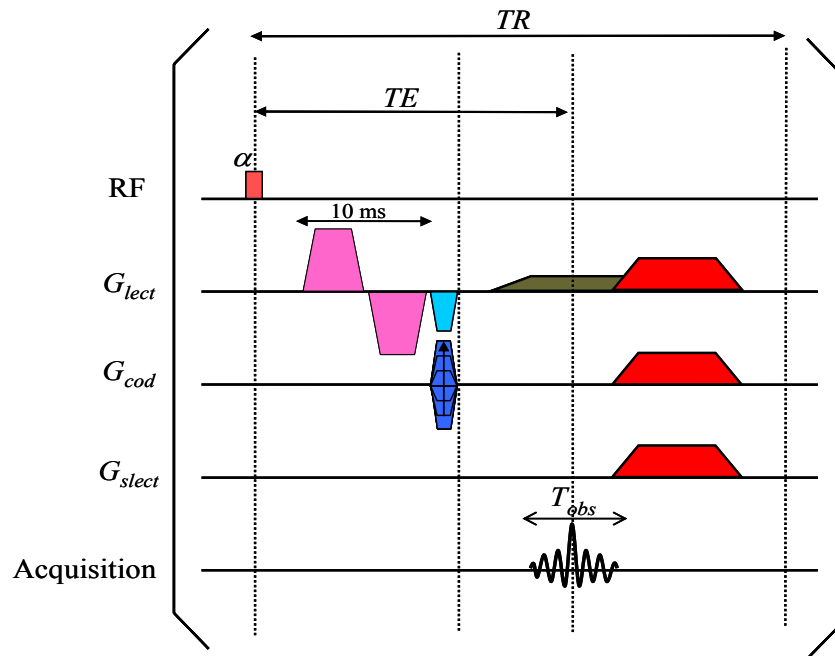


Figure 3-20 Chronogramme de la séquence d'écho de gradient « FLASH » utilisé à 0,1 T pour l'imagerie d'hélium-3 hyperpolarisé *in vivo*. Un gradient de diffusion bipolaire est appliqué pendant un temps de 10 ms après l'impulsion RF.

Le signal est acquis au plus près de l'impulsion RF avec un délai de 11,81 ms. Un gradient « spoiler » est appliqué à la fin de l'acquisition pour se débarrasser de l'aimantation transversale résiduelle par diffusion. Ce gradient est fixé à la moitié de

l'amplitude maximale des gradients (7 mT/m) pendant une durée de 14,4 ms pour éviter les retours de cohérence de l'aimantation. Les rampes du gradient de diffusion et de spoiler de 2,2 ms sont fixées par la pente maximale de l'appareil.

Les paramètres de la séquence FLASH utilisée pour l'imagerie des petits animaux « Rats » sont présentés dans le Tableau 3-2.

Tableau 3-2 Paramètres de la séquence d'écho de gradient « FLASH ».

Equivalent scf _p (mL)	5-7 mL
Orientation	Frontale
Champ de vue <i>FOV</i>	8,25×8,25 cm ²
Matrice	32×2×24
Plan de Fourier partiel	24 lignes acquises
Bande passante <i>BW</i>	2,44 kHz
Temps d'observation <i>T_{obs}</i>	6,5536 ms
Temps d'écho <i>TE</i>	15 ms
Temps de répétition <i>TR</i>	32,7 ms
Angle de basculement α	11°
Amplitude du gradient de lecture	1,87 mT/m

3.4.3. Séquence projection-reconstruction « PR »

La séquence PR utilisée consiste en l'acquisition de rayons dans le plan de Fourier. Elle comporte une impulsion RF de 3° d'angle de basculement suivie d'un gradient de diffusion bipolaire de forme sinus, appliqué pendant une durée de 7,11 ms. La séquence PR est appliquée pour deux amplitudes du gradient de diffusion 0 et 9,8 mT/m, respectivement. Un gradient de préphasage n'est pas nécessaire et l'acquisition du signal débute au début des rampes des gradients (cf. Figure 3-21) et dure 4 ms, le temps des rampes.

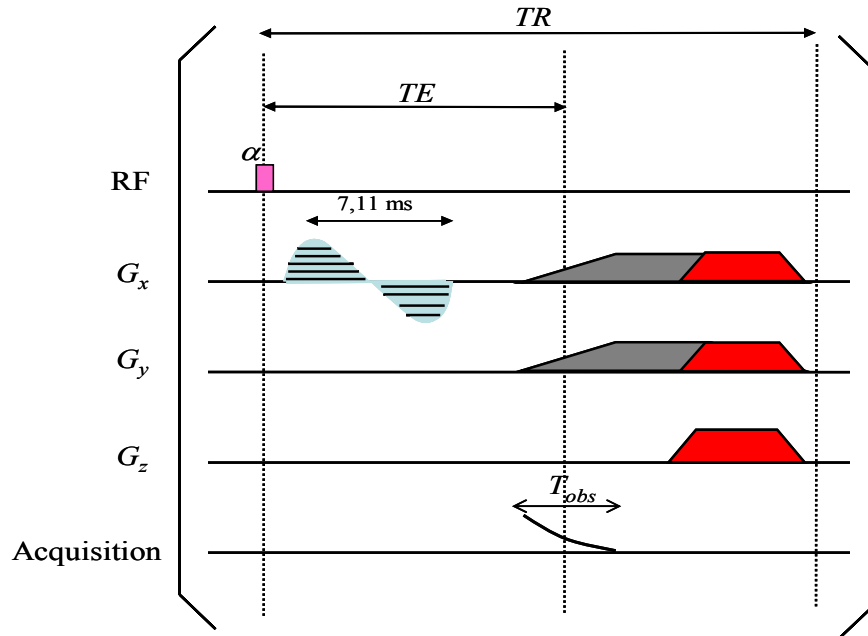


Figure 3-21 Chronogramme de la séquence projection-reconstruction « PR » utilisé à 0,1 T pour l'imagerie de gaz hyperpolarisé *in vivo*. Un gradient de diffusion bipolaire de forme sinus est appliqué pendant une durée de 7,11 ms. L'acquisition débute au moment des rampes des gradients.

Sur les trois voies, des impulsions "spoiler" assimilés à des trapèzes sont appliquées à la fin de la séquence. L'amplitude de ces impulsions est de 7 mT/m, la moitié de l'amplitude maximale des gradients; la durée du plateau était de 200 μ s et celle des rampes de 1,1 ms. La séquence PR utilisée a les caractéristiques présentées dans le Tableau 3-3.

Tableau 3-3 Paramètres de la séquence projection-reconstruction « PR ».

Equivalent scfcp (mL)	5-7 mL
Orientation	Frontale
Matrice	64×1×200 et 64×2×200
Nombre de projections	200
Ordre de projections	entrelacé
Bande passante BW	8 kHz
Temps d'observation T_{obs}	4 ms
Temps d'écho TE	9,21 ms
Temps de répétition TR	14,61 ms
Durée de l'angle de basculement α	4 μ s
Amplitude du gradient de lecture	7 mT/m

3.5. Analyse des données

Nous présentons ci-dessous les protocoles d'analyse utilisés dans les expériences de mesure d'atténuation du signal RMN par diffusion sans imagerie (séquences de séries de FID ou de séries d'échos). En particulier, nous indiquons comment a été déterminée l'amplitude initiale de la FID et a été calculée l'erreur. De plus, la méthode de calibration de l'angle de basculement ainsi que la normalisation des données avec le calcul d'erreur correspondant sont détaillées.

3.5.1. Détermination de l'amplitude initiale de la FID

L'amplitude initiale de chaque FID a été déterminée en ajustant les données complexes de la FID (cf. Figure 3-22), utilisant des routines à partir de Matlab (Mathworks, Sèvres, France). La forme de la FID n'est ni exponentielle ni gaussienne, mais elle peut être ajustée selon une loi exponentielle multipliée par une gaussienne, selon l'Equation <3-4> :

$$E(t) = E_0 \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right) \exp\left(-\frac{t^2}{2\sigma^2}\right) \exp(i(2\pi\nu + \varphi)) \quad <3-4>$$

Dans cette équation, $E(t)$ est le signal complexe de la FID, E_0 est l'amplitude initiale de la FID, T_2 est la constante de temps, σ est la mi-largeur gaussienne, ν est la fréquence et φ est la phase.

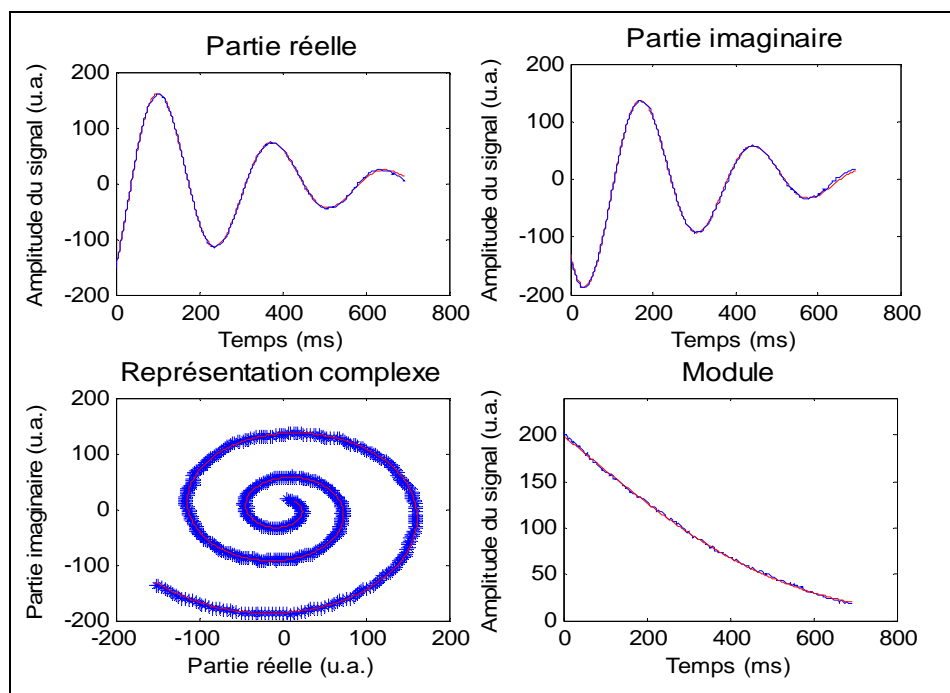


Figure 3-22 Exemple d'ajustement des données complexes. Les parties réelles et imaginaires sont présentées en haut de la figure. Les données peuvent aussi être visualisées en représentation complexe (en bas à gauche), ou en module (en bas à droite).

Dans une expérience donnée, la FID a toujours plus ou moins la même forme. Les quatre paramètres ajustables (T_2 , σ , ν et φ) sont calculés seulement pour les données avec un rapport signal sur bruit assez fort, en général plus grand que 100. Ces paramètres trouvés pour la première FID sont utilisés pour les autres excitations. Le rapport signal sur bruit est défini comme E_0 divisé par le bruit N (écart type de la partie réelle pour les 100 derniers points de la FID).

L'incertitude sur E_0 a été déterminée en ajustant des données artificielles, calculées à partir de l'Equation <3-4> et additionnées à du bruit gaussien aléatoire. Nous avons pris pour les valeurs de l'amplitude de chaque FID ainsi que pour les paramètres de forme de FID typiques ceux trouvés à partir des données expérimentales. L'amplitude N de bruit est multipliée par des nombres aléatoires normalement distribués avec une moyenne nulle et un écart type de 1. Cette analyse a été répétée 10 fois et à partir des amplitudes résultantes ajustées, la valeur moyenne d'amplitude de la FID et l'écart type correspondant ont été trouvés. L'amplitude initiale E_0 de la FID a été ainsi déterminée avec une incertitude meilleure que 0,08% pour des pressions plus élevées que 180 hPa, et meilleure que 0,16% pour les pressions les plus faibles, dans les expériences menées sur les fantômes.

3.5.2. Calibration de la fréquence de Larmor et de l'angle de basculement

L'ordre de grandeur de la puissance à l'émission pour les différentes antennes est connu, mais la charge par les échantillons observés fait varier légèrement leurs caractéristiques. Une calibration de l'angle de basculement est donc nécessaire. Dans cette partie, nous décrivons brièvement la méthode de la calibration de la fréquence de résonance avant de détailler celle de la calibration de l'angle de basculement.

3.5.2.1. Calibration de la fréquence de résonance

La fréquence de résonance peut varier d'un jour à l'autre et d'une expérience à l'autre, et ceci se produit à cause d'une dérive du champ statique principal. De plus, des variations de température de la pièce peuvent également modifier le réglage du matériel et par suite modifier la fréquence de résonance. Pour cette raison, une FID avant chaque expérience est effectuée sur une cellule scellée à une pression de 16 hPa (décrite dans le paragraphe 3.3.1). La cellule scellée est placée dans un support attaché à l'intérieur de l'antenne « petit animal » de réception au centre de l'aimant. Une première acquisition est faite sur une bande passante large de ± 10 kHz, suivie d'une autre acquisition sur une bande passante plus étroite de ± 1 kHz. Ces acquisitions permettent de calibrer la fréquence de Larmor d'une manière fine à 3 Hz près.

3.5.2.2. Calibration de l'angle de basculement

Pour évaluer l'angle de basculement sur du gaz hyperpolarisé, la série des 30 dernières FIDs présentée dans le paragraphe 3.4.1. est utilisée avec le même angle α_{app} pour des impulsions RF rectangulaires. La séquence est appliquée avec un temps de répétition TR court choisi de sorte que le temps d'acquisition total soit inférieur au temps de relaxation longitudinale T_1 qui est de quelques minutes *in vitro*. Cette condition permet d'avoir une évolution de l'amplitude du signal E_n à l'excitation n de la forme suivante :

$$E_n = E_0 \times \cos^n(\alpha_{app}) \quad \langle 3-5 \rangle$$

La décroissance du signal est ensuite ajustée suivant une fonction exponentielle de la forme $\exp(-\beta)$, où l'angle α_{app} est déduit de cet ajustement comme :

$$\alpha_{app} = \arccos(\exp(-\beta)) \quad \langle 3-6 \rangle$$

Pour toutes les mesures, α_{app} est déterminé avec une incertitude meilleure que 0,07%. L'incertitude sur l'angle de basculement a été trouvée de la même façon que l'incertitude sur l'amplitude initiale de la FID.

3.5.3. Normalisation des données

Une fois l'angle de basculement α_{app} déterminé, l'atténuation du signal en présence du gradient de diffusion est calculée en éliminant la perte de signal due à la répétition de l'impulsion RF et à la relaxation longitudinale. En général, le gradient de diffusion bipolaire est appliqué pour les dix premières FIDs (cf. Figure 3-23 (a)). Les données sont normalisées à l'amplitude de la première FID. Le signal normalisé $E_{norm}(n)$ (cf. Figure 3-23 (b)) pour la $n^{ième}$ FID est calculé à partir de l'Equation <3-7> :

$$E_{norm}(n) = \frac{E(n)}{E(1)[\cos(\alpha_{app})]^{(n-1)}} \quad \langle 3-7 \rangle$$

où $E(n)$ est l'amplitude initiale de la $n^{ième}$ FID.

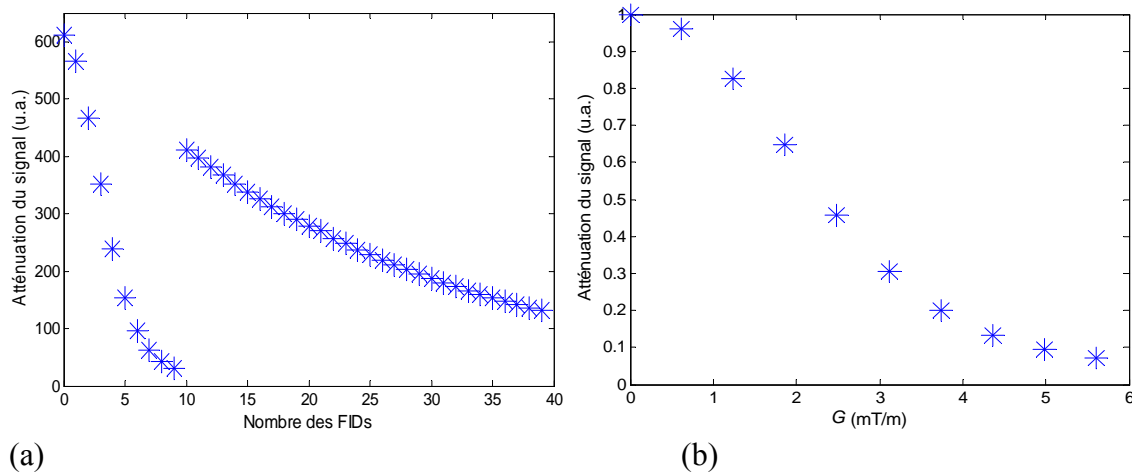


Figure 3-23 (a) Exemple de l'atténuation du signal en fonction du nombre de mesures ; les 10 premières FIDs ont été acquises en présence du gradient de diffusion, par contre les 30 dernières FIDs sont utilisées pour le calcul de l'angle de basculement α_{app} . (b) Atténuation du signal pour les 10 valeurs de gradient de diffusion, corrigée de l'angle α_{app} et normalisée à 1.

L'erreur sur le signal normalisé E_{norm} est de la forme :

$$\frac{dE_{norm}(n)}{E_{norm}(n)} = \left[\frac{dE(n)}{E(n)} + \frac{dE(1)}{E(1)} + (n-1)tg(\alpha_{app})d\alpha_{app} \right] \quad \langle 3-8 \rangle$$

où $d\alpha_{app}$ est l'erreur absolue sur l'angle de basculement α_{app} .

Pour toutes les expériences menées sur les fantômes, nous avons ainsi vérifié que le signal normalisé $E_{norm}(n)$ est déterminé avec une incertitude meilleure que 0,1% pour des pressions au-dessus de 180 hPa, et meilleure que 0,17% pour les pressions les plus faibles.

3.6. Calibration des gradients et réglage des offsets

La calibration des gradients et des offsets a été une étape très importante avant de commencer les expériences de diffusion *in vitro* et *in vivo*. Dans des expériences préliminaires, nous avons constaté que des interactions indésirables entre différentes parties du système (en particulier gradients et shims) posaient des problèmes pour l'interprétation des mesures. Nous avons donc entrepris une première mesure directe des tensions induites sur les bobinages de shims lors de la commutation des gradients pour mieux évaluer ces effets. Nous en avons déduit un mode de fonctionnement de façon à obtenir des résultats de mesure d'atténuation robustes. Nous avons également utilisé le gradiomètre pour vérifier si la forme des impulsions de gradient suivait correctement la commande. Cet outil nous a permis d'ajuster avec précision les paramètres de preemphasis, et de vérifier la présence ou non d'interactions entre les trois gradients et l'alimentation du champ principal. Nous avons ensuite effectué le réglage des offsets des gradients, dont nous avons vérifié l'exactitude par des mesures RMN. Finalement nous avons utilisé la mesure RMN d'atténuation du signal dans des géométries bien connues pour calibrer l'intensité des gradients. Tout ce travail est présenté dans ce paragraphe.

3.6.1. Interactions entre les différentes parties du système

Pour toutes les mesures présentées ci-dessous, nous avons examiné l'effet d'une impulsion de gradient d'intensité 90% de l'intensité maximale du gradient (14 mT/m), avec un temps de montée de 2,2 ms et une durée de plateau de 20 ms.

3.6.1.1. Mesures directes sur les shims

Nous avons donc tout d'abord relevé les tensions captées aux bornes des bobinages de shims lors de la commutation d'un gradient. La mesure sur chacun des shims a été prise par deux sondes placées entre les deux bornes des filtres des shims, à l'intérieur de la cage de Faraday, de façon à intégrer l'effet éventuel des filtres de traversée de la cage. Le champ magnétique principal B_0 était éteint et déconnecté lors de

toutes les mesures réalisées. De même, tous les bobinages de shims et de gradients non examinés étaient déconnectés.

Nous présentons ici les résultats obtenus sur le shim X après commutation du gradient X. Les mesures ont été faites séparément tout d'abord avec l'alimentation de shims déconnectée du bobinage, puis connectée et éteinte, et enfin connectée et allumée. La Figure 3-24 montre toutes ces mesures.

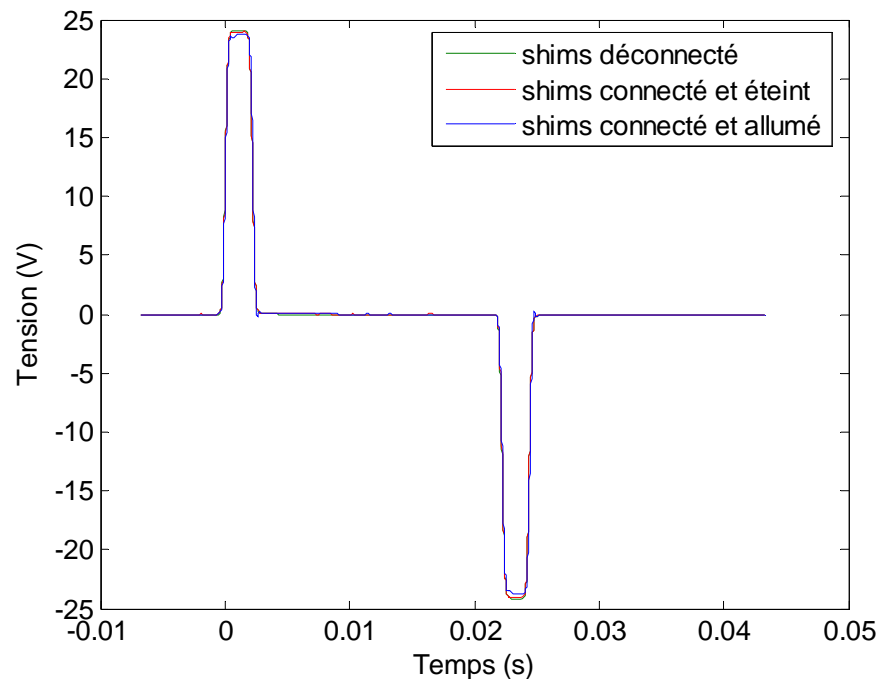


Figure 3-24 Exemple des mesures directes sur le shim X avec le gradient G_X seul branché à son bobinage. Sur la figure, le signal moyenné est mesuré en fonction du temps. Pour les trois conditions : i) alimentation de shims déconnectée, ii) alimentation de shims connectée et éteinte et iii) alimentation de shims connectée et allumée, on obtient les mêmes résultats.

Le signal capté correspond en fait à la dérivée temporelle du gradient appliqué, c'est pourquoi seuls deux transitoires sont observés sur la Figure 3-24. Ces deux pics correspondent au temps de montée et de descente de l'impulsion de gradient G_X . La tension (~ 24 V) ainsi observée est la plus forte pour ce bobinage, par rapport aux autres bobinages de shims, suite à l'application d'une impulsion de gradient sur X. Elle est 100 fois plus faible sur le shim XY non présenté ici. Cette tension est encore plus faible sur les autres shims Y et Z ($< 0,05$ V) d'environ 500 fois. De la même façon que pour les résultats présentés sur la Figure 3-24, les tensions relevées sur les autres bobinages de shims ont été trouvées indépendantes des conditions de connexion de l'alimentation de shims (déconnectée, connectée et éteinte, ou connectée et allumée).

Les mêmes mesures ont été réalisées séparément sur les autres bobines des shims avec les deux autres axes de gradients Y et Z branchés séparément. De la même façon, les interactions les plus fortes sont visibles entre gradient Y et shim Y, ainsi qu'entre gradient Z et shim Z. Ces interactions sont probablement à l'origine de pannes fréquentes des cartes de l'alimentation de shims, pour les corrections X, Y et Z. Comme pour l'ensemble de notre travail, le volume sur lequel le signal RMN était récupéré restait relativement faible (cube de 5 cm de côté) et centré dans l'aimant, nous avons choisi de travailler avec l'alimentation de shims éteinte et déconnectée. Il fallait cependant encore corriger les défauts principaux du champ, qui sont au premier ordre de simples gradients. Nous avons donc utilisé les bobinages de gradient pour cela, en ajoutant une correction d'offset sur chacun des axes (voir le paragraphe 3.6.2.2 pour leur réglage).

3.6.2. Réglage des preemphasis et des offsets

Des expériences préliminaires de mesure d'atténuation du signal RMN par diffusion ont été menées sur cellule scellée, dans une géométrie bien connue pour laquelle le comportement peut être calculé analytiquement avec une grande précision. Cependant nous avons rencontré des difficultés pour interpréter nos premiers résultats, dues en particulier aux réglages incorrects des paramètres de preemphasis. Nous avons donc utilisé le gradiomètre pour effectuer ces réglages, et pu rapidement vérifier son efficacité sur les mesures RMN. Finalement il restait à ajuster finement les offsets, réglage lui aussi effectué par mesure RMN sur cellule scellée, puis à calibrer les trois gradients. Ce paragraphe présente l'ensemble des résultats expérimentaux correspondants.

3.6.2.1. Réglage des preemphasis

Dans les expériences de mesure d'atténuation par diffusion du signal RMN, la précision de la mesure est liée de façon critique à la qualité de l'ajustement de la FID complexe (comme expliqué au paragraphe 3.5.1). Cependant nous avons rapidement observé des distorsions de forme importantes de la FID, lorsqu'elle était mesurée derrière une impulsion de gradient soit spoiler, soit bipolaire. Il était impossible de réaliser un ajustement en présence de ces distorsions, sauf en introduisant des délais supplémentaires dans les séquences, de plusieurs dizaines de millisecondes. Nous avons donc cherché à améliorer les réglages de preemphasis avec le gradiomètre. Une fois ces réglages effectués, une amélioration de forme de la FID a bien été obtenue. Nous illustrons donc ci-dessous les distorsions de forme de la FID avant le réglage des preemphasis ainsi que

le changement de celle-ci après réglage. Les mesures ont été réalisées sur la cellule scellée 16 hPa. La forme de l'impulsion du gradient mesurée par le gradiomètre est aussi présentée avant et après ce réglage. Des mesures sur le plateau et les transitoires à la fin de l'impulsion de gradient ont été réalisées à l'aide du gradiomètre séparément sur les trois directions X, Y et Z.

3.6.2.1.1. Forme de la FID avant réglage des preemphasis

La séquence utilisée est une simple série d'impulsions RF (cf. Figure 3-25). Le signal est échantillonné après l'application de la RF, puis un spoiler est appliqué sur les trois axes X, Y et Z. Nous avons été amenés à appliquer ce gradient au début de la séquence. En effet, en appliquant le gradient de spoiler à la fin de la séquence, un problème était rencontré sur la forme de la première FID qui était différente par rapport aux autres dans les expériences de diffusion. De plus, son amplitude à l'origine était plus faible que l'amplitude de la deuxième FID. L'application de ce gradient au début de la séquence a éliminé ce problème.

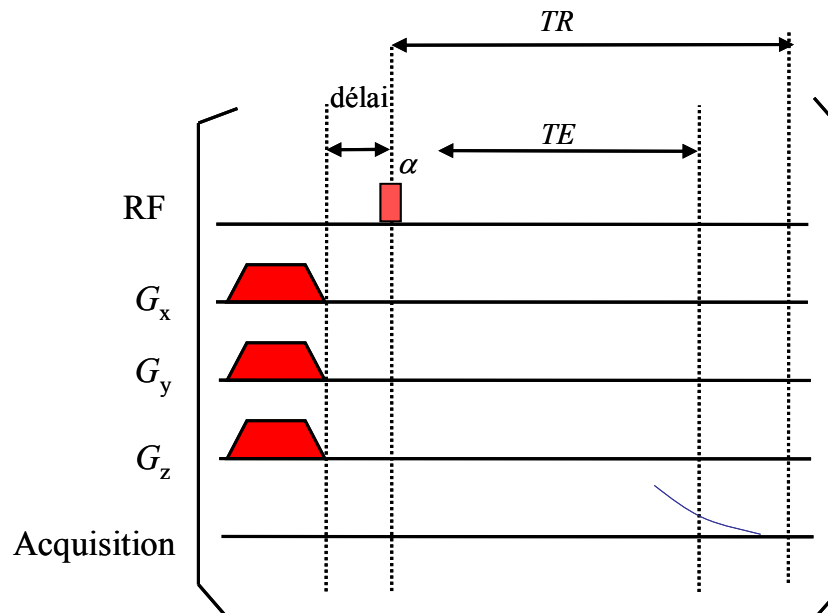


Figure 3-25 Chronogramme de la séquence pour la mesure de la forme de la FID. Les gradients de spoiler sont appliqués au début de la séquence. Un délai sépare les gradients de spoiler de l'impulsion RF.

Une impulsion RF Hard de durée $150 \mu s$ correspondant à un angle de basculement de 15° est appliquée après les gradients de spoiler. Une durée appelée « délai » sépare l'impulsion RF de ces gradients. Cette durée était changée prenant à chaque fois une

valeur : 1 μ s, 10 ms et 20 ms pour suivre le changement de forme du début de la FID à chaque valeur de « délai ». L'acquisition du signal dure 2,048 s pour un nombre de points échantillonnés de 4096.

La Figure 3-26 montre les FIDs en fonction du nombre de points échantillonnés pour les différents délais.

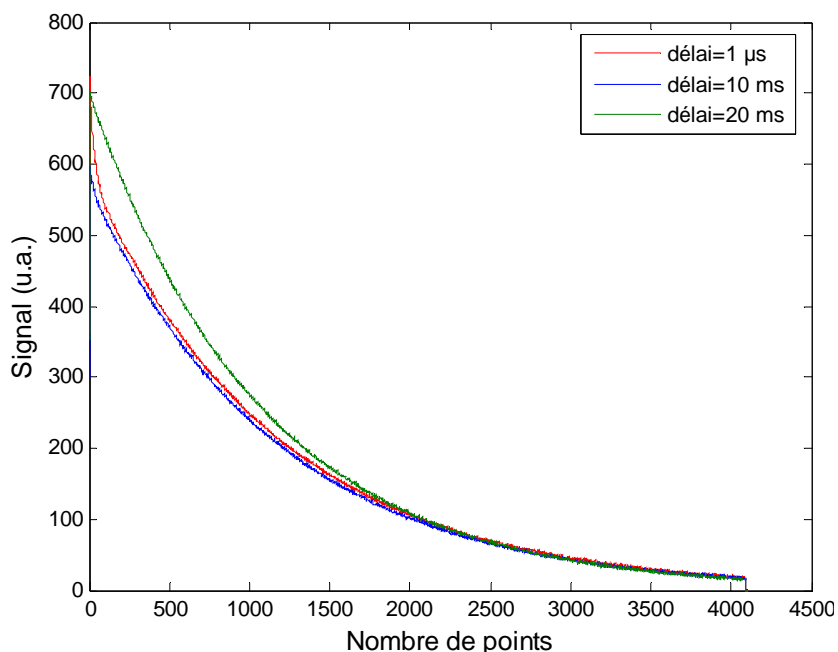


Figure 3-26 Forme du signal avant réglage des preemphasis pour différents délais sur la cellule scellée 16 hPa. Sur la figure, le signal est montré en fonction du nombre de points (durée totale d'échantillonnage \sim 2 s).

Des distorsions importantes de forme sont observées sur les premiers points pour les deux délais 1 μ s et 10 ms. Il est alors impossible de déterminer avec précision l'amplitude de la FID à l'origine. Remarquons qu'à partir d'un délai de 20 ms, la forme de la FID redevient « lisse » et l'ajustement possible. Mais cette durée est trop longue. De plus il reste anormal qu'une analyse correcte de l'atténuation du signal ne soit possible que si le spoiler précède l'excitation RF.

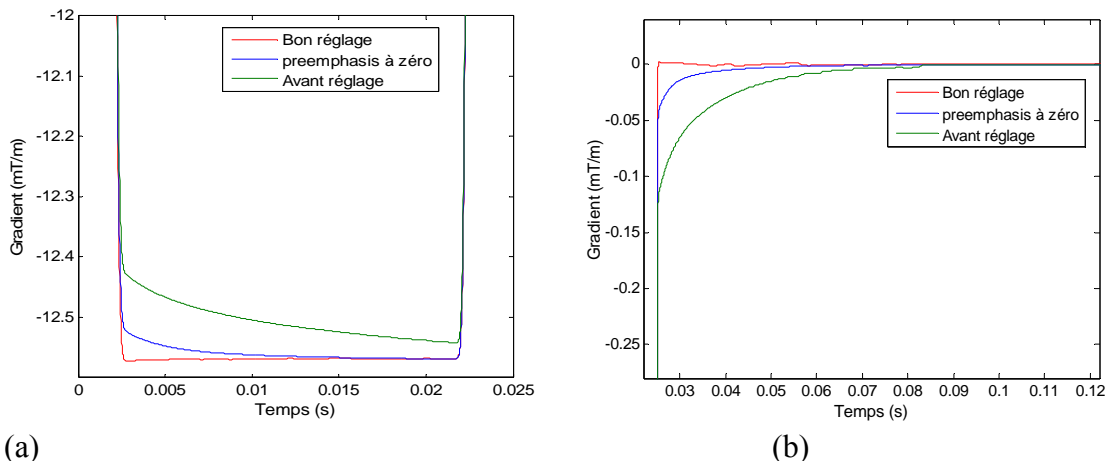
3.6.2.1.2. Forme de gradient avant et après réglage des preemphasis

Après plusieurs tentatives de mesure de diffusion d'hélium-3 hyperpolarisé dans les fantômes dans lesquelles nous rencontrons des difficultés d'interprétation, nous avons cherché à améliorer le réglage des paramètres de preemphasis à l'aide du

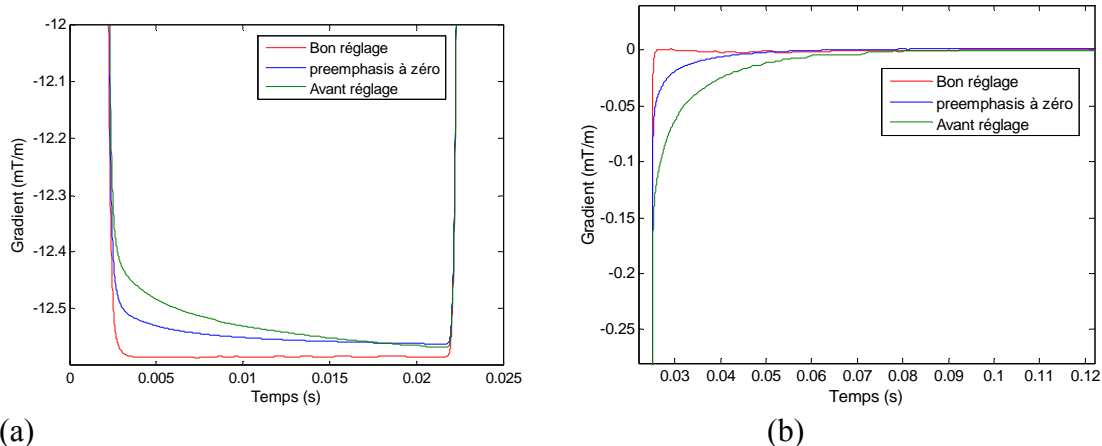
gradiomètre, en suivant les formes précises des impulsions de gradient. Les Figures 3-27, 3-28 et 3-29 montrent respectivement les mesures ainsi réalisées avant et après réglage sur les axes X, Y et Z. Pour ces mesures, une impulsion de gradient d'intensité 90% de l'intensité maximale du gradient (14 mT/m), avec un temps de montée de 2,2 ms et une durée de plateau de 20 ms a été utilisée (comme au paragraphe 3.6.1). De plus ces paramètres de forme temporelle sont relativement comparables à ceux des impulsions de spoiler utilisées dans les séquences.

Sur chacun des trois axes, les mesures sont présentées pour trois réglages différents des paramètres de preemphasis. Le plateau et les transitoires de l'impulsion de gradient sont montrées avec des valeurs de preemphasis incorrectes utilisées avant le réglage, des valeurs de preemphasis nulles, et enfin les bonnes valeurs de preemphasis après tout réglage fait.

Nous discuterons en détails les résultats pour le cas de l'axe X seul, les résultats étant très similaires sur les deux autres axes. Dans tous les cas, les valeurs de preemphasis utilisées avant réglage étaient fortement incorrectes, et les formes des impulsions de gradient, à la fois sur l'établissement du plateau et le retour à zéro, étaient plus distordues que celles obtenues en appliquant des paramètres de preemphasis tous nuls. La distorsion initiale pour l'axe X est de l'ordre de 1% entre le début et la fin du plateau, par rapport à la consigne. Elle n'est plus que de 0,3% pour des paramètres de preemphasis tous nuls. Elle devient inférieure à 0,08% une fois le réglage ajusté. Les mêmes écarts sont observés sur le retour à zéro derrière l'impulsion de gradient.



(a) (b)
Figure 3-27 Mesure de G_x avec le gradiomètre pour régler les valeurs de preemphasis sur l'axe X. (a) Plateau de l'impulsion avant et après réglage ; (b) Transitoires après l'impulsion de gradient avant et après réglage.



(a) (b)
Figure 3-28 Mesure de G_Y avec le gradiomètre avant et après réglage des valeurs de preemphasis sur l'axe Y. (a) Plateau de l'impulsion ; (b) Transitoires après l'impulsion de gradient.

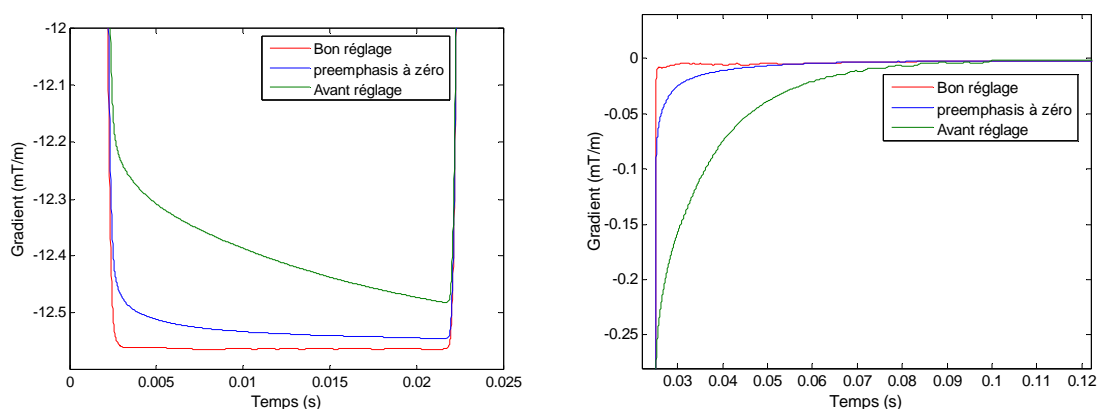


Figure 3-29 Mesure de G_Z avec le gradiomètre avant et après réglage des preemphasis sur l'axe Z. (a) Plateau de l'impulsion ; (b) Transitoires après l'impulsion de gradient.

En conclusion, sur les trois axes de gradient X, Y et Z les défauts n'étaient pas négligeables. Il était ainsi très important de procéder au réglage des preemphasis. Signalons que le champ principal B_0 était éteint tout au long des réglages. Une vérification a été réalisée à la fin des expériences en allumant le champ B_0 .

3.6.2.1.3. Forme de la FID après réglage des preemphasis

Après le réglage des preemphasis, nous avons vérifié que la forme de FIDs s'était améliorée. Nous avons utilisé le même protocole (cellule scellée, séquence) qu'au paragraphe 3.6.2.1.1. Ici, le paramètre « délai » a pu être raccourci jusqu'à 1 μ s. La Figure 3-30 montre la forme de la FID en fonction du nombre de points avant et après le réglage. La forme du début de la FID était lisse, sans déformation. De plus, le temps de vie du signal était plus long en comparaison avec les autres FIDs.

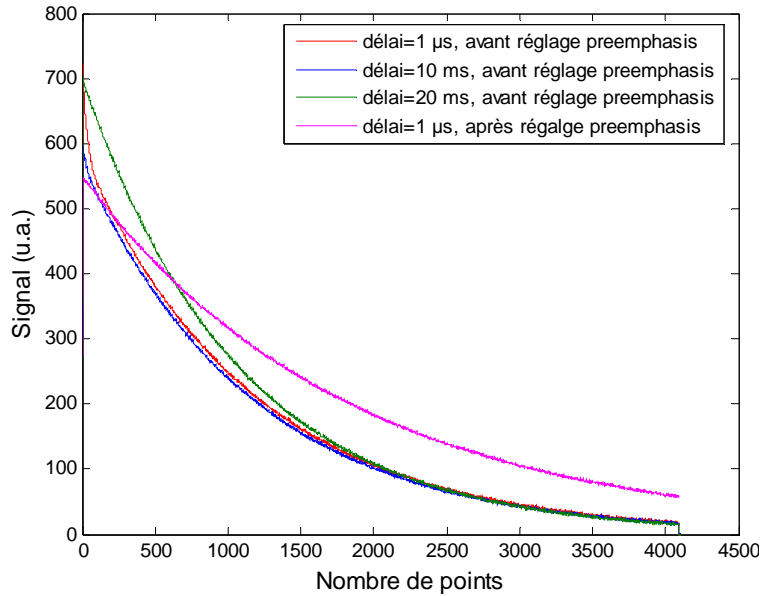


Figure 3-30 Forme du signal avant et après le réglage des preemphasis avec différents délais sur la cellule scellée 16 hPa. Les FIDs sont montrées en fonction du nombre de points. Après le réglage des preemphasis, la FID est présentée avec un délai = 1 μ s.

Finalement, on a refait les expériences en remettant les gradients de spoiler à la fin de la séquence avec un délai de 1 μ s, et on a observé qu'il n'y avait plus de différence de forme entre la première FID et les suivantes.

3.6.2.2. Réglage des offsets

Pour chaque direction X, Y et Z, l'offset du gradient a été ajusté. Rappelons que nous avons choisi de déconnecter les corrections de shims, et ce réglage est donc crucial. L'ajustement le plus rapide est obtenu en optimisant le temps de vie T_2^* de la FID dans la cellule scellée 16 hPa. Les offsets sont réglables par pas de 1,95 μ T/m sur chacun des trois axes. Après le passage sur un axe, le réglage était poursuivi sur un deuxième de la même façon, puis sur le troisième. A la fin de ce réglage, il fallait repasser une nouvelle fois sur les trois axes.

La Figure 3-31 montre la décroissance de la FID dans la cellule scellée en fonction du temps pour plusieurs réglages de l'offset de gradient Z $G_{Z\text{offset}}$, près de l'ajustement optimal. La valeur qui donne la décroissance de la FID la plus lente $G_{Z\text{offset}} = -13 \mu\text{T/m}$ peut être clairement distinguée et elle est déterminée avec une précision de $\pm 1,95 \mu\text{T/m}$. Cette valeur ultime est limitée par la numérisation du signal du séquenceur contrôlant les offsets du gradient.

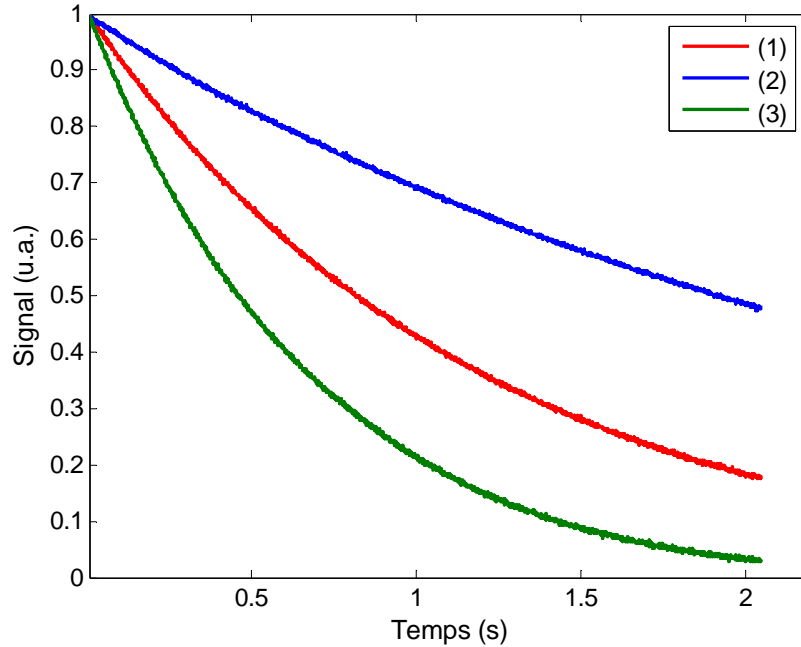


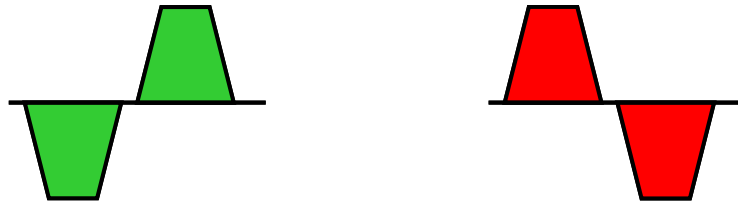
Figure 3-31 Les FIDs normalisées dans la cellule scellée pour différentes valeurs d'offset du gradient Z : (1) : $G_{Z\text{offset}} = -14,95 \mu\text{T/m}$, (2) : $G_{Z\text{offset}} = -13 \mu\text{T/m}$, (3) : $G_{Z\text{offset}} = -11,05 \mu\text{T/m}$.

Signalons que l'ajustement des offsets sur les deux autres axes X et Y peut être finement ajusté avec la même précision et n'est pas présenté ici. Les corrections d'offset optimales sont d'amplitude $G_{X\text{offset}} = -34 \mu\text{T/m}$, $G_{Y\text{offset}} = 3 \mu\text{T/m}$ et $G_{Z\text{offset}} = -13 \mu\text{T/m}$.

3.6.3. Calibration des gradients

La calibration des gradients est réalisée sur la cellule scellée 16 hPa. La séquence utilisée est celle du paragraphe 3.4.1, avec une amplitude maximale de gradient de 0,56 mT/m. Pour chaque expérience, nous avons effectué deux mesures successives, en appliquant l'impulsion bipolaire avec l'une ou l'autre des deux polarités possibles, p ou m, comme indiqué sur la Figure 3-32. Si les offsets de gradient sont correctement ajustés, il ne doit pas y avoir d'écart entre les résultats expérimentaux obtenus pour les deux polarités. On s'attend par contre à un écart entre les résultats obtenus pour les deux polarités si l'ajustement de l'offset est incorrect.

Pour chaque direction, l'intensité du gradient est calibrée en comparant l'atténuation du signal expérimentale à sa prédiction théorique, une fois que le réglage de l'offset est correct. L'atténuation théorique est calculée à l'aide d'une approche numérique appelée Multiple Correlation Function (MCF) développée par D. Grebenkov [48- Grebenkov].



(a) (b)

Figure 3-32 (a) Gradient de diffusion avec polarité (-/+), appelée m ; (b) gradient de diffusion avec polarité (+/-), appelée p.

Nous avons également effectué diverses vérifications. En premier lieu la position de la pointe de cellule est changée et les expériences sont répétées avec les deux polarités. Dans la plupart des expériences, l'axe de la cellule était parallèle à l'axe du gradient X (paragraphe 3.6.3.1.). Alors, des expériences sont menées en changeant l'axe de la cellule pour qu'il soit parallèle à la direction de gradient Y afin de vérifier les résultats déjà trouvés. Enfin, en gardant l'axe de la cellule parallèle à Y, la position de celle-ci est changée dans l'antenne et l'effet de ce changement est étudié.

Il faut signaler, que lorsque l'axe de la cellule est parallèle à la direction de gradient X, on s'attend à ce que les résultats trouvés sur l'axe X soient différents de ceux trouvés sur les deux autres axes de gradient Y et Z. Par contre, dans le cas où l'axe de la cellule est parallèle à l'axe de gradient Y, les résultats trouvés sur les deux axes X et Z sont similaires différemment à ceux trouvés sur l'axe de gradient Y. Cela revient à la géométrie spécifique de la cellule scellée pour laquelle elle est identique pour deux directions de gradient. Toutes ces étapes seront détaillées dans ce paragraphe.

3.6.3.1. Calibration avant et après réglage des preemphasis et des offsets

La Figure 3-33 représente l'atténuation du signal en fonction du gradient de diffusion bipolaire G appliqué séparément le long des trois axes X, Y ou Z. Ici, l'axe de la cellule scellée était parallèle à l'axe de gradient X.

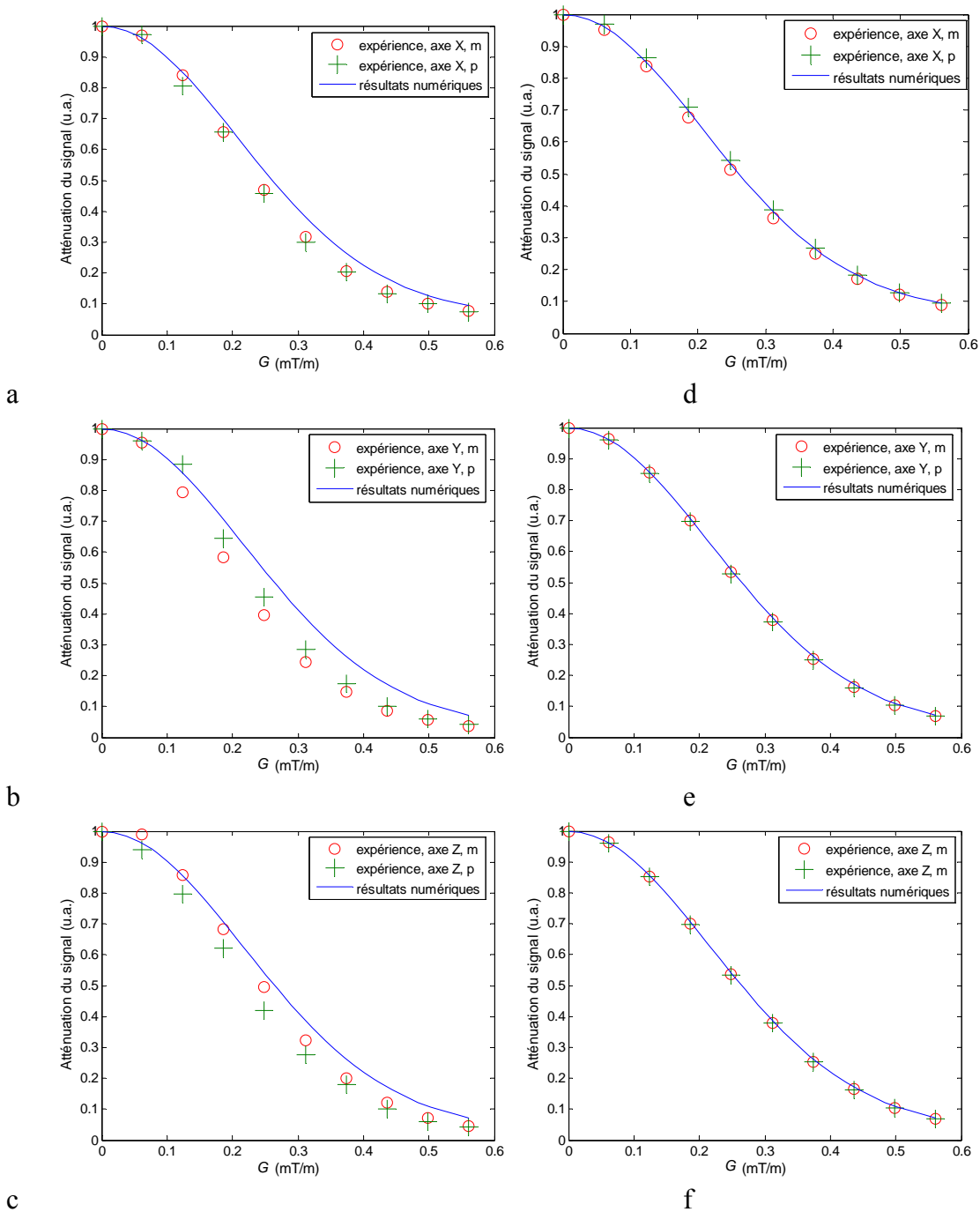


Figure 3-33 Calibration des gradients : atténuation du signal expérimental dans la cellule scellée en fonction du gradient de diffusion appliqué pour les deux polarités m et p (symboles), et résultats numériques (lignes) sur les trois directions X, Y et Z. À gauche : avant le réglage des offsets et des preemphasis ; à droite : après le réglage des offsets et des preemphasis.

Avant l’ajustement des offsets et des preemphasis, les résultats expérimentaux observés sur l’axe X pour les deux polarités sont superposés. Une déviation de 8% est

observée entre les points expérimentaux et ceux numériques. Sur l'axe Y, la déviation est observée d'une part entre les résultats expérimentaux des deux polarités et d'autre part entre ces derniers et les résultats numériques. Les données expérimentales de la polarité p tombent au-dessus de celles de la polarité m, et la déviation observée vaut 7%. Par contre, la déviation observée entre les résultats de la polarité p et m et les résultats numériques atteint 12 et 19%, respectivement. Sur l'axe de gradient Z, les résultats expérimentaux de la polarité p dévient de 14% par rapport aux résultats numériques, alors que les données de la polarité m sont à 7% par rapport à la courbe numérique.

Après les réglages d'offset et de preemphasis, les points expérimentaux pour les deux polarités sont superposés, à l'exception de l'axe X, pour lequel une déviation de 4% est toujours observée. L'intensité du gradient est calibrée pour obtenir le meilleur accord possible avec les résultats numériques. En accord avec la symétrie cylindrique de la cellule, les résultats expérimentaux trouvés sur l'axe de gradient Y sont en bon accord avec ceux trouvés sur l'axe de gradient Z pour les deux polarités.

L'intensité du gradient a ainsi pu être calibrée avec 1% de précision, considérant les incertitudes sur les dimensions exactes et sur la pression de l'hélium-3 à l'intérieur de la cellule scellée. Les dimensions et la pression de la cellule scellée sont les sources principales d'erreur, étant donnée la faible incertitude sur l'atténuation du signal (0,1% et 0,17% comme déjà montré).

Signalons que dans une expérience antérieure, l'amplitude du gradient avait été calibrée en mesurant le temps T_2 de l'hélium-3 hyperpolarisé dans une seringue à une pression et une température de la pièce exactement déterminées [119- Maître 2005]. En comparant les deux procédures de calibration, on trouve une déviation de 1% entre les protocoles pour l'axe X, et de 2,9% pour les deux autres axes Y et Z.

Finalement, la méthode de calibration suivie dans ce travail s'est avérée très précise. Nous connaissons donc à 1% près l'intensité du gradient pour les expériences sur les fantômes d'acinus pulmonaire (Chapitre 4).

3.6.3.2. Changement de position de la pointe de la cellule scellée 16 hPa

En effet la pointe (cf. Figure 3-10) trouvée dans la cellule scellée est soupçonnée d'être à l'origine du défaut trouvé sur les résultats expérimentaux des deux polarités p et m sur l'axe de gradient X. Alors, un changement de position de la pointe de la cellule dans l'antenne rat est réalisé. Cette pointe qui était orientée tête-pied pendant les expériences du paragraphe 3.6.3.1., est placée pour les mesures produites ici dans le sens pied-tête. La cellule reste au milieu de l'antenne de réception attachée à son support.

Les mesures d'atténuation de signal en fonction du gradient de diffusion réalisées ensuite sur les trois axes X, Y et Z n'ont montré aucun changement en comparaison avec les données déjà trouvées dans Figure 3-33 (droite). En conclusion, le changement de position de la pointe ne change pas les résultats de la calibration des deux polarités.

3.6.3.3. Changement de position de la cellule scellée 16 hPa

Nous avons également modifié l'orientation de la cellule dans l'antenne de réception pour vérifier si on retrouvait bien des résultats compatibles avec la symétrie cylindrique pour une autre orientation de la cellule par rapport à B_0 . Nous avons effectué cette vérification en deux étapes : la première, en changeant l'axe de la cellule scellée pour la mettre parallèle à l'axe de gradient Y ; la seconde étape, en changeant la position de la cellule dans l'antenne en la laissant parallèle à l'axe de gradient Y.

3.6.3.3.1. Axe de la cellule parallèle à l'axe de gradient Y

Le but ici est de comparer les expériences des deux polarités du gradient entre elles et aux résultats numériques en mettant l'axe de la cellule scellée parallèle à l'axe de gradient Y. Le support de celle-ci reste au milieu de l'antenne de réception. Les expériences sont répétées sur les trois axes de gradient X, Y et Z.

Sur l'axe de gradient X (cf. Figure 3-34), il n'y a pas de déviation observée entre les résultats expérimentaux des deux polarités p et m. Une déviation de 4% est observée entre les résultats expérimentaux et ceux numériques. Cette déviation correspond bien à une erreur de 4% sur la valeur du gradient G .

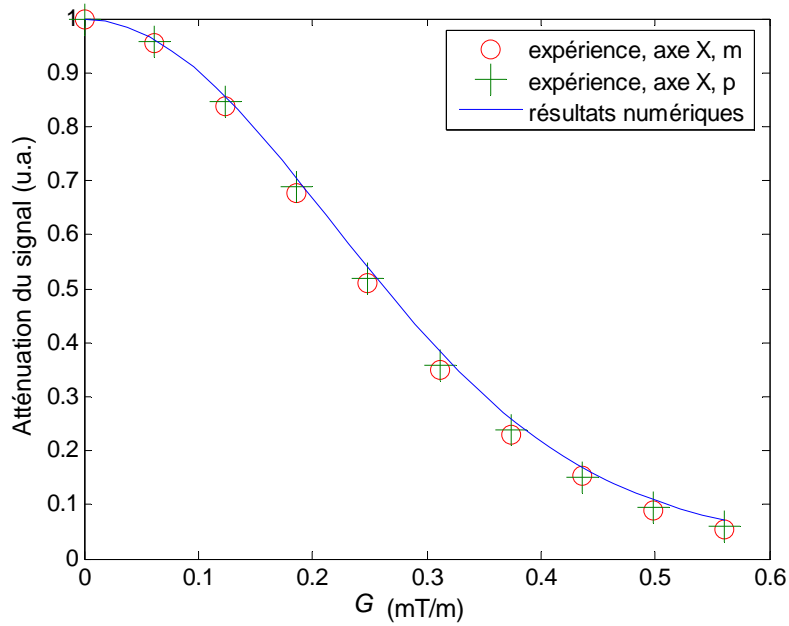


Figure 3-34 Atténuation du signal expérimental dans la cellule scellée en fonction du gradient de diffusion appliqué pour les deux polarités m et p (symboles), et les résultats numériques (lignes) sur la direction X. L'axe de la cellule scellée est parallèle à l'axe de gradient Y.

D'autre part, la Figure 3-35 montre l'atténuation du signal en fonction du gradient de diffusion bipolaire G appliqué sur l'axe de gradient Y pour les deux polarités p et m.

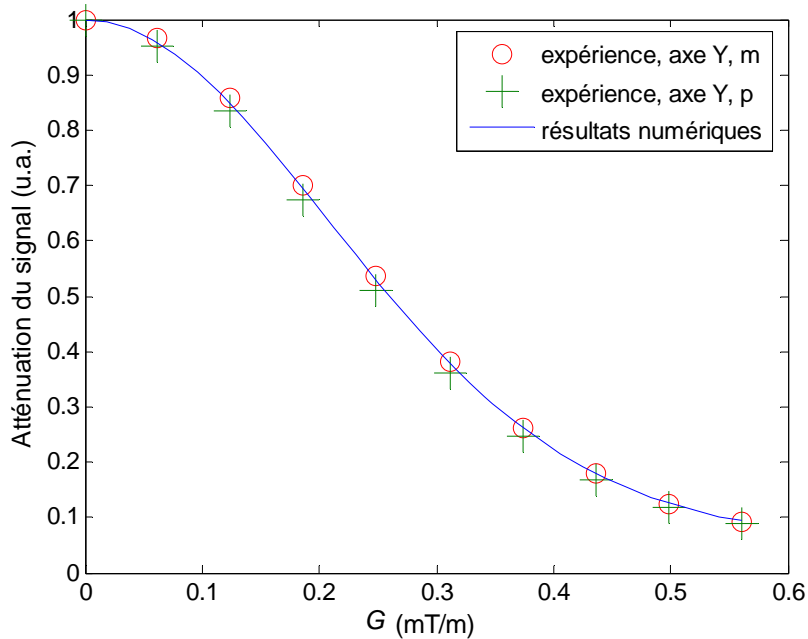


Figure 3-35 Atténuation du signal expérimental dans la cellule scellée en fonction du gradient de diffusion appliqué pour les deux polarités m et p (symboles), et résultats numériques (lignes) sur la direction Y. L'axe de la cellule scellée est parallèle à l'axe de gradient Y.

Sur cet axe, une déviation de 4% est observée entre les résultats expérimentaux des deux polarités du gradient p et m. Cette déviation n'était pas présente lorsque l'axe de la cellule était parallèle à l'axe de gradient X.

Les mêmes mesures ont été réalisées sur l'axe de gradient Z. La Figure 3-36 montre l'atténuation du signal en fonction du gradient de diffusion appliqué sur cet axe.

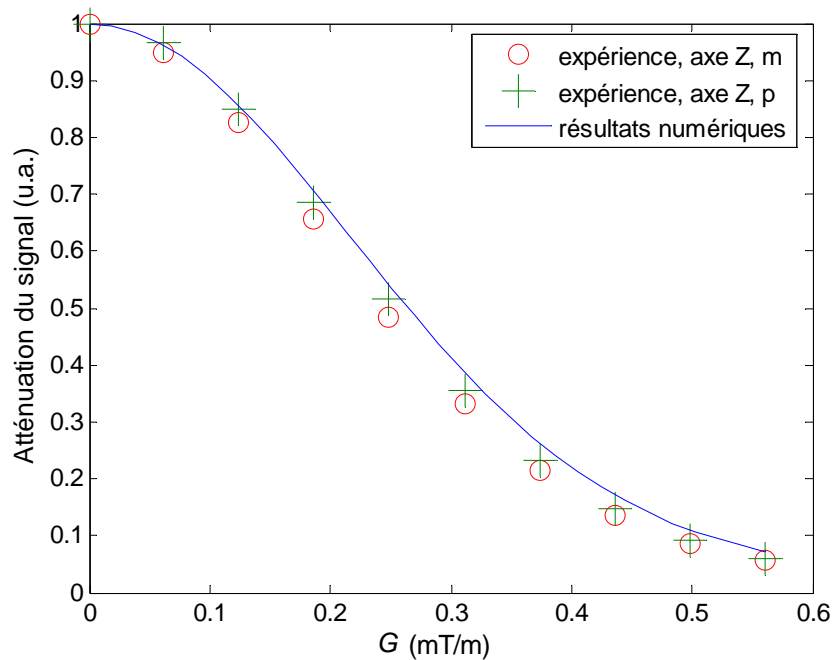


Figure 3-36 Atténuation du signal expérimental dans la cellule scellée en fonction du gradient de diffusion appliqué pour les deux polarités m et p (symboles), et les résultats numériques (lignes) sur la direction Z. L'axe de la cellule scellée est parallèle à l'axe de gradient Y.

Comme pour l'axe Y, les résultats expérimentaux ne sont plus superposés. Il y a un écart de 4% entre les deux polarités du gradient p et m. Les résultats de la polarité p sont plus proches des résultats numériques avec une déviation de 4%. Par contre ceux avec la polarité m ont une déviation de 8% par rapport à ceux numériques. Après ces mesures, on constate que les points expérimentaux sur les deux axes X et Z ne sont pas superposés. Donc ces résultats ne sont pas conformes à la symétrie cylindrique. De plus, le fait qu'il ait des différences entre les deux polarités p et m sur les axes de gradients Y et Z, montre que les offsets dans ce cas sont incorrects.

En conclusion, le changement de l'orientation de la cellule suivant un autre axe que X change la valeur locale des gradients si on conserve les mêmes réglages des offsets et des preemphasis.

3.6.3.3.2. Axe de la cellule parallèle à l'axe de gradient Y avec changement de sa position dans l'antenne

Après l'étude de l'atténuation du signal avec le changement de la position de la cellule, on voulait retrouver les bonnes valeurs locales du gradient. Alors, dans ce paragraphe, la position de la cellule scellée est gardée suivant l'axe de gradient Y mais cette fois sa position est décalée suivant l'axe X. Le support de la cellule dans l'antenne est bougé d'environ 2 cm.

Suivant l'axe de gradient X (cf. Figure 3-37), les résultats expérimentaux de polarité m sont superposés avec les résultats numériques. Une déviation de 5% est observée entre les résultats expérimentaux de polarité p et les résultats numériques.

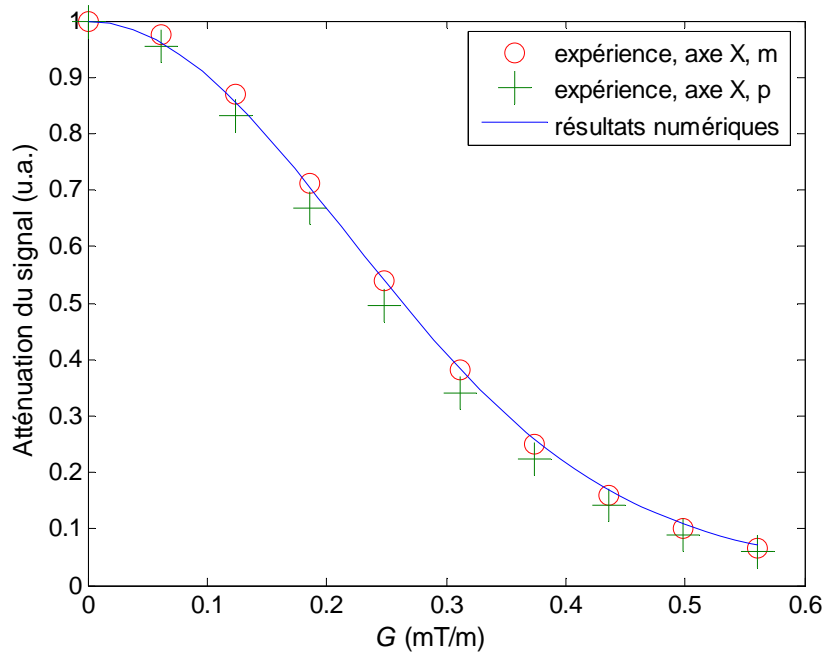


Figure 3-37 Atténuation du signal expérimental dans la cellule scellée en fonction du gradient de diffusion appliqué pour les deux polarités m et p (symboles), et les résultats numériques (lignes) sur la direction X. L'axe de la cellule scellée est parallèle à l'axe de gradient Y et la position de celle-ci est changée dans l'antenne.

Sur l'axe de gradient Y (cf. Figure 3-38 (a)), les résultats expérimentaux des deux polarités ainsi que les résultats numériques sont superposés avec cette nouvelle position de la cellule.

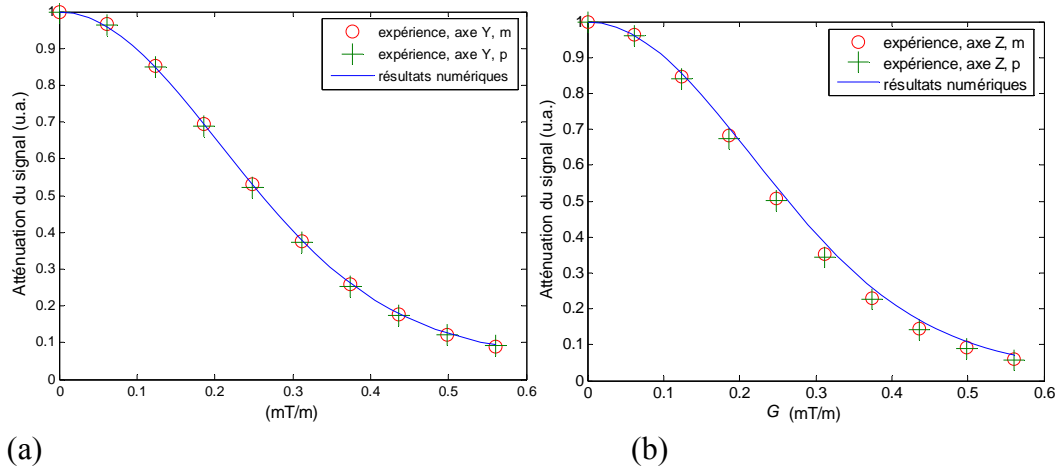


Figure 3-38 Atténuation du signal expérimental dans la cellule scellée en fonction du gradient de diffusion appliqué pour les deux polarités m et p (symboles), et les résultats numériques (lignes) sur les deux directions (a) Y et (b) Z. L'axe de la cellule scellée est parallèle à l'axe de gradient Y et la position de la cellule est changée dans l'antenne.

Enfin pour l'axe de gradient Z (cf. Figure 3-38 (b)), les résultats expérimentaux sont en très bon accord pour les deux polarités de gradient p et m. Un écart de l'ordre de 4% est observé entre les résultats expérimentaux et numériques.

En conclusion, la position précise de la cellule dans l'imager influe sur les résultats d'atténuation du signal suivant les trois axes de gradient X, Y et Z surtout que le champ de gradient n'est pas parfaitement uniforme. Pour cette raison, il fallait mettre la cellule scellée au milieu de l'antenne pour qu'elle soit le mieux possible au centre. Les meilleurs résultats obtenus pour la calibration de gradient avec les deux polarités p et m sont montrés sur la Figure 3-33 sur les trois directions de gradient.

Chapitre 4. Etude de la diffusion dans un modèle d'acinus pulmonaire avec de l'hélium-3 hyperpolarisé

Des études réalisées par Grebenkov *et al.* [120- Grebenkov 2007] ont récemment suggéré de tenir compte de la morphologie de branchement de l'acinus en employant l'algorithme de Kitaoka *et al.* [111- Kitaoka 2000]. L'atténuation du signal RMN due à la diffusion du gaz dans ces modèles d'acinus a été calculée par simulation de Monte Carlo [120- Grebenkov 2007]. Les résultats numériques ont montré l'importance de l'architecture sur l'atténuation de signal. En effet, cette technique a montré sa sensibilité à la destruction de la structure branchée. De plus, elle montre que la création des boucles augmente le mouvement diffusif et l'atténuation consécutive de signal.

Ceci nous a incités à réaliser des expériences sur des modèles réalisés avec des propriétés topologiques semblables à ceux des vrais acini humains et à comparer les résultats expérimentaux aux simulations de Monte Carlo, comme étape intermédiaire pour une meilleure compréhension des mesures sur les poumons vivants. Des fantômes avec différentes tailles et connexions (voir détails au Chapitre 3, §3.3.2) ont été étudiés. Nous considérons que le modèle #1 dont les branchements entre cellules ont été obtenus à partir de l'algorithme de Kitaoka *et al.* [111- Kitaoka 2000] représente un modèle d'acinus sain. Le fantôme #2 a été réalisé avec un branchement identique à celui de l'acinus « sain », mais avec une taille 33% plus grande, afin de simuler l'agrandissement des tailles alvéolaires caractéristique de l'emphysème. Enfin pour le fantôme #3, quelques murs de plus entre cellules ont été enlevés afin de simuler la destruction des parois inter-alvéolaires survenant aux premiers stades de l'emphysème. Nous avons pu modifier la pression et la composition du gaz, afin d'explorer différents régimes de diffusion. Nous sommes ainsi passé d'un régime de diffusion lente (aux pressions élevées avec un mélange d'azote et d'hélium) à un régime de diffusion intermédiaire (aux pressions les plus faibles accessibles avec de l'hélium-3 seul). Les conditions atteintes dans le régime de diffusion intermédiaire sont comparables à celles employées couramment dans les

travaux publiés en IRM *in vivo* avec pondération de diffusion avec de l'hélium-3 polarisé, tandis que les conditions du régime de diffusion lente se rapprochent de celles des travaux *in vivo* avec des gaz moins diffusifs, tels que xénon-129 [100- Mata 2007] ou gaz fluorés [101- Kuethe 1998, 102- Jacob 2005].

4.1. Simulations de Monte Carlo

Des simulations de Monte Carlo ont été employées pour calculer l'atténuation de signal due à la diffusion de gaz dans le fantôme de Kitaoka comme décrit en détail dans [120- Grebenkov 2007]. Le coefficient de diffusion D_0 déterminé à partir des conditions expérimentales de chaque mesure, le rapport gyromagnétique γ , le profil $f(t)$ du gradient de champ magnétique et sa durée étaient connus. La trajectoire du mouvement brownien était modélisée comme une séquence de m pas aléatoires commençant à partir d'un point aléatoirement choisi à l'intérieur du fantôme. Le nombre de pas m pour la durée de gradient de 10 ms a été pris égal à 1000, il a été vérifié qu'il est suffisamment grand pour modéliser une trajectoire brownienne. La simulation d'une trajectoire brownienne simple est répétée N fois, pour enregistrer la phase ϕ_k accumulée le long de cette $k^{\text{ième}}$ trajectoire :

$$\phi_k = \gamma G \left[\sum_{j=1}^{m/2} f_j X_j - \sum_{j=m/2+1}^m f_j X_j \right] \quad <4-1>$$

X_j étant la projection de la trajectoire à l'étape j sur la direction du gradient appliqué, f_j représentant la forme du gradient effectif $f(t)$ avec des pas de temps discret. Le signal RMN E en fonction de l'amplitude de gradient est calculé comme la moyenne de toutes les trajectoires des aimantations individuelles $\exp(i\phi_k)$:

$$E = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N e^{i\phi_k} \quad <4-2>$$

Le choix de N égal à un million a fourni une précision de l'ordre de 10^{-3} sur l'atténuation du signal RMN, ce qui était suffisant pour la comparaison aux données expérimentales. Contrairement à [120- Grebenkov 2007, 121- Grebenkov 2005], où une orientation arbitraire de l'acinus était prise en considération en faisant la moyenne dans toutes les directions possibles de gradient dans l'espace 3D, dans le travail actuel le calcul est fait pour une orientation fixe du fantôme dans le scanner selon les trois directions de gradient.

4.2. Détermination de la pression P et du coefficient de diffusion libre D_0

Le calcul de la pression P et du coefficient de diffusion libre D_0 ainsi que leurs erreurs relatives, est une étape très importante dans l'analyse des données. Dans ce paragraphe, ce calcul sera détaillé pour les deux compositions He pur et He dans N_2 .

4.2.1. Pression P et erreur relative

La pression du gaz introduite à l'intérieur du fantôme d'acinus pulmonaire apparaît sur le voltmètre lié au montage d'administration décrit dans le Chapitre 3 (cf. Figure 3-15 et Figure 3-16). Elle est ensuite notée pour les deux compositions, et convertit en hPa par la relation suivante :

$$P = P_{atm}^{Bar} \frac{(P_{fantôme} - P_{vide})}{(P_{atm} - P_{vide})}, \quad <4-3>$$

où

P_{atm}^{Bar} est la pression atmosphérique mesurée par un baromètre en hPa,

$P_{fantôme}$ la pression de gaz à l'intérieur du fantôme,

P_{vide} la pression du fantôme sous vide,

P_{atm} la pression atmosphérique.

Les trois dernières pressions sont mesurées au voltmètre en volts (V).

On peut donc calculer l'erreur dP (hPa) sur la pression P du gaz dans le fantôme pour les deux compositions de la façon suivante :

$$dP = P \times \left[\frac{dP_{atm}^{Bar}}{P_{atm}^{Bar}} + \frac{(dP_{fantôme} + dP_{vide})}{(P_{fantôme} - P_{vide})} + \frac{(dP_{atm} + dP_{vide})}{(P_{atm} - P_{vide})} \right] \quad <4-4>$$

dP_{atm}^{Bar} étant l'erreur sur la pression atmosphérique donnée par le baromètre en hPa ;

$dP_{fantôme}$, dP_{vide} , dP_{atm} sont les erreurs sur la pression dans le fantôme, sur la pression du vide, et sur la pression atmosphérique, respectivement, toutes exprimées en Volts (V).

4.2.2. Coefficient de diffusion libre D_0 et erreur relative

Les valeurs du coefficient de diffusion libre D_0 (cm^2/s) sont calculées comme détaillé dans l'annexe B de la référence [17- Bidinosti 2003] suivant la relation <4-5> pour les deux compositions :

$$\frac{1}{D_0} = \left(\frac{P_{^3\text{He}}}{D_3} \right) + \left(\frac{P_{N_2}}{D_{N_2}} \right) \quad \langle 4-5 \rangle$$

où $P_{^3\text{He}}$ et P_{N_2} sont les pressions partielles d'hélium-3 et d'azote (en atm),

$$D_3 = 1,997 \left(\frac{T}{300} \right)^{1,71} \quad \langle 4-6 \rangle$$

$$D_{N_2} = 0,811 \left(\frac{T}{300} \right)^{1,65} \quad \langle 4-7 \rangle$$

D_3 étant le coefficient de diffusion partiel de l'hélium-3 et D_{N_2} celui de l'azote, mesurés en $\text{atm}\cdot\text{cm}^2/\text{s}$; et T la température en Kelvin (K).

Le calcul de l'erreur dD_0 sur D_0 donne pour le cas He pur :

$$dD_0 = D_0 \times \left(\frac{dD_3}{D_3} + \frac{dP}{P} \right) \quad \langle 4-8 \rangle$$

Alors que pour le mélange He dans N_2 , le calcul d'erreur est plus compliqué et détaillé dans $\langle 4-9 \rangle$:

$$dD_0 = D_0 \times \left(\frac{dP}{P} + \frac{dx}{x} + \frac{\frac{dD_3}{D_3}}{\left[1 + \frac{(1-x)}{x \cdot (D_3/D_{N_2})} \right]} + \frac{\frac{dD_{N_2}}{D_{N_2}}}{\left[1 + \frac{x}{(1-x)} \cdot \frac{D_{N_2}}{D_3} \right]} \right) \quad \langle 4-9 \rangle$$

avec $\frac{dD_3}{D_3} = 1,71 \frac{dT}{T}$ $\langle 4-10 \rangle$

et $\frac{dD_{N_2}}{D_{N_2}} = 1,65 \frac{dT}{T}$ $\langle 4-11 \rangle$

$$x = \frac{F_{^3\text{He}}}{(F_{^3\text{He}} + F_{N_2})} \quad \langle 4-12 \rangle$$

où F est la fraction de chaque gaz (^3He ou N_2) mesurée en mV dans le mélange trouvé dans la cellule d'accumulation.

Ainsi $\frac{dx}{x} = \left(\frac{0,8mV}{F_{^3\text{He}}} + \frac{1,6mV}{(F_{^3\text{He}} + F_{N_2})} \right)$ $\langle 4-13 \rangle$

4.3. Résultats

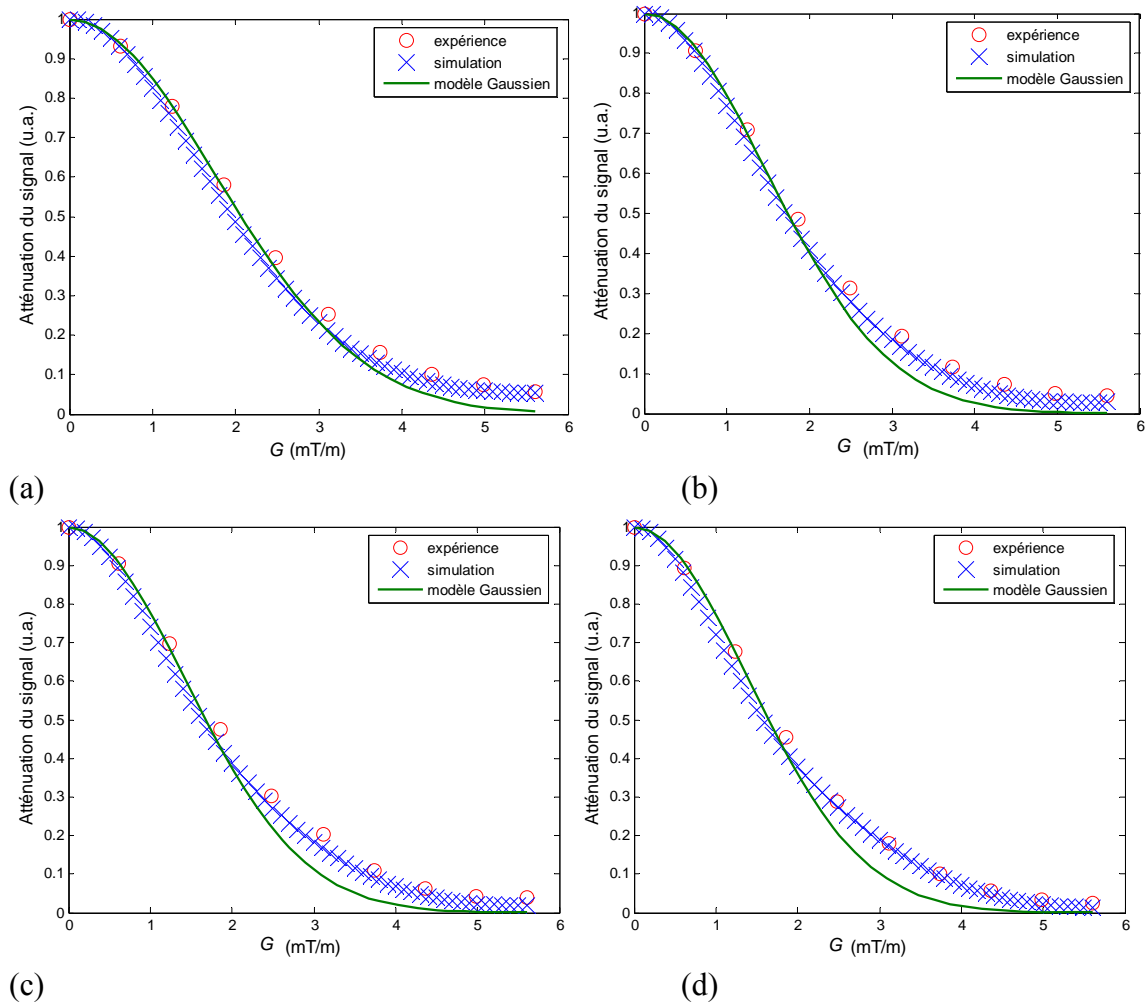
4.3.1. Mesure de diffusion d'hélium-3 dans fantôme #1 (1^{ère} réalisation)

L'étude de la diffusion de l'hélium-3 à l'intérieur du fantôme #1, présentant l'architecture de l'acinus pulmonaire sain, a été réalisée sur les trois axes de gradient X, Y et Z. Dans un premier lieu, nous présenterons une comparaison des données expérimentales aux résultats des simulations de Monte Carlo, ainsi qu'au modèle Gaussien. Nous étudierons ensuite la décroissance du signal expérimental pour différentes gammes de pression. De plus, nous comparerons l'atténuation du signal sur les différents axes de gradients à des pressions similaires. Enfin, nous indiquerons quelle tendance suit ADC/D_0 en fonction de $D_0^{1/2}$ pour toutes les données acquises sur le fantôme #1 avec les deux compositions.

4.3.1.1. Atténuation du signal : Comparaison entre expériences et simulations

Les figures présentées ici montrent l'atténuation de signal normalisée en fonction du gradient de diffusion appliqué G pour des résultats expérimentaux et numériques à différentes pressions. Les résultats sont présentés seulement pour le gradient de diffusion appliqué le long de l'axe de gradient X avec une intensité maximale de 5,6 mT/m. Des résultats semblables ont été obtenus pour le gradient de diffusion appliqué le long des deux autres directions Y et Z. Les barres d'erreur sont plus petites que la taille des symboles et par suite elles ne sont pas montrées. Les figures montrent également l'atténuation de signal pour le modèle Gaussien pour toutes les pressions. En raison des déviations significatives des données expérimentales à ce modèle simple (comme le montre par exemple la Figure 4-1), nous avons choisi pour évaluer le coefficient de diffusion apparent d'opérer de la façon suivante : seuls les points à faible gradient G donnant une erreur plus petite que le niveau de bruit prévu sont pris en considération. La valeur limite G jusqu'à laquelle l'ajustement Gaussien est acceptable, apparaît de plus en plus faible quand la pression diminue (cf. Figure 4-1 (a, g)). En effet, pour la pression la plus forte (cf. Figure 4-1 (a)), l'ajustement gaussien reste superposé avec les points expérimentaux jusqu'à une intensité limite du gradient égale à environ 2,5 mT/m. Par suite, le modèle gaussien décroît d'une manière plus importante que les données expérimentales et il tombe au-dessous de celles-ci pour les plus fortes amplitudes du gradient de diffusion G . En diminuant la pression (cf. Figure 4-1 (b)), on peut faire des

observations similaires. L'ajustement Gaussien dans ce cas reste en accord avec les expériences jusqu'à une valeur limite de G plus faible, de l'ordre de 1,9 mT/m. Puis, il s'écarte de plus en plus des données expérimentales, avec un écart plus fort que pour la pression déjà présentée (cf. Figure 4-1 (a)). Cette valeur limite de G trouvée (cf. Figure 4-1 (b)), est la même observée pour les deux plus faibles pressions (cf. Figure 4-1 (c, d)). L'intensité limite de G avant que l'ajustement Gaussien ne dévie des points expérimentaux devient de plus en plus petite (d'environ 1,24 mT/m), pour les trois plus faibles pressions (cf. Figure 4-1 (e, f, g)).



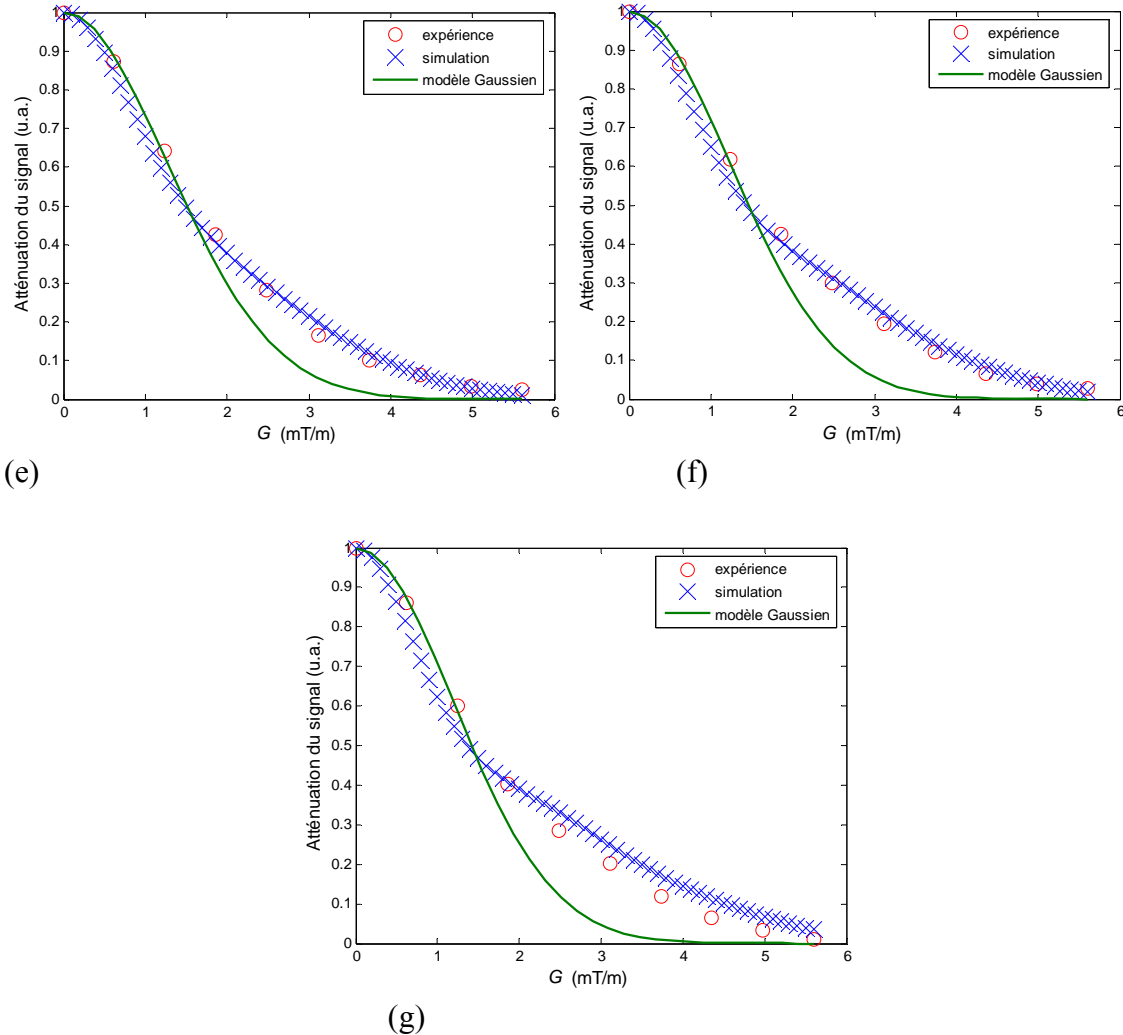


Figure 4-1 Atténuation du signal dans le fantôme #1 en fonction du gradient de diffusion G appliqué le long de l'axe X pour différentes pressions : (a) $P = 732$ hPa, (b) $P = 438$ hPa, (c) $P = 345$ hPa, (d) $P = 292$ hPa, (e) $P = 206$ hPa, (f) $P = 163$ hPa, (g) $P = 130$ hPa. Les données expérimentales (o) sont comparées aux résultats numériques (x) et à un ajustement gaussien (ligne). Les barres d'erreur sont plus petites que la taille des symboles et ne sont pas montrées.

On peut également noter des changements de la forme de la courbe d'atténuation quand la pression devient plus faible : la décroissance initiale pour $G < 2$ mT/m apparaît de plus en plus rapide ; de plus pour G plus élevé la décroissance est de plus en plus progressive et montre de plus en plus une plus forte déviation au comportement gaussien (cf. Figure 4-1 (e, f, g)).

Les résultats numériques sont en bon accord avec les résultats expérimentaux pour la majorité des pressions présentées (cf. Figure 4-1 (a, f)). Seulement aux plus basses pressions (cf. Figure 4-1 (g)) et pour un gradient G plus fort que 2,5 mT/m, les résultats numériques sont systématiquement au-dessus des données expérimentales.

4.3.1.2. Décroissance du signal expérimental pour différentes pressions

La décroissance du signal pour différentes pressions est également montrée sur la Figure 4-2, sur laquelle nous avons reporté une partie des mêmes données expérimentales que sur la Figure précédente. Quatre d'entre elles sont présentées ici sur une seule figure.

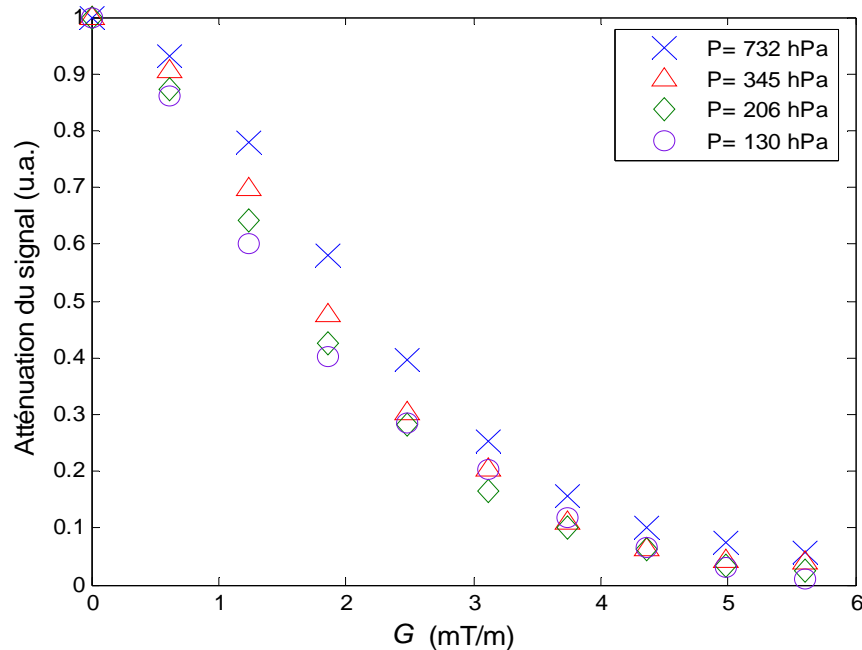


Figure 4-2 Atténuation de signal expérimentale dans le fantôme #1 pour différentes pressions : $P = 732$ hPa, $P = 345$ hPa, $P = 206$ hPa et $P = 130$ hPa. Ces données étaient présentées dans 4.3.1.1. Ici, elles sont montrées sur la même figure.

Dans cette représentation, les données aux différentes pressions semblent différer le plus aux gradients G de faible intensité. La déviation entre la pression la plus forte et la plus faible est de 7% pour une intensité du gradient appliqué de 0,62 mT/m. Cet écart augmente pour atteindre environ 18% pour une amplitude de gradient de 1,24 mT/m, puis conserve la même valeur pour $G = 1,9$ mT/m. Il faut signaler que les points expérimentaux pour les pressions intermédiaires sont toujours entre ceux des deux pressions extrêmes. A des gradients plus forts, l'écart entre tous les points diminue de plus en plus. Pour $G > 3,7$ mT/m, les différences entre les points de toutes les pressions n'excèdent pas 5%.

4.3.1.3. Signal sur les trois directions de gradient à une pression similaire

Nous comparons maintenant toujours dans le fantôme #1 l'atténuation du signal expérimentale sur chacun des trois axes de gradient X, Y et Z à des pressions similaires.

Dans ce but, deux gammes de pressions ont été choisies. Pour chaque mesure, les ajustements Gaussiens sont également présentés pour chacune des trois directions.

4.3.1.3.1. Diffusion de l'hélium-3 aux plus basses pressions (130-140 hPa)

La Figure 4-3 montre l'atténuation du signal normalisée en fonction du gradient de diffusion G appliqué le long de chacune des trois axes X, Y, et Z à des pressions similaires, toujours dans le fantôme #1. Les ajustements Gaussiens sont également montrés. Les points expérimentaux sont presque superposés pour les données acquises avec les gradients X et Y. Puisque l'ajustement Gaussien donne un résultat identique pour les deux axes X et Y, on montre seulement celui pour l'axe X. D'autre part, pour l'axe Z et à une pression légèrement plus élevée, les points expérimentaux sont au-dessus de ceux des deux autres axes de gradient. Mais ces points s'approchent d'une valeur d'atténuation du signal comparable avec les deux autres pour $G > 3,5$ mT/m.

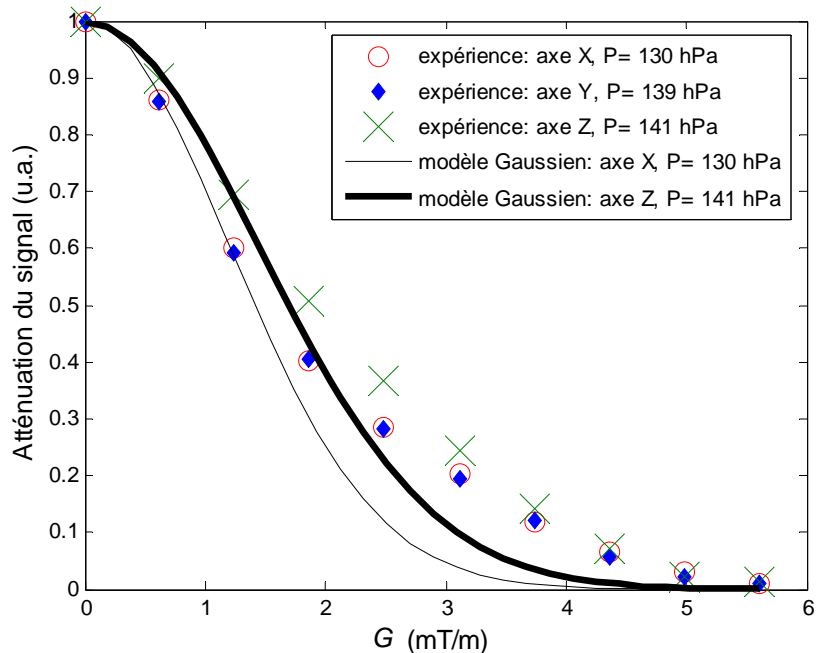


Figure 4-3 Atténuation du signal dans le fantôme #1 pour un gradient de diffusion G appliqué séparément le long des trois axes X, Y, et Z, pour des pressions similaires. Données expérimentales (symboles) et ajustements gaussiens correspondants (lignes).

Comme déjà vu sur la Figure 4-1, l'ajustement Gaussien est en accord avec les expériences seulement pour de faibles gradients $G \leq 1,2$ mT/m. Pour G plus élevé et pour tous les axes, l'ajustement Gaussien est systématiquement au-dessous des données

expérimentales. L'ajustement Gaussien sur l'axe de gradient Z tombe au-dessus de celui des deux autres axes X et Y.

4.3.1.3.2. Diffusion de l'hélium-3 dans le fantôme à des pressions similaires (162-183 hPa)

La Figure 4-4 montre la même comparaison entre les trois directions, pour des pressions légèrement plus élevées, ainsi que les ajustements Gaussiens. L'ajustement Gaussien est identique pour les deux axes X et Y et seul celui pour l'axe X est présenté sur la figure. Pour l'axe de gradient Z et à une pression légèrement plus élevée, les points expérimentaux se trouvent légèrement au-dessus de ceux des deux autres axes de gradient. Les données expérimentales pour les trois axes s'approchent d'une valeur comparable d'atténuation du signal pour $G > 3,11$ mT/m.

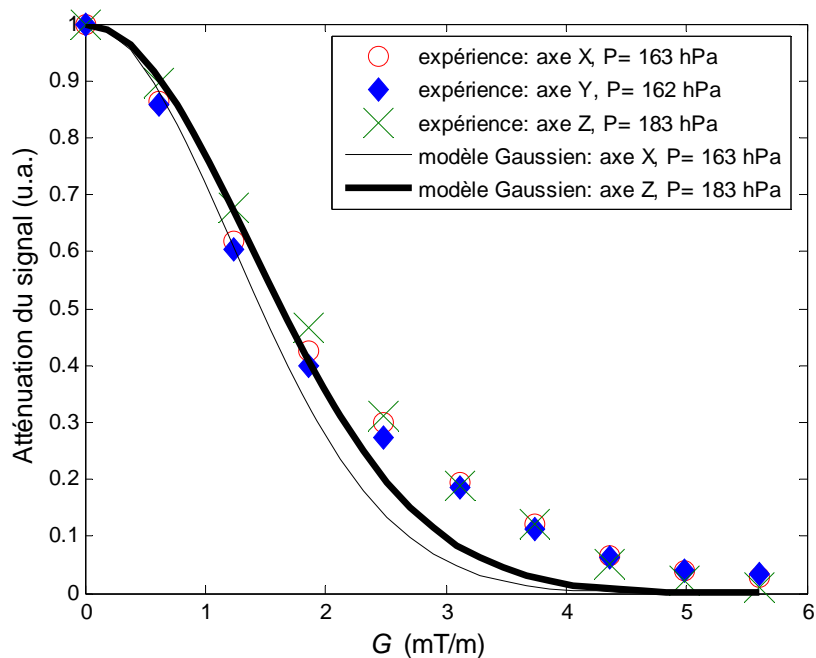


Figure 4-4 Atténuation du signal dans le fantôme #1 en fonction du gradient de diffusion G appliqué sur chacune des trois directions X, Y, et Z. Les pressions présentées sont similaires suivant les trois axes. Données expérimentales (symboles) et ajustements gaussiens correspondants (lignes).

Signalons que l'écart entre les points de la direction Z n'est pas très important par rapport aux deux autres axes. L'ajustement Gaussien des trois axes à G élevé est systématiquement au-dessous des données expérimentales.

4.3.1.4. Décroissance d' ADC/D_0 sur les trois axes de gradient X, Y et Z

La Figure 4-5 montre ADC/D_0 en fonction de la racine carrée du coefficient de diffusion libre D_0 . Toutes les données présentées sur cette Figure sont reportées dans le Tableau 4-1, toujours sur le fantôme #1. Rappelons qu'elles correspondent toutes au même temps d'application du gradient de diffusion. La décroissance de la pression P étant équivalente à l'augmentation du coefficient D_0 , le comportement observé est en accord général avec une diminution linéaire d' ADC/D_0 avec $D_0^{1/2}$, pour la partie de cette courbe correspondant aux plus fortes pressions (faibles D_0), comportement prévu par Mitra *et al.* et de Swiet *et al.* [122- Mitra 1992, 123- de Swiet 1994] et déjà observé dans différents systèmes poreux [124- Hürlimann 1994, 125- Mair 1999].

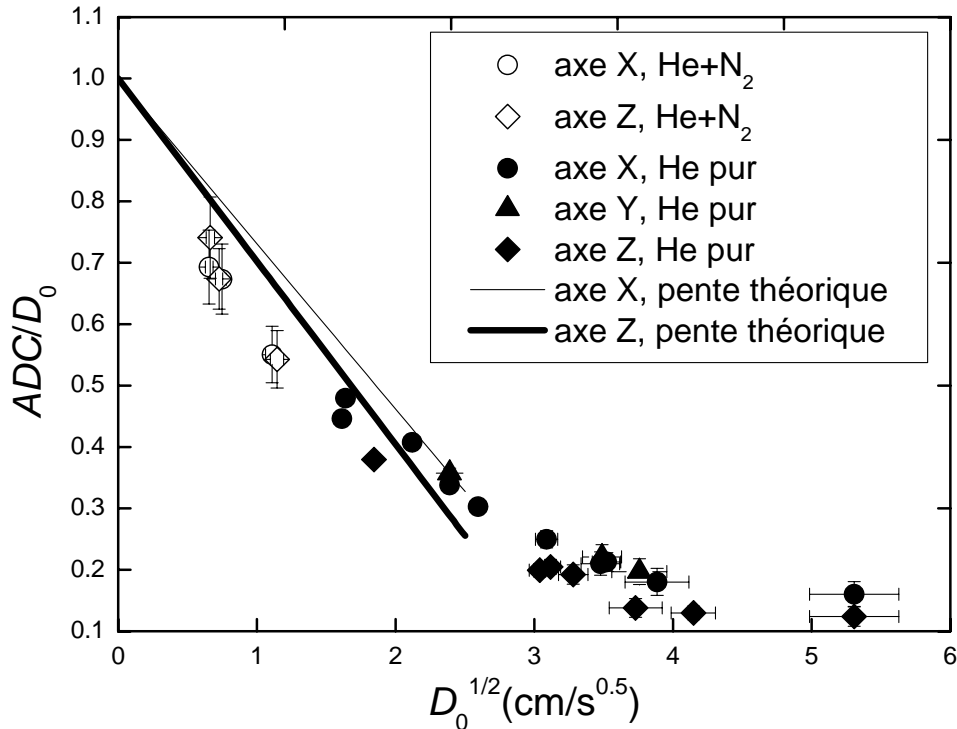


Figure 4-5 ADC/D_0 est tracé en fonction de $D_0^{1/2}$ pour He pur (symboles pleins) et pour He dans N_2 (symboles vides), pour des expériences avec le gradient de diffusion appliqué le long de X, de Y et de Z. Les lignes montrent les pentes théoriques prévues pour les axes X et Z.

La décroissance linéaire d' ADC/D_0 est observable jusqu'à $D_0^{1/2}$ de l'ordre de $2 \text{ cm/s}^{0.5}$. À partir de $D_0^{1/2}$ égal à environ $4 \text{ cm/s}^{0.5}$, la courbe atteint une constante pour les mesures sur les trois axes de gradient X, Y et Z. Aux plus basses pressions, les mesures de diffusion ont été réalisées avec de l'hélium-3 pur.

Nous avons également reporté sur la Figure 4-5 les deux pentes théoriques pour les deux axes X et Z, en excluant celle de l'axe Y pour lequel nous ne disposons pas de données expérimentales avec le mélange hélium dans l'azote.

Le Tableau 4-1 montre les coefficients de diffusion libres D_0 à une pression donnée P et une température T avec les valeurs d'ADC pour les expériences exécutées le long de chaque axe de gradient dans le fantôme #1. L'erreur relativement grande sur D_0 pour les expériences réalisées avec des mélanges hélium-azote est due à la forte incertitude du capteur de pression placé sur la cellule d'accumulation (cf. Figure 3-15), ce qui induit une incertitude de 13% sur la pression partielle d'hélium-3. On remarque qu'ADC et D_0 augmentent généralement quand P diminue.

Tableau 4-1 : valeurs d'ADC et de D_0 pour le fantôme #1 (1^{ère} réalisation).

Composition de gaz	Axe de gradient	T (K)	P (hPa)	D_0 (cm ² /s)	ADC (cm ² /s)
He + N ₂	X	295,8 ± 0,6	2100 ± 52	0,43 ± 0,07	0,2980 ± 0,0006
He + N ₂	X	295,8 ± 0,6	1609 ± 43	0,56 ± 0,09	0,3770 ± 0,0008
He + N ₂	X	296,4 ± 0,6	717 ± 27	1,23 ± 0,2	0,677 ± 0,001
He + N ₂	Z	296,1 ± 0,6	1965 ± 50	0,440 ± 0,075	0,326 ± 0,002
He + N ₂	Z	295,8 ± 0,6	1698 ± 45	0,53 ± 0,074	0,357 ± 0,001
He + N ₂	Z	296,4 ± 0,6	672 ± 26	1,31 ± 0,22	0,711 ± 0,002
He	X	296,5±0,1	762 ± 28	2,60 ± 0,10	1,160 ± 0,003
He	X	295,1±0,5	732 ± 12	2,69 ± 0,05	1,292 ± 0,006
He	X	295,1±0,5	438 ± 12	4,49 ± 0,13	1,83 ± 0,02
He	X	295,1±0,5	345 ± 14	5,71 ± 0,24	1,93 ± 0,01
He	X	295,1±0,5	292 ± 16	6,7 ± 0,4	2,04 ± 0,02
He	X	295,1±0,5	206 ± 21	9,5 ± 0,9	2,38 ± 0,02
He	X	295,1±0,5	163 ± 26	12 ± 1,9	2,54 ± 0,06
He	X	296,5±0,1	160 ± 17	12,4 ± 1,44	2,64 ± 0,06
He	X	295,1±0,5	130 ± 31	15,1 ± 3,57	2,72 ± 0,03
He	X	296,5±0,1	71 ± 15	28 ± 6,8	4,52 ± 0,06
He	Y	295,1±0,5	345 ± 14	5,71 ± 0,24	2,04 ± 0,01
He	Y	295,1±0,5	162 ± 26	12 ± 1,97	2,69 ± 0,04
He	Y	295,1±0,5	139 ± 29	14,1 ± 2,97	2,78 ± 0,02
He	Z	296,5±0,1	583 ± 25	3,40 ± 0,15	1,290 ± 0,006
He	Z	295,1±0,5	213 ± 20	9,3 ± 0,91	1,84 ± 0,02
He	Z	296,5±0,1	204 ± 18	9,7 ± 0,92	1,99 ± 0,05
He	Z	295,1±0,5	183 ± 23	10,76 ± 1,39	2,07 ± 0,08
He	Z	295,1±0,5	141 ± 29	13,92 ± 2,85	1,92 ± 0,02
He	Z	296,5±0,1	115 ± 16	17,2 ± 2,7	2,23 ± 0,03
He	Z	296,5±0,1	71 ± 15	28 ± 6,8	3,49 ± 0,07

4.3.2. Mesure de diffusion d'hélium-3 dans fantôme #1 (2^{ème} réalisation)

Nous avons dupliqué la fabrication du fantôme #1, afin de s'assurer de la reproductibilité de nos résultats. Nous comparons ici les résultats obtenus sur les deux réalisations de ce même fantôme. De plus nous présentons des données complémentaires obtenues à d'autres pressions, ainsi que leur confrontation aux résultats numériques et à

l'ajustement Gaussien. Enfin nous montrons la décroissance d' ADC/D_0 et nous la comparons entre les deux réalisations.

4.3.2.1. Validation des résultats de diffusion sur fantôme #1 (1^{ère} réalisation)

Des pressions similaires ont été sélectionnées pour comparer les deux réalisations, afin d'étudier avec précision si des différences sont visibles. Signalons que pour les deux réalisations, dix valeurs du gradient de diffusion G ont été appliquées (réparties sur une échelle linéaire). L'intensité maximale du gradient appliquée sur la première réalisation du fantôme #1 est de 5,6 mT/m. Par contre, pour les expériences réalisées sur la deuxième réalisation, le gradient de diffusion bipolaire a une amplitude maximale de 5,43 mT/m, légèrement plus faible par rapport à la première. Le gradient de diffusion G est appliqué sur un seul axe X, Y ou Z à la fois.

La Figure 4-6 montre l'atténuation du signal expérimentale normalisée en fonction du gradient de diffusion pour les deux réalisations du fantôme #1, le gradient étant appliqué sur l'axe X.

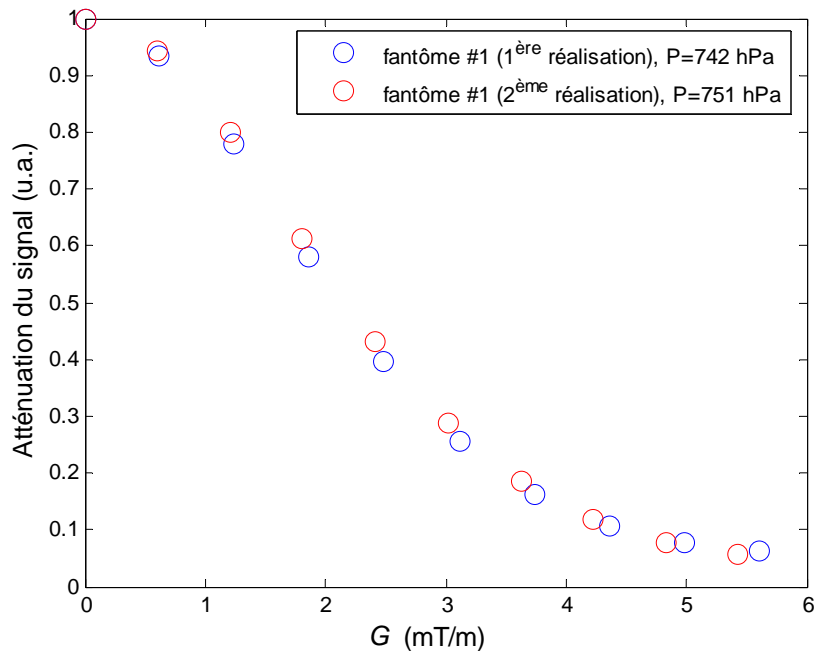


Figure 4-6 Atténuation du signal expérimentale en fonction du gradient de diffusion G appliqué le long de l'axe X. Les résultats sont présentés pour les deux réalisations du fantôme #1 à des pressions similaires. Pour la première réalisation $P = 742$ hPa et pour la deuxième $P = 751$ hPa.

Les points expérimentaux de la deuxième réalisation (cf. Figure 4-6) sont en bon accord avec ceux de la première réalisation. La même forme de décroissance de l'atténuation du signal est observée pour toutes les valeurs de G .

La Figure 4-7 montre la même comparaison, mais pour un gradient appliqué sur l'axe Y, avec des pressions similaires pour les deux réalisations. Les pressions sont ici beaucoup plus faibles que celles des données présentées pour le gradient appliqué sur l'axe X.

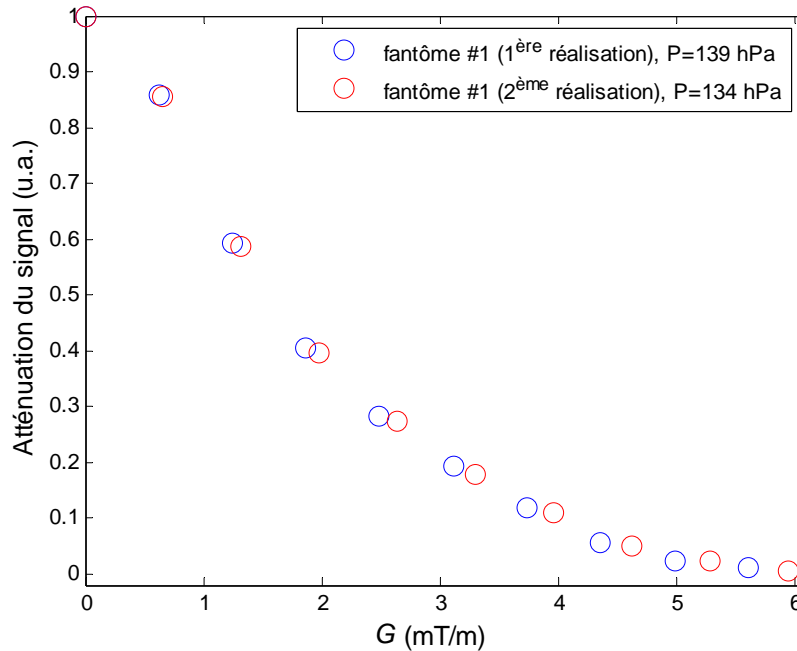


Figure 4-7 Atténuation du signal expérimentale en fonction du gradient de diffusion G appliqué suivant la direction Y pour des pressions P similaires dans les deux réalisations du fantôme #1. Pour la première réalisation $P = 139$ hPa et pour la deuxième $P = 134$ hPa.

Ces résultats sur les deux fantômes montrent ici aussi un bon accord les uns avec les autres même à des pressions assez faibles.

Enfin, la Figure 4-8 montre la même comparaison pour une pression légèrement plus forte et le gradient appliqué sur l'axe Z. Les points expérimentaux sont ici aussi en bon accord pour les deux réalisations du fantôme #1.

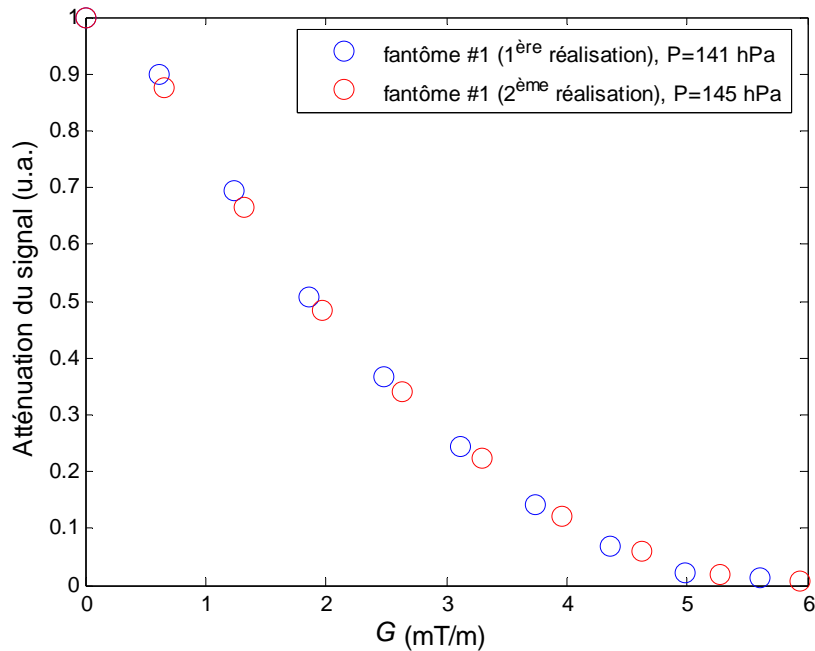


Figure 4-8 Atténuation du signal expérimentale en fonction du gradient de diffusion G appliqué le long de l'axe Z. Les pressions P sont similaires avec $P = 141$ hPa pour la première réalisation du fantôme #1 et $P = 145$ hPa pour la deuxième réalisation.

En conclusion, nous avons obtenu une bonne reproductibilité des résultats avec les deux réalisations du fantôme #1, et ceci sur les trois directions de gradient. Cette comparaison confirme également la fiabilité de l'évaluation de la pression.

4.3.2.2. Pressions complémentaires sur fantôme #1 (2^{ème} réalisation)

Nous présentons ici quelques données complémentaires acquises sur la deuxième réalisation du fantôme #1. Ces résultats avec des pressions assez fortes n'avaient pas été obtenus avec la première réalisation. La Figure 4-9 montre l'atténuation du signal normalisée en fonction du gradient de diffusion bipolaire G appliqué suivant la direction X. Les résultats numériques sont superposés aux résultats expérimentaux pour les deux gammes de pression présentées (cf. Figure 4-9 (a, b)).

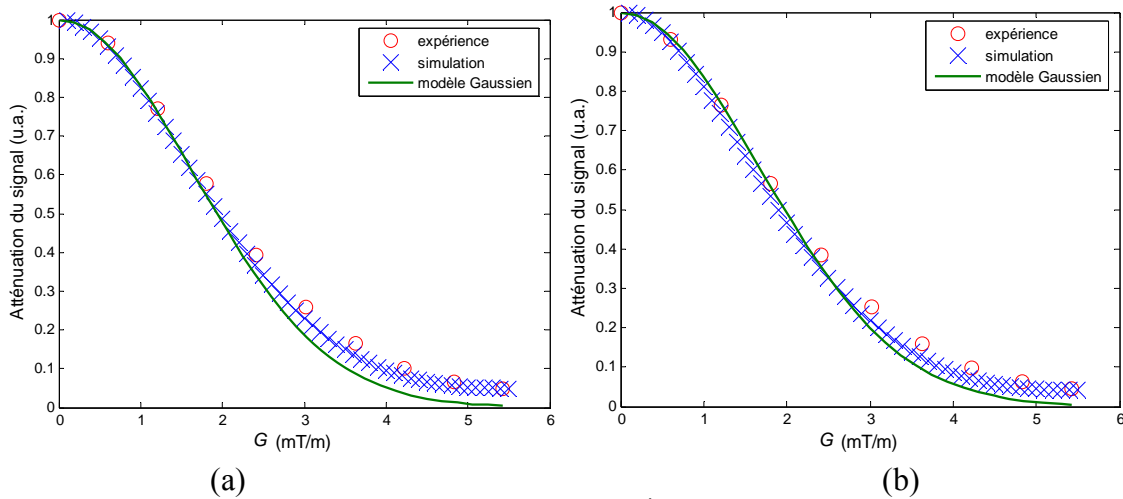


Figure 4-9 Atténuation du signal dans le fantôme #1 (2^{ème} réalisation) en fonction du gradient de diffusion G appliqué suivant l'axe X pour deux différentes pressions : (a) $P = 616$ hPa, (b) $P = 543$ hPa. Les données expérimentales (o) sont comparées aux résultats numériques (x) et à un ajustement gaussien (ligne). Les barres d'erreur étaient plus petites que la taille des symboles et ne sont pas montrées.

L'ajustement Gaussien est également montré et ne reste en accord avec les points expérimentaux (cf. Figure 4-9 (a)) que pour des gradients $G < 1,8$ mT/m aux plus fortes pressions. Pour la pression la plus faible (cf. Figure 4-9 (b)), le modèle Gaussien dévie des expériences pour des gradients $G > 2,41$ mT/m. A des gradients plus forts, l'ajustement Gaussien était systématiquement au-dessous des points expérimentaux dans les deux cas. Les mêmes résultats ont été obtenus à des pressions similaires à celles-ci sur les deux autres axes de gradient Y et Z .

4.3.2.3. Tendence d' ADC/D_0 en fonction de $D_0^{1/2}$: comparaison entre les deux réalisations du fantôme #1

La Figure 4-10 montre ADC/D_0 en fonction de $D_0^{1/2}$ pour les deux réalisations du fantôme #1. Nous avons ici reporté toutes les données trouvées sur les deux fantômes. Les points en noir (symboles pleins et vides) sont ceux déjà présentés sur la Figure 4-5 pour la première réalisation. Les points en rouge présentent tous les résultats obtenus avec la deuxième réalisation, avec seulement de l'hélium-3 pur (cf. Tableau 4-2). Les résultats sont présentés pour les trois axes de gradient X , Y et Z .

On remarque que les points de la deuxième réalisation du fantôme #1 se superposent à ceux de la première réalisation. La même décroissance d' ADC/D_0 est observée pour les deux fantômes pour tous les résultats avec l'hélium pur.

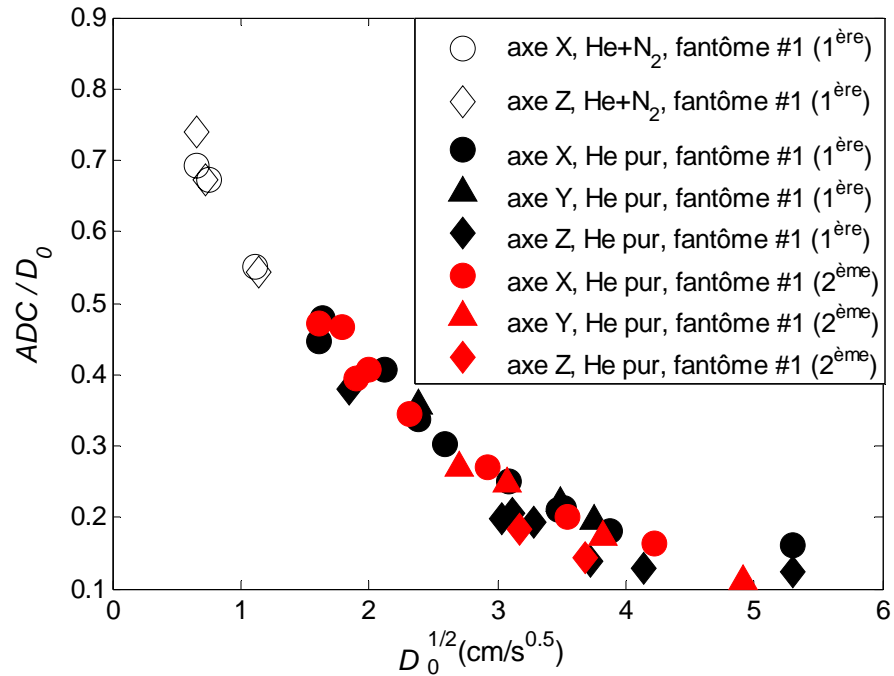


Figure 4-10 ADC/D_0 est montré en fonction de $D_0^{1/2}$ pour les deux réalisations du fantôme #1. Les résultats sont présentés pour He pur (symboles pleins) et pour He dans N_2 (symboles vides), avec le gradient de diffusion appliqué séparément le long de l'axe X, Y ou Z. Les données de la première réalisation étaient déjà présentées sur la Figure 4-5.

Le Tableau 4-2 regroupe les valeurs d' ADC et de D_0 ainsi que d'autres paramètres de la deuxième réalisation avec l'erreur évaluée sur chacun d'entre eux.

Tableau 4-2 : valeurs d'ADC et de D_0 pour le fantôme #1 (2^{ème} réalisation).

Composition de gaz	Axe de gradient	T (K)	P (hPa)	D_0 (cm ² /s)	ADC (cm ² /s)
He	X	294,9 ± 0,5	751 ± 12	2,62 ± 0,05	1,236 ± 0,0028
He	X	294,9 ± 0,5	616 ± 12	3,19 ± 0,071	1,4867 ± 0,0066
He	X	294,9 ± 0,5	544 ± 11,9	3,62 ± 0,09	1,4299 ± 0,0153
He	X	294,9 ± 0,5	491 ± 11,8	4,00 ± 0,108	1,6324 ± 0,0141
He	X	294,9 ± 0,5	367 ± 11,6	5,35 ± 0,185	1,8509 ± 0,0071
He	X	294,9 ± 0,5	230 ± 11,5	8,55 ± 0,452	2,3117 ± 0,0237
He	X	294,9 ± 0,5	156 ± 11,4	12,59 ± 0,955	2,5401 ± 0,0257
He	X	294,9 ± 0,5	110 ± 11,3	17,85 ± 1,889	2,9123 ± 0,0256
He	Y	294,9 ± 0,5	268 ± 11,5	7,34 ± 0,337	1,983 ± 0,0142
He	Y	294,9 ± 0,5	209 ± 11,4	9,42 ± 0,545	2,329 ± 0,0225
He	Y	294,9 ± 0,5	134 ± 11,4	14,62 ± 1,278	2,533 ± 0,0347
He	Y	294,9 ± 0,5	81 ± 11,3	24,18 ± 3,43	2,670 ± 0,0223
He	Z	294,9 ± 0,5	195 ± 11,4	10,07 ± 0,619	1,853 ± 0,0297
He	Z	294,9 ± 0,5	145 ± 11,4	13,56 ± 1,104	1,930 ± 0,0337

4.3.3. Etude de la diffusion d'hélium-3 dans le fantôme #2

La même étude a été répétée sur le fantôme #2 avec des conduits 33% plus larges. Nous décrivons ici les résultats d'atténuation du signal en les comparant avec les simulations numériques et avec le modèle Gaussien. Enfin nous détaillons la décroissance d'ADC/ D_0 avec le coefficient de diffusion libre $D_0^{1/2}$ et nous la comparons aux données du fantôme #1 déjà présentées.

4.3.3.1. Atténuation du signal expérimentale et numérique

La Figure 4-11 représente l'atténuation du signal en fonction du gradient de diffusion bipolaire G appliqué suivant la direction X avec une amplitude maximale de 5,43 mT/m. Les résultats sont montrés pour une forte pression à l'intérieur du fantôme #2 avec un mélange hélium-azote d'une part (cf. Figure 4-11 (a)) et pour une plus faible pression d'hélium-3 pur d'autre part (cf. Figure 4-11 (b)). Les simulations numériques sont ici aussi en bon accord avec les résultats expérimentaux dans les deux cas. L'ajustement Gaussien est également présenté, et il est superposé aux données expérimentales pour des gradients $G < 4,23$ mT/m pour le mélange He+N₂.

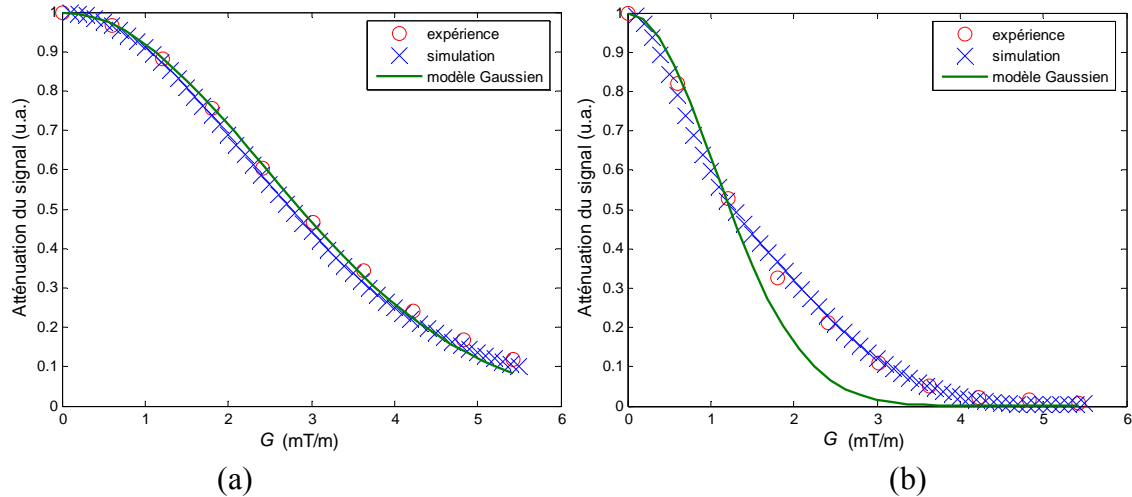


Figure 4-11 Atténuation du signal dans le fantôme #2 en fonction du gradient de diffusion G appliqué le long de l'axe X pour deux pressions : (a) $P = 843$ hPa avec un mélange d'He dans l' N_2 , (b) $P = 103$ hPa avec de l'He pur. Les résultats expérimentaux (o) sont comparés aux simulations (x) et à un ajustement Gaussien (ligne).

Aux basses pressions (cf. Figure 4-11 (b)), comme pour le fantôme #1, la forme de l'atténuation du signal change à partir de $G \sim 1,2$ mT/m où elle devient plus lente. Le modèle Gaussien n'est pas suivi aux plus forts gradients, et il est systématiquement au-dessous de toutes les données expérimentales.

Enfin, il faut mentionner que les résultats numériques sur le fantôme #2 sont en bon accord avec les résultats expérimentaux pour toute la gamme de pressions utilisée.

4.3.3.2. Décroissance d' ADC/D_0 : comparaison entre fantômes #1 et #2

L'allure de la décroissance d' ADC/D_0 avec $D_0^{1/2}$ pour la mesure de diffusion de gaz dans le fantôme #2 est montrée sur la Figure 4-12 (a). Les résultats sont présentés pour le mélange d'hélium dans l'azote et pour l'hélium-3 pur. Les données sont ensuite comparées aux résultats déjà trouvés sur le fantôme #1 (cf. Figure 4-5). Les points expérimentaux pour les deux compositions de gaz dans le fantôme #2 suivent une décroissance similaire, mais se trouvent au-dessus des points expérimentaux du fantôme #1. Cette décroissance devient plus lente également à partir de $D_0^{1/2} = 3$ cm/s^{0,5} et se stabilise à partir de 4,15 cm/s^{0,5}.

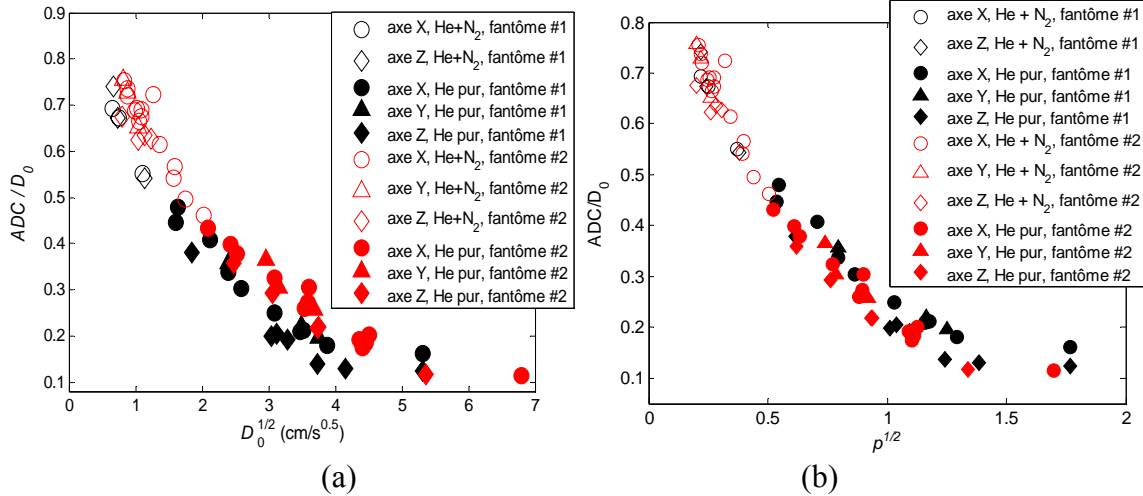


Figure 4-12 Comparaison entre les deux fantômes #1 et #2 de la décroissance d' ADC/D_0 avec (a) $D_0^{1/2}$ et (b) l'unité adimensionnelle $p^{1/2}$. Les résultats sont montrés pour He pur (symboles pleins) et pour He dans N₂ (symboles vides), pour des expériences avec le gradient de diffusion appliqué suivant les directions X, Y et Z.

Les données expérimentales présentées sur la Figure 4-12 (a) sont montrées également en fonction de l'unité adimensionnelle $p^{1/2}$ (cf. Figure 4-12 (b)) en tenant compte de la taille du conduit de chacun des deux fantômes #1 et #2. Cette présentation montre qu'en échelle normalisée par rapport au changement de taille du conduit, les points expérimentaux se superposent entre les fantômes #1 et #2.

Le Tableau 4-3 reporte toutes les valeurs d' ADC et de D_0 pour le fantôme #2 ainsi que l'erreur évaluée sur les différents paramètres et mesures.

Tableau 4-3 valeurs d'ADC et de D_0 pour le fantôme #2.

Composition de gaz	Axe de gradient	T (K)	P (hPa)	D_0 (cm ² /s)	ADC (cm ² /s)
He + N ₂	X	294,6 ± 0,5	1193 ± 12,81	0,691 ± 0,224	0,522 ± 0,0014
He + N ₂	X	294,8 ± 0,5	1057 ± 12,65	0,78 ± 0,359	0,565 ± 9,06 10 ⁻⁴
He + N ₂	X	294,6 ± 0,5	1055 ± 12,63	0,782 ± 0,255	0,576 ± 0,0012
He + N ₂	X	294,8 ± 0,5	843 ± 12,37	0,98 ± 0,452	0,675 ± 0,0023
He + N ₂	X	294,6 ± 0,5	777 ± 12,27	1,063 ± 0,350	0,735 ± 8,09 10 ⁻⁴
He + N ₂	X	294,8 ± 0,5	742 ± 12,24	1,12 ± 0,516	0,742 ± 0,0015
He + N ₂	X	294,8 ± 0,5	693 ± 12,18	1,20 ± 0,554	0,806 ± 0,002
He + N ₂	X	294,8 ± 0,5	689 ± 12,17	1,20 ± 0,557	0,830 ± 0,0041
He + N ₂	X	294,6 ± 0,5	510 ± 11,92	1,620 ± 0,546	1,172 ± 0,0257
He + N ₂	X	294,8 ± 0,5	442 ± 11,85	1,88 ± 0,886	1,153 ± 0,0082
He + N ₂	X	294,8 ± 0,5	332 ± 11,7	2,50 ± 1,202	1,3536 ± 0,006
He + N ₂	X	294,8 ± 0,5	326 ± 11,7	2,54 ± 1,224	1,438 ± 0,008
He + N ₂	X	294,8 ± 0,5	269 ± 11,62	3,08 ± 1,508	1,528 ± 0,0044
He + N ₂	X	294,8 ± 0,5	203 ± 11,54	4,07 ± 2,047	1,8795 ± 0,0088
He + N ₂	Y	294,6 ± 0,5	1269 ± 12,91	0,651 ± 0,211	0,492 ± 8,87 10 ⁻⁴
He + N ₂	Y	294,6 ± 0,5	1071 ± 12,65	0,771 ± 0,251	0,561 ± 0,0014
He + N ₂	Y	294,8 ± 0,5	776 ± 12,28	1,07 ± 0,493	0,696 ± 8,41 10 ⁻⁴
He + N ₂	Z	294,6 ± 0,5	1302 ± 12,96	0,634 ± 0,205	0,428 ± 0,0011
He + N ₂	Z	294,8 ± 0,5	763 ± 12,27	1,09 ± 0,502	0,678 ± 0,0032
He + N ₂	Z	294,8 ± 0,5	649 ± 12,12	1,28 ± 0,593	0,812 ± 0,004
He + N ₂	Z	294,8 ± 0,5	547 ± 11,98	1,52 ± 0,709	0,952 ± 0,0043
He	X	294,6 ± 0,5	450 ± 11,84	4,36 ± 0,128	1,886 ± 0,0157
He	X	294,6 ± 0,5	331 ± 11,68	5,93 ± 0,226	2,336 ± 0,0121
He	X	294,6 ± 0,5	307 ± 11,65	6,38 ± 0,260	2,419 ± 0,0154
He	X	294,6 ± 0,5	205 ± 11,52	9,56 ± 0,564	3,104 ± 0,0281
He	X	294,6 ± 0,5	157 ± 11,46	12,49 ± 0,948	3,246 ± 0,0372
He	X	294,6 ± 0,5	153 ± 11,45	12,86 ± 1,003	3,518 ± 0,0256
He	X	294,6 ± 0,5	151 ± 11,45	12,96 ± 1,017	3,949 ± 0,0387
He	X	294,6 ± 0,5	103 ± 11,39	19,02 ± 2,156	3,648 ± 0,0242
He	X	294,6 ± 0,5	101 ± 11,38	19,45 ± 2,251	3,396 ± 0,0334
He	X	294,6 ± 0,5	99 ± 11,38	19,89 ± 2,353	3,647 ± 0,0193
He	X	294,6 ± 0,5	96 ± 11,38	20,35 ± 2,461	4,101 ± 0,0394
He	X	294,6 ± 0,5	42 ± 11,31	46,17 ± 12,42	5,263 ± 0,0401
He	Y	294,6 ± 0,5	223 ± 11,54	8,79 ± 0,480	3,209 ± 0,0322
He	Y	294,6 ± 0,5	197 ± 11,51	9,94 ± 0,608	3,030 ± 0,0298
He	Y	294,6 ± 0,5	145 ± 11,44	13,56 ± 1,112	3,499 ± 0,0285
He	Z	294,6 ± 0,5	320 ± 11,67	6,14 ± 0,242	2,199 ± 0,0176
He	Z	294,6 ± 0,5	210 ± 11,53	9,33 ± 0,538	2,729 ± 0,0143
He	Z	294,6 ± 0,5	141 ± 11,44	13,88 ± 1,164	3,028 ± 0,0256
He	Z	294,6 ± 0,5	139 ± 11,43	14,11 ± 1,201	3,086 ± 0,0284
He	Z	294,6 ± 0,5	68,31 ± 11,34	28,72 ± 4,850	3,364 ± 0,0311

4.3.4. Mesure de diffusion dans le fantôme #3

Comme pour les autres fantômes détaillés ci-dessus, nous avons réalisé des mesures de diffusion du gaz dans le fantôme #3, représentant l'acinus pulmonaire avec de l'emphysème (une partie des parois entre alvéoles a été supprimée). La comparaison entre les données expérimentales et numériques est détaillée pour les compositions hélium pur et hélium dans l'azote ainsi qu'avec le modèle Gaussien. La décroissance d' ADC/D_0 pour le fantôme #3 est aussi représentée et comparée avec celle du fantôme #1.

4.3.4.1. Atténuation du signal expérimentale et numérique

La Figure 4-13 montre l'atténuation du signal normalisée en fonction du gradient de diffusion G dans le fantôme #3. L'intensité maximale du gradient de diffusion G est de 5,43 mT/m. Pour le mélange He+N₂, les résultats numériques sont superposés aux résultats expérimentaux (cf. Figure 4-13 (a)). Par contre, l'ajustement Gaussien n'est en bon accord avec les points expérimentaux que pour les gradients $G < 3,62$ mT/m.

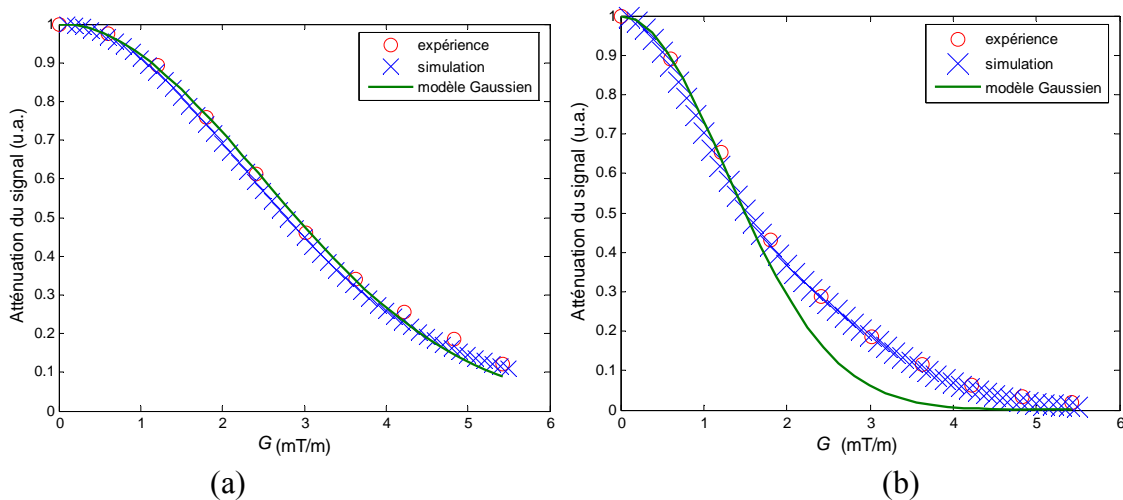


Figure 4-13 Atténuation du signal dans le fantôme #3 en fonction du gradient de diffusion G appliqué le long de la direction X pour deux pressions : (a) $P = 798$ hPa avec un mélange He+N₂, (b) $P = 256$ hPa avec de l'He pur. Les données expérimentales (o) sont comparées aux données numériques (x) et à un ajustement gaussien (ligne).

A des pressions plus faibles (cf. Figure 4-13 (b)), la forme de la courbe d'atténuation change et devient plus lente aux intensités du gradient les plus fortes. Les simulations restent en meilleur accord avec les données expérimentales, tandis que le modèle Gaussien suit ces dernières seulement à faible gradient. Pour les deux pressions

(cf. Figure 4-13) présentées, l'ajustement Gaussien est systématiquement au-dessous des autres courbes avec un écart plus important pour les plus faibles pressions.

4.3.4.2. Décroissance d' ADC/D_0 sur le fantôme #3

La Figure 4-14 montre ADC/D_0 en fonction de la racine carrée du coefficient de diffusion libre D_0 . Les résultats sont présentés pour les deux compositions hélium pur et hélium dans l'azote et pour deux axes de gradient X et Y. La Figure permet une comparaison entre toutes les données du fantôme #1 (cf. Tableau 4-1) et du fantôme #3 (cf. Tableau 4-4). Les points expérimentaux du fantôme #3 sont légèrement au dessus de ceux du fantôme #1 pour les deux compositions. Le même comportement d' ADC/D_0 est observé pour les deux fantômes.

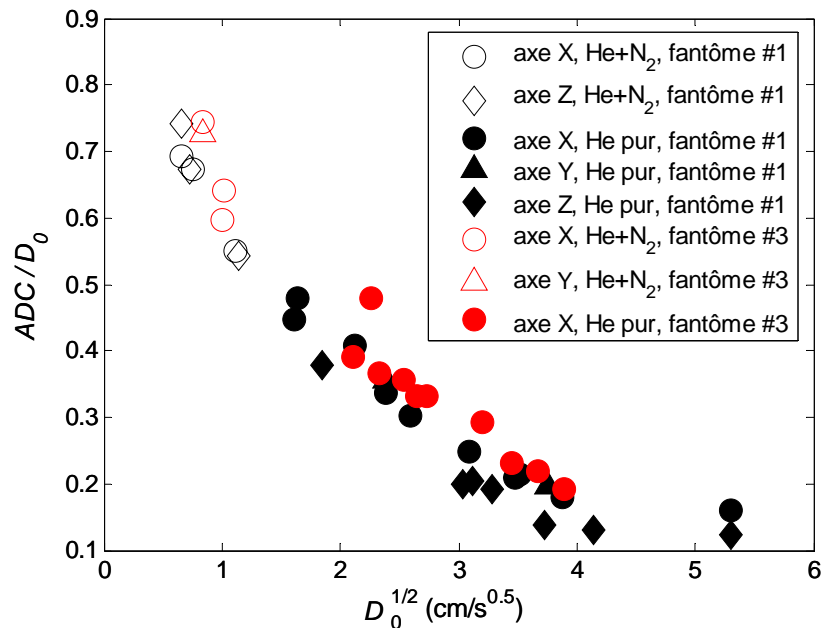


Figure 4-14 ADC/D_0 est présenté en fonction de $D_0^{1/2}$ pour une comparaison entre les données des deux fantômes #1 et #3. Les résultats sont montrés pour He pur (symboles pleins) et pour He dans N_2 (symboles vides), avec le gradient de diffusion appliqué séparément sur les trois directions X, Y et Z.

Les valeurs d' ADC et de D_0 ainsi que d'autres paramètres se trouvent dans le Tableau 4-4 avec les erreurs évaluées.

Tableau 4-4 valeurs d'ADC et de D_0 pour le fantôme #3.

Composition de gaz	Axe de gradient	T (K)	P (hPa)	D_0 (cm ² /s)	ADC (cm ² /s)
He + N ₂	X	294,8 ± 0,5	1157 ± 12,77	0,7090 ± 0,324	0,527 ± 0,0017
He + N ₂	X	294,8 ± 0,5	820 ± 12,33	1,000 ± 0,461	0,5987 ± 0,0013
He + N ₂	X	294,8 ± 0,5	798 ± 12,3	1,029 ± 0,474	0,66 ± 0,0019
He + N ₂	Y	294,8 ± 0,5	1192 ± 12,82	0,688 ± 0,314	0,4997 ± 0,0012
He	X	294,8 ± 0,5	445 ± 11,85	4,43 ± 0,030	1,731 ± 0,005
He	X	294,8 ± 0,5	385 ± 11,77	5,13 ± 0,034	2,462 ± 0,007
He	X	294,8 ± 0,5	363 ± 11,75	5,44 ± 0,035	1,989 ± 0,006
He	X	294,8 ± 0,5	308 ± 11,67	6,41 ± 0,041	2,289 ± 0,0123
He	X	294,8 ± 0,5	281 ± 11,64	7,02 ± 0,044	2,326 ± 0,0225
He	X	294,8 ± 0,5	265 ± 11,62	7,44 ± 0,047	2,473 ± 0,0196
He	X	294,8 ± 0,5	193 ± 11,52	10,24 ± 0,063	2,998 ± 0,0258
He	X	294,8 ± 0,5	166 ± 11,49	11,87 ± 0,072	2,7489 ± 0,0214
He	X	294,8 ± 0,5	146 ± 11,46	13,51 ± 0,081	2,951 ± 0,0267
He	X	294,8 ± 0,5	130 ± 11,44	15,14 ± 0,091	2,924 ± 0,0237

4.3.5. Forte et faible pressions dans les trois fantômes

Le but de ce paragraphe est de montrer l'atténuation du signal expérimentale normalisée en fonction du gradient de diffusion appliqué le long de l'axe X pour les trois fantômes à des pressions similaires (cf. Figure 4-15). Une première série de données a été acquise avec un mélange d'hélium dans l'azote pour des pressions entre 1125 hPa et 1193 hPa, et une autre série avec de l'hélium pur pour des pressions entre 157 hPa et 166 hPa.

Aux pressions les plus élevées, les données expérimentales se superposent pour les fantômes #2 et #3, d'environ 4% au-dessous de celles du fantôme #1. Aux pressions les plus basses, le fantôme #2 présente l'atténuation de signal la plus significative, et le fantôme #1 la plus faible.

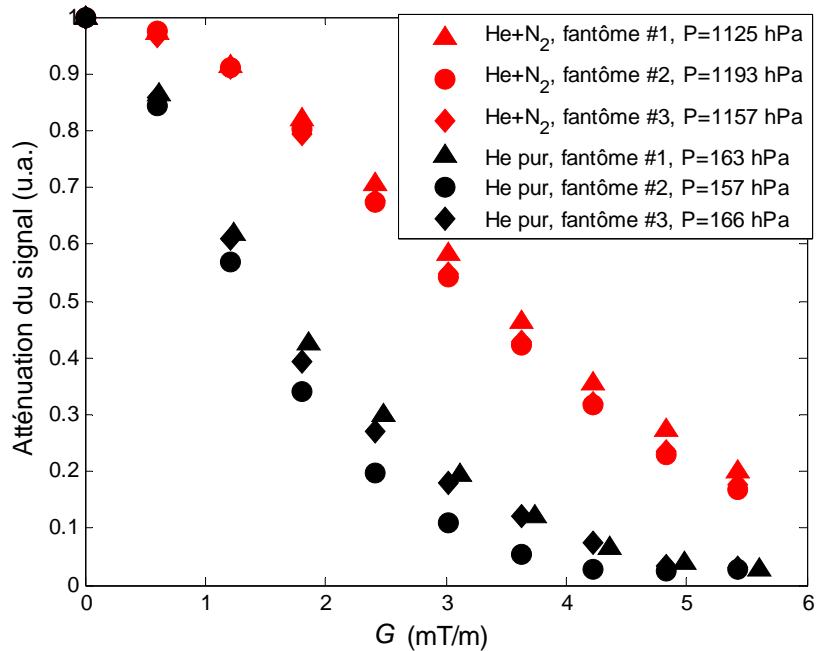


Figure 4-15 Atténuation du signal dans les trois fantômes en fonction du gradient de diffusion G appliqué sur l'axe X pour des pressions similaires. Deux séries de données sont montrées, une est acquise pour l'hélium dans l'azote à $P = 1158 \pm 34$ hPa et l'autre pour l'hélium pur à $P = 162 \pm 26$ hPa.

Il faut signaler que le gradient appliqué sur le fantôme #1 pour les basses pressions avait une amplitude de 5,6 mT/m. Par contre pour toutes les autres pressions présentées, le gradient était de 5,43 mT/m.

4.3.6. Angle de basculement apparent dans les trois fantômes

La deuxième partie de la séquence utilisée permet d'évaluer l'angle de basculement apparent α_{app} , qui inclut les effets de pertes par excitation RF et par relaxation longitudinale (T_1) comme présenté au §3.4.1. La méthode d'évaluation de α_{app} a aussi été présentée au §3.5.2.2. Nous avons constaté expérimentalement que cet angle dépendait faiblement, mais très systématiquement de la pression de chaque expérience (notons que toutes les expériences ont été réalisées avec le même temps de répétition $TR = 282$ ms), ainsi que du fantôme utilisé. La Figure 4-16 montre le cosinus de α_{app} pour toutes les expériences réalisées sur les fantômes #1, #2 et #3 en fonction du coefficient de diffusion libre D_0 . Les résultats sont présentés ici pour les deux compositions hélium pur et hélium dans N_2 . Dans la représentation semi-logarithmique retenue, les données pour tous les fantômes montrent une dépendance linéaire, et tendent toutes aux faibles valeurs

de D_0 vers la même valeur 0,9659. L'angle de basculement α_{app} correspondant est de 15° . Nous avons retrouvé cette valeur pour la cellule scellée 16 hPa à plusieurs reprises avec la même puissance RF émise.

En théorie, on attend pour un régime de diffusion rapide, que l'angle apparent α_{app} soit relié à l'angle de basculement réel $\alpha_{réel}$, au temps de répétition TR de la séquence et au temps de relaxation longitudinale T_1 par :

$$\cos(\alpha_{app}) = \cos(\alpha_{réel}) \times e^{-\frac{TR}{T_1}} \quad <4-14>$$

On peut comprendre qualitativement que les données pour chaque fantôme convergent à faible D_0 vers cette valeur avec les deux considérations suivantes : 1) pour la cellule scellée, T_1 est beaucoup plus long que pour nos fantômes ; 2) le temps de relaxation T_1 dans les fantômes est rallongé lorsque la diffusion est de plus en plus lente, du fait que le gaz subit alors de moins en moins de collisions avec les parois du fantôme. Ceci suppose implicitement que la source de relaxation prédominante est constituée par des centres paramagnétiques sur les surfaces internes des fantômes. La valeur de 15° représente ainsi l'angle de basculement réel appliqué. Comme les fantômes utilisés apportent une charge négligeable à l'antenne d'émission, cela explique la stabilité de la valeur limite observée. Par contre nous n'avons pas trouvé de modélisation simple pour interpréter la dépendance logarithmique observée sur la Figure 4-16. On s'attendrait, même aux pressions les plus élevées, à être dans un régime de diffusion rapide pour toutes nos mesures ($TR = 282$ ms, pour $D_0 > 0,4$ cm²/s, $p \geq 1,3$ avec $L = 0,3$ cm). On attendrait alors que T_1 soit inversement proportionnel à D_0 , et selon l'équation <4-14>, une loi exponentielle au lieu d'une loi logarithmique.

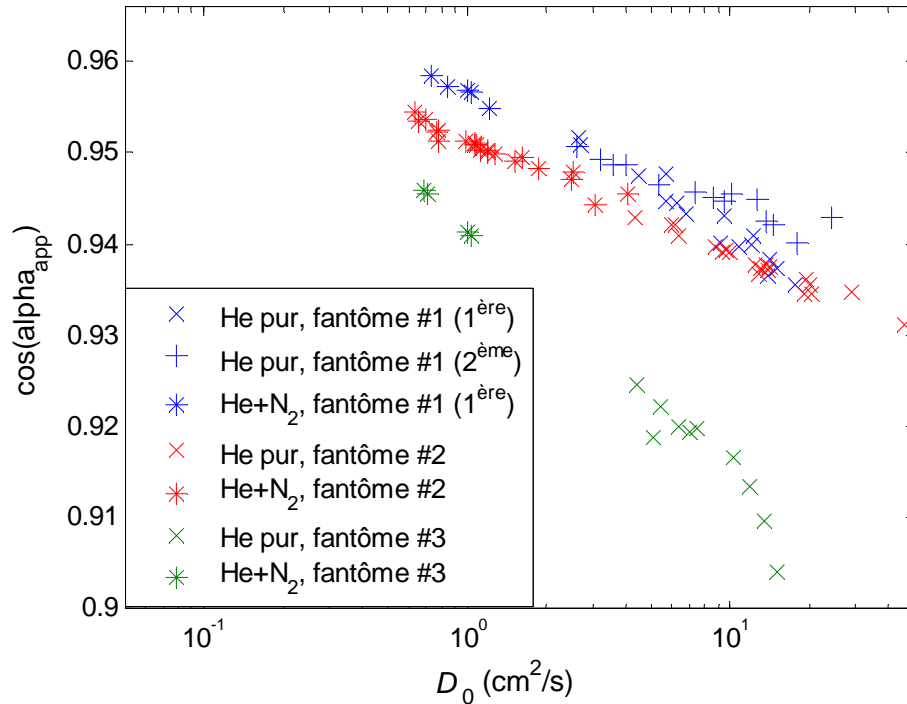


Figure 4-16 $\cos(\alpha_{app})$ est montré en fonction du coefficient de diffusion libre D_0 pour toutes les pressions réalisées dans les trois fantômes. Les données sont présentées pour les compositions He pur et He dans N₂.

D'un autre côté, la qualité des données sur la Figure 4-16 confirme qu'il y a une bonne précision sur la détermination de la pression dans les fantômes, ainsi que de l'angle de basculement apparent.

Les légères différences observées sur l'atténuation du signal RMN par diffusion entre les résultats expérimentaux et numériques surtout pour les pressions les plus faibles approchant le cas des poumons humains, doivent alors être expliquées par des paramètres qui n'étaient pas pris en compte lors des calculs numériques, tels que l'imprécision de réalisation des fantômes.

4.4. Discussion

Notre étude expérimentale avec un modèle d'acinus pulmonaire a été entreprise afin de mieux comprendre l'atténuation du signal RMN par diffusion dans les poumons humains. Avec notre modèle d'acinus pulmonaire, il était possible d'obtenir des résultats expérimentaux précis, à confronter aux résultats de la simulation numérique. Les mesures expérimentales ont alors confirmé sa validité. De plus, la pression dans les fantômes a pu être changée dans une gamme étendue, et par suite des systèmes avec différentes échelles

de longueur de diffusion effectives ont été observés. En effet, la diminution de la pression est équivalente à une augmentation de D_0 , donc du libre parcours moyen des atomes d'hélium-3 dans le fantôme. En conséquence, la restriction à la diffusion du gaz change avec la pression : le paramètre caractéristique p (Chapitre 1) varie ainsi dans la gamme $p = 0,047-3,11$. L'intensité du gradient et de son temps d'application correspondent de même à q dans la gamme 0-61,2. Ici p et q (Chapitre 1) ont été calculés en prenant pour L la taille interne de conduit du fantôme #1 (Chapitre 3). Notons qu'il y a en fait deux échelles de longueur dans les fantômes L et L_{tot} , qui diffèrent par environ un ordre de grandeur. Les changements de forme de l'atténuation de signal avec l'intensité de gradient pour différentes pressions et compositions de gaz peuvent alors être liés à la transition entre les régimes de diffusion lente ($p < 0,1$) et de diffusion intermédiaire ($p > 1$). Aux fortes pressions (ou faible D_0), la restriction est principalement due à la cellule de base de nos fantômes (plus ou moins deux plaques de 0,3 cm dans deux directions spatiales). Aux plus basses pressions (ou D_0 plus élevé), cependant, on s'attend à ce que la géométrie de branchement des fantômes joue un rôle à de plus grandes échelles de longueur. Pour les études *in vivo* d'IRM du poumon avec l'hélium-3, les valeurs typiques correspondent à celles du régime intermédiaire.

L'étude détaillée de l'influence des détails géométriques internes et de la topologie sur l'atténuation de signal a été déjà réalisée [120- Grebenkov 2007] dans un fantôme de Kitaoka à son échelle originale, plus près du poumon humain. Dans cette étude numérique, les premiers stades de l'emphysème ont été simulés en supprimant quelques parois prises au hasard entre alvéoles, de la même façon que pour notre fantôme #3. Cette opération introduit des boucles dans la structure branchée. Les résultats numériques ont été comparés entre plusieurs structures de rapport surface sur volume équivalents, mais dont des détails de géométrie interne (en particulier la présence d'un septum d'épaisseur variable) étaient aussi modifiés, le changement d'épaisseur de septum étant aussi considéré comme un modèle des stades précoces de l'emphysème. Tous ces modèles numériques conservaient la même taille élémentaire pour la cellule de base (0,5 mm). Les résultats numériques ont ainsi démontré en particulier que la création de boucles dans la structure branchée provoque une diffusion plus rapide et une atténuation de signal plus importante que la diminution des membranes de septum, à changements équivalents du rapport surface sur volume. De plus des différences entre atténuations calculées pour des structures présentant des différences de topologie des conduits au même rapport surface sur volume ont pu être distinguées, mais seulement aux temps de diffusion assez longs.

Du fait du rapport signal sur bruit disponible sur les FIDs collectées, en général supérieur à 100, le protocole employé pour analyser les données permet d'obtenir une excellente

incertitude sur l'atténuation de signal, typiquement entre 0,1 et 0,17%. Cette amélioration peut être principalement attribuée au grand nombre de points mesurés sur chaque FID, ce qui diminue l'incertitude sur l'amplitude initiale du signal. Nous avons ainsi la possibilité de faire une comparaison précise aux simulations numériques.

Les mesures d'atténuation du signal due à la diffusion dans les fantômes d'acinus, une fois présentées en fonction de l'intensité de gradient G , montrent une déviation au comportement Gaussien, avec une atténuation systématiquement au-dessus de la limite de l'ajustement Gaussien à G élevé. Néanmoins le comportement Gaussien à petit G nous a permis de calculer l' ADC pour différentes pressions et le long des trois directions spatiales. La diffusivité ADC/D_0 suit une décroissance linéaire avec $D_0^{1/2}$ (cf. Figure 4-5). On attendrait une pente différente le long de chaque direction spatiale. En effet les surfaces pour la diffusion restreinte sont quelque peu différentes le long de chaque direction : les valeurs prévues calculées par exemple pour le fantôme #1 sont $S_x/V = 4,32 \text{ cm}^{-1}$, $S_y/V = 4,25 \text{ cm}^{-1}$, $S_z/V = 4,78 \text{ cm}^{-1}$.

Cependant il y a une incertitude de 16% sur D_0 pour les expériences avec des mélanges d'hélium-azote due à la sensibilité insuffisante du capteur de pression utilisé pour la mesure de pression d'accumulation (Chapitre 3, §3.3.2.6). Elle ne nous a pas permis de confirmer cette anisotropie suivant les trois directions. Pour $D_0^{1/2} > 4 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1/2}$, ADC/D_0 approche d'une constante. Ceci correspond en effet à des pressions assez basses pour lesquelles la longueur $\sqrt{D_0\Delta}$ devient plus grande que la taille interne du conduit dans le fantôme. On peut faire les mêmes observations sur la diminution linéaire d' ADC/D_0 avec $D_0^{1/2}$ (cf. Figure 4-10, Figure 4-12, Figure 4-14), avec une légère augmentation des valeurs pour le fantôme #2. Cette dernière observation peut être attribuée aux tailles des conduits du fantôme #2 qui étaient plus grandes que celles du fantôme #1 d'un facteur 33%.

En revanche, les simulations numériques sont en assez bon accord avec les mesures expérimentales sur toute la gamme de gradient et pour toutes les pressions. La déviation au comportement Gaussien se produit au-dessus d'une valeur de gradient (ou de la valeur de q) dépendant de la pression, et le changement de la pression P à l'intérieur du fantôme change la forme de l'atténuation de signal avec G . En effet la déviation au comportement Gaussien à grand G , qui est déjà visible aux valeurs les plus élevées de P , est fortement augmentée et apparaît à de plus faibles valeurs de G quand P diminue (cf. Figure 4-1). Ce changement de forme trouvé dans les expériences est aussi observé sur les simulations numériques.

Nous avons tenté de voir si on pouvait relever un comportement de l'atténuation relativement universel en fonction des variables adimensionnelles p et q . La Figure 4-17 montre les mêmes données que les Figures 4-1 et 4-2 de ce même chapitre, cette fois-ci reportées en fonction de la variable adimensionnelle $va=p*q^2$. Dans cette représentation, si les données aux différentes pressions correspondaient à une même restriction à la diffusion, toutes les courbes seraient superposées. Ce n'est bien sûr pas le cas, et les données pour lesquelles la diffusion est la moins restreinte (pression la plus élevée) correspondent à l'atténuation la plus importante à même valeur de $p*q^2$. Par contre, on remarque que le point pour lequel l'ajustement Gaussien commence à être incompatible avec les données expérimentales apparaît toujours dans une gamme du paramètre va compris entre 50 et 100. Ceci suggérerait que la valeur q_{lim} de q (ou du gradient) pour lequel cette déviation est significative, s'exprime comme :

$$q_{lim} = \frac{cte}{\sqrt{p}}, \text{ avec } cte \text{ de l'ordre de } 50 \text{ à } 100.$$

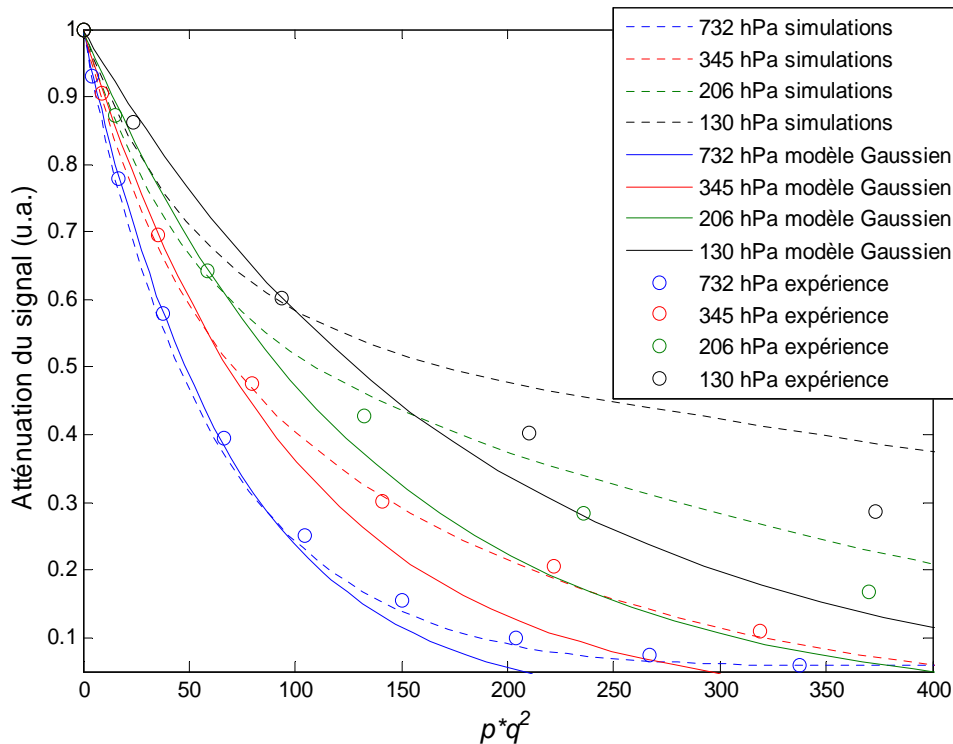


Figure 4-17 Atténuation du signal pour plusieurs pressions dans le fantôme #1 (mêmes données que sur les Figures 4-1 et 4-2), en fonction du paramètre $p*q^2$.

Le même principe est appliqué sur les deux autres fantômes (#2 et #3), où on a reporté les données expérimentales de la Figure 4-15 avec les deux compositions He pur

et He dans l'azote sur la Figure 4-18 en fonction de la variable adimensionnelle $va=p*q^2$ en représentant en plus les ajustements gaussiens. L'échelle des ordonnées est présentée en semi-log. Pour les plus fortes pressions, on remarque que l'ajustement gaussien suit à peu près les points expérimentaux jusqu'aux les gradients les plus forts. Par contre, aux pressions les plus faibles et pour les trois fantômes, l'ajustement Gaussien commence à être incompatible avec les données expérimentales dans la gamme du paramètre va compris entre 50 et 100 ($p*q^2 \sim 80$).

La valeur q_{lim} de q pour lequel cette déviation est significative peut donc s'exprimer toujours comme :

$$q_{lim} = \frac{cte}{\sqrt{p}}, \text{ avec } cte \text{ de l'ordre de } 50 \text{ à } 100.$$

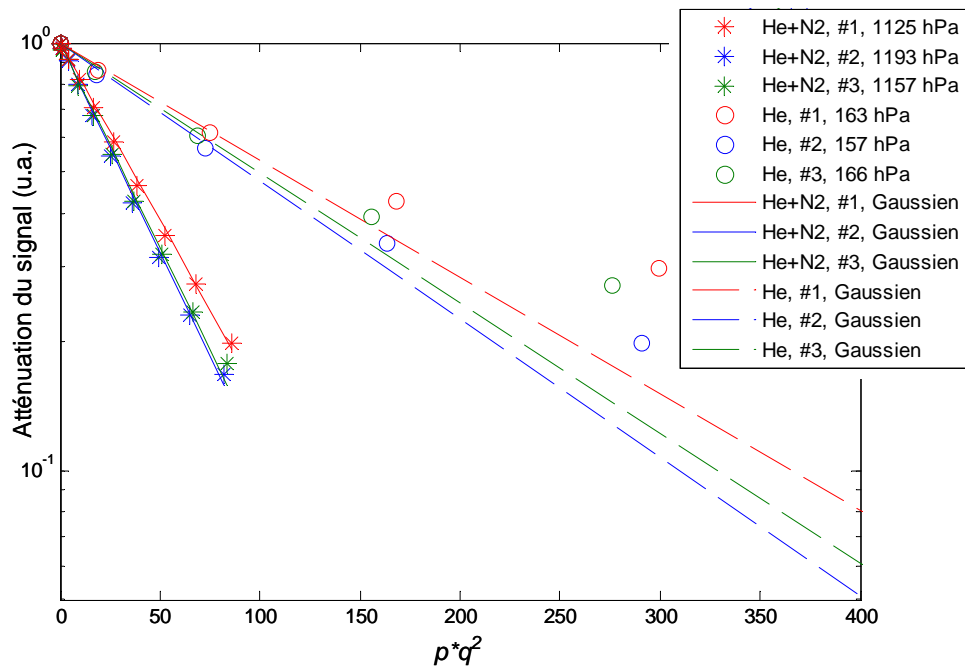


Figure 4-18 Atténuation du signal pour plusieurs pressions dans les fantômes #1 #2 et #3 (mêmes données que sur la Figure 4-15), en fonction du paramètre $p*q^2$.

Un certain désaccord entre simulations et expériences subsiste pour les données correspondant aux plus basses pressions (cf. Figure 4-1 (g)). À première vue, une source potentielle pour cette déviation pourrait être la relaxation de surface qui n'a pas été considérée initialement dans les simulations numériques. Mais puisque la diffusion de gaz est rapide, le protocole de normalisation utilisé pour les données expérimentales devrait éliminer les effets de relaxation. La susceptibilité induite causerait également des effets semblables, mais là encore elle devrait être éliminée par la normalisation des

données. Une autre explication possible pourrait être des imperfections géométriques de réalisation des fantômes par rapport à l'architecture souhaitée. La taille de pixel des données de CT scan est suffisante pour vérifier que pour les trois fantômes la géométrie de branchement a été correctement réalisée, et que leurs dimensions sont dans le bon rapport, mais pas pour évaluer des détails tels que la rugosité de surface ou d'autres défauts mineurs.

En comparant les données acquises aux pressions similaires dans les trois fantômes (cf. Figure 4-15), les fantômes #2 et #3 donnent une atténuation du signal expérimentale comparable dans le régime de diffusion lente (mélange d'hélium-azote aux pressions plus élevées, $p = 0,09$), comme prévu, puisqu'ils ont été construits avec un S/V identique. En effet dans ce régime, l'atténuation du signal montre la plupart du temps un comportement Gaussien, avec une valeur d' ADC linéairement liée à S/V . En revanche, dans le régime intermédiaire, l'augmentation de la taille interne du conduit de 33% a eu un effet plus fort sur l'atténuation du signal que la suppression de 17% des murs internes. Cette observation est complémentaire aux résultats précédents des simulations [120-Grebenkov 2007] qui ont prouvé que la destruction des membranes de septum a eu un impact beaucoup plus faible sur la diffusion restreinte et sur l'atténuation de signal conséquente, qu'une destruction partielle de la structure branchée de l'acinus.

Enfin, l'angle de basculement α_{app} croît, avec $\cos(\alpha_{app})$ décroissant comme le logarithme de D_0 (cf. Figure 4-16), comportement pour lequel nous n'avons pas d'explication très claire. Par contre à faible D_0 , pour les trois fantômes, les courbes tendent toutes vers $\alpha_{réel}$ trouvé avec la cellule scellée 16 hPa.

4.5. Conclusion

La diffusion restreinte de l'hélium-3 hyperpolarisé a été étudiée expérimentalement et numériquement dans des modèles d'acinus pulmonaire, en changeant la pression sur une gamme étendue, et par suite explorant systématiquement la transition entre les régimes de la diffusion lente et intermédiaire : le paramètre p a été changé dans la gamme 0,047-3,11.

Dans le régime de diffusion lente ($p < 1$, correspondant aux pressions les plus élevées), le modèle Gaussien est en accord raisonnable avec l'atténuation de signal observée expérimentalement pour une intensité de gradient faible, mais il y a une déviation systématique à plus grande intensité de gradient. Comme dans des études

similaires avec des milieux poreux, nous avons observé que la restriction à la diffusion correspond à une diminution linéaire d' ADC/D_0 avec $D_0^{1/2}$.

Dans des conditions de diffusion intermédiaire ($p > 1$, correspondant aux plus basses pressions), les données expérimentales ne peuvent être décrites par le modèle Gaussien que pour de petites intensités de gradient. De plus l' ADC correspondant semble atteindre une valeur constante. La déviation entre ajustement Gaussien et données étudiées (de l'ordre de 20%) est beaucoup plus importante que l'incertitude expérimentale.

Les données numériques sont généralement en bon accord avec nos mesures sur la gamme entière de pression, dans l'incertitude expérimentale (meilleure que 0,2%). Mais il subsiste une déviation aux plus basses pressions, pour lesquelles les résultats numériques sont systématiquement au-dessus des données expérimentales aux plus forts gradients par 1 à 2%. Nous proposons d'attribuer ce désaccord subsistant aux imperfections géométriques des fantômes. Rappelons que nous avons vérifié la reproductibilité de nos mesures en dupliquant la réalisation du fantôme #1, et que nous avons trouvé une très bonne reproductibilité des mesures.

D'autres conclusions plus générales peuvent être tirées de notre étude, en vue d'une meilleure compréhension des données d'IRM de diffusion du poumon avec des gaz hyperpolarisés. Avec l'hélium-3 dans le poumon, p est typiquement dans la gamme 1-10 pour des temps de diffusion de 1 à 10 ms. Dans ce régime intermédiaire de diffusion, il ne devrait pas y avoir de lien direct entre la valeur d' ADC et le rapport surface sur volume du poumon. Il importe d'examiner les données provenant de différentes sources, pour lesquelles différentes valeurs de b et de temps d'application du gradient ont été employées, avec le plus grand soin, en raison de l'insuffisance du modèle Gaussien dans le régime intermédiaire de diffusion. En effet nos données confirment que le calcul d'un ADC avec seulement deux valeurs de b peut induire des résultats aberrants. Nous avons par exemple observé que pour des structures de même S/V (fantômes #2 et #3), dans un régime de diffusion intermédiaire relativement similaire à des conditions de mesure *in vivo* (cf. Figure 4-15, $p = 1,3$), on observe une importante différence d'atténuation du signal dans une gamme de valeur de G (ou de facteur b) lui aussi similaire aux expériences *in vivo*. Suivant la même démarche que celle employée pour les protocoles *in vivo*, le calcul d'un ADC à partir de deux valeurs d'atténuation peut ainsi atteindre une différence de près de 40% :

$$(b = 0 \text{ et } b = 0,4 \text{ s/cm}^2 : ADC(\#2) = 2,8 \text{ et } ADC(\#3) = 2,4 \text{ s/cm}^2, \\ b = 0 \text{ et } b = 1 \text{ s/cm}^2 : ADC(\#2) = 2,3 \text{ et } ADC(\#3) = 1,6 \text{ s/cm}^2).$$

L'ensemble des données acquises pour plusieurs valeurs de gradient sur ces deux fantômes montre bien que cette approximation Gaussienne n'est de toute façon pas valide sur la gamme correspondante de valeurs du gradient.

Nos résultats montrent qu'une augmentation de taille alvéolaire a plus d'impact sur l'atténuation du signal qu'une destruction partielle de la structure branchée. Cependant, le temps de diffusion dans ce travail reste relativement court et les atomes de gaz n'ont diffusé que sur des distances de quelques conduits internes. En effectuant des mesures à des temps plus longs on peut assurer que ce gaz explore vraiment toute la structure de branchement du l'acinus. Il a été récemment montré que de plus grandes échelles de temps sont expérimentalement accessibles, en utilisant des séquences basées sur les échos stimulés ou multiples [126- Wang 2006, 127- Habib 2007]. Une forte diminution d'*ADC* a ainsi été observée chez l'homme pour un changement de temps de diffusion de la milliseconde à plusieurs secondes [126- Wang 2006]. Ces techniques devraient donner une possibilité d'évaluer la diffusion sur des échelles variables, de l'ordre de la taille de l'acinus jusqu'à plusieurs acini, et semblent ainsi attractives pour une détection plus efficace de l'emphysème. Nous abordons dans les chapitres suivants des protocoles de mesure à temps variable, ainsi qu'une première application *in vivo* sur l'animal.

Chapitre 5. Mise en œuvre d'une nouvelle séquence basée sur un train d'échos de spin

Les séquences à petit angle sont couramment employées pour l'IRM et l'IRM de diffusion des noyaux hyperpolarisés [128- Middleton 1995]. Cependant d'autres séquences avec un meilleur rapport signal sur bruit (*RSB*) peuvent être également employées, comme les séquences multi-écho [129- Durand 2002, 130- Wild 2006]. La diffusion restreinte dans les poumons donne naissance à un comportement complexe de l'atténuation du signal en fonction de l'intensité du gradient et du temps de diffusion [126- Wang 2006, 131- Shanbhag 2006], comme nous l'avons exposé au chapitre précédent. Il y a donc un intérêt particulier à mettre en œuvre des séquences de mesure donnant la possibilité de mesurer l'atténuation du signal pour plusieurs valeurs de b ainsi que pour plusieurs temps de diffusion pour les gaz hyperpolarisés. Ce chapitre présente dans ce cadre une nouvelle séquence basée sur le principe de la séquence CPMG. La séquence exploite les différents échos pour mesurer l'atténuation du signal, soit dans une première version pour plusieurs intensités de gradient, soit dans une deuxième version pour plusieurs temps de diffusion, en un seul train d'échos. Cette nouvelle séquence, dans sa version utilisant différentes intensités de gradient et à temps de diffusion fixe, est comparée en efficacité et en sensibilité à une séquence petit angle. Le *RSB* réalisable par unité de temps est évalué dans nos conditions expérimentales. Enfin, la version de la nouvelle séquence à temps de diffusion variable a été appliquée au fantôme #1 de Kitaoka et nous présentons les premiers résultats.

5.1. Description de la séquence

Dans ce paragraphe nous présentons les deux versions de la nouvelle séquence basée sur la séquence CPMG, combinée avec l'atténuation de l'aimantation transversale par un gradient bipolaire judicieusement intercalé. La première version consiste à mesurer la diffusion avec différentes intensités du gradient de diffusion et la seconde utilise seulement une amplitude fixe de celui-ci en changeant à chaque fois le temps de

diffusion entre les deux impulsions du gradient bipolaire. Ces séquences ont été testées puis utilisées avec de l'hélium-3 hyperpolarisé sur les fantômes d'acinus pulmonaire (voir fin de ce chapitre) d'une part et sur des modèles animaux d'autre part (voir Chapitre 6). Nous précisons également ici les paramètres utilisés pour la mise en œuvre.

5.1.1. Description de la séquence avec 12 valeurs de b

La nouvelle séquence est présentée sur la Figure 5-1. Elle consiste à mesurer l'atténuation des échos successifs en présence d'un gradient de diffusion bipolaire, appliqué ou non à chaque écho. Un train d'échos est généré par des impulsions hard 180°_y suivant une excitation RF initiale de 90°_x . Le temps inter-échos séparant deux impulsions successives 180°_y est appelé tcp . Une première série des échos (les dix premiers) est utilisée pour déterminer le temps de relaxation transversale T_2 .

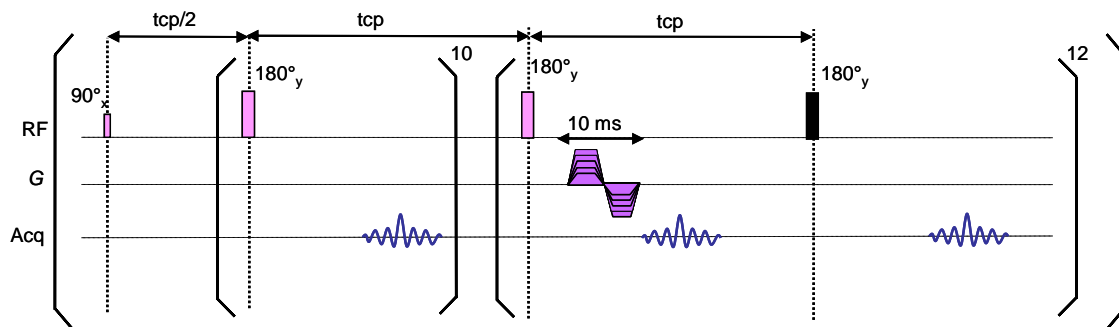


Figure 5-1 Nouvelle séquence à intensité de gradient variable, basée sur la séquence CPMG. Les 10 premiers échos sont utilisés pour la mesure de T_2 . Les $12 \times 2 = 24$ suivants sont utilisés pour la mesure de diffusion. Pour chaque écho impair avec $n > 10$ l'acquisition est effectuée après application du gradient bipolaire, tandis que pour chaque écho pair, elle est effectuée après un même délai suivant le 180° , sans application du gradient bipolaire. Les temps de montée et descente du gradient de diffusion sont 2,2 ms et le temps du plateau de 0,6 ms avec un t_{diff} fixé à 1 μ s. Le début de la fenêtre d'acquisition est placée au centre théorique des échos ($nTE = ntcp$).

Pour une deuxième série dans les échos suivants (en pratique les échos 11 à 34), un gradient de diffusion bipolaire est appliqué chaque deux échos pour la mesure de l'atténuation du signal. De cette façon, chaque écho pair présente une simple atténuation en $\exp(-tcp/T_2)$ par rapport à l'écho impair antérieur, tandis que chaque écho impair subit une atténuation complémentaire due au gradient bipolaire précédant. Les amplitudes du gradient de diffusion ont été choisies de façon à réaliser un balayage linéaire sur les valeurs de b souhaitées ; ce choix est motivé par le fait que l'on cherchera à appliquer la séquence à une mesure précise de l'atténuation du signal aux faibles gradients, de façon à

se placer dans un régime p^*q^2 petit, dans la limite où l'atténuation suit le modèle Gaussien. Quatre derniers échos sont finalement acquis sans gradient de diffusion pour vérifier la bonne stabilité du signal transversal final et éventuellement une mesure complémentaire du temps de relaxation transversale. Les expériences sont exécutées avec G appliqué séparément sur l'un des trois axes de gradient.

En pratique la séquence a été mise en œuvre avec les paramètres suivants. La durée de vie conséquente T_2^* de la FID nous a permis d'utiliser une valeur de t_{cp} égale à 20 ms. L'impulsion hard 180° a une durée de 237 μ s. Les échos sont recueillis pendant une durée de 6,66 ms avec une bande passante BW de 38 kHz, le début de la fenêtre d'acquisition étant positionnée au centre théorique de l'écho. Le gradient bipolaire suit la même forme que pour la séquence petit angle employée au Chapitre précédent, ses paramètres de celui-ci sont rappelés sur la Figure 5-1.

Le temps total de l'acquisition est de 0,76 s. Il est déjà intéressant de comparer cette durée à celle de la séquence petit angle employée au Chapitre 3, pour le même nombre de valeurs de gradient, la durée totale aurait été de 6,5 s. Ce gain apparaît tout à fait significatif pour faciliter l'application *in vivo*.

5.1.2. Description de la séquence avec différents temps de diffusion

L'autre version de la séquence consiste à mesurer l'atténuation du signal en présence d'un gradient de diffusion bipolaire d'amplitude constante à un temps de diffusion variable. Elle est alors composée de la même façon d'un train d'échos séparés en deux séries, la première série (5 échos) est utilisée pour déterminer le temps de relaxation T_2 et la seconde (également 5 échos, incluant le gradient bipolaire) pour obtenir l'atténuation par diffusion. Pour réaliser la mesure avec cinq temps de diffusion Δ différents, les temps t_{var} séparant le 180° du début de la première impulsion de gradient et t_{diff} séparant le début de la première impulsion de gradient du début de la deuxième, sont modifiés à chaque écho, de façon à obtenir les valeurs de Δ souhaitées, mais tout en conservant la somme $t_{var} + t_{diff}$ constante.

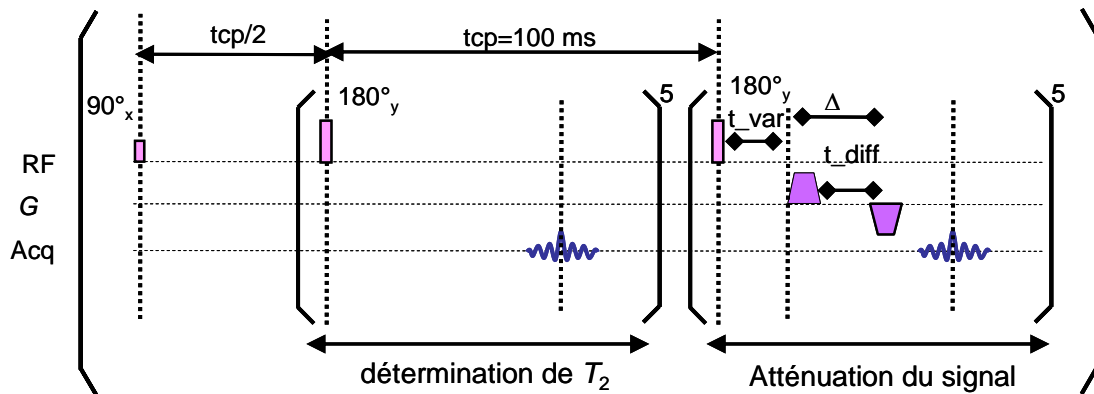


Figure 5-2 Nouvelle séquence à temps de diffusion variable, basée sur la séquence CPMG. Les 5 premiers échos sont utilisés pour mesurer T_2 . Un gradient de diffusion d'intensité fixe (temps de montée et descente de 2,2 ms, temps du plateau de 0,6 ms) est appliqué pour les 5 derniers échos. Le temps t_{diff} variait entre 1 μ s et 19 ms pour le fantôme #1 d'acinus pulmonaire et de 1 μ s à 40 ms pour les cas *in vivo*.

Dans la pratique, le temps inter-écho t_{cp} entre deux excitations 180°_y est limité par la valeur de T_2 pour chaque application. Nous avons utilisé $t_{cp} = 100$ ms pour les mesures *in vivo* et $t_{cp} = 50$ ms pour les expériences sur le fantôme #1. Les paramètres temporels pour chaque impulsion de gradient sont les mêmes que sur la Figure 5-1 (durée de 5 ms, rampes de 2,2 ms et plateau de 0,6 ms). Les temps t_{diff} et t_{var} varient par pas de 10 ms en gardant leur somme égale à 40 ms pour les mesures *in vivo*. Pour les expériences sur fantôme #1, la somme était fixée à 15 ms. Par suite le temps de diffusion Δ qui est la durée séparant le début de la première impulsion du début de la deuxième impulsion du gradient varie de 5 à 45 ms pour les mesures *in vivo* et de 5 à 19 ms pour les expériences sur fantôme #1. L'amplitude fixe du gradient G est de 3,5 mT/m *in vivo* et entre 0,84 et 1,4 mT/m pour le fantôme #1. Les conditions d'acquisition du signal (durée de 6,66 ms avec une bande passante BW de 38 kHz) sont identiques à celles utilisées dans l'autre version de la séquence, ainsi que le positionnement de la fenêtre d'acquisition. La durée totale d'acquisition est de l'ordre de 1 s pour l'application *in vivo*, donc ici aussi elle est facile à mettre en œuvre.

5.2. Validation de la séquence

Nous présentons maintenant les expériences menées pour valider l'utilisation de cette séquence. Pour cela, elle a été comparée à une séquence petit angle avec plusieurs amplitudes du gradient de diffusion. Les données expérimentales des deux séquences ont

été confrontées à des simulations numériques. Nous présenterons et discuterons les *RSB* réalisables par les deux séquences par unité de temps.

5.2.1. Principe

Les expériences ont été réalisées sur la cellule scellée 16 hPa (cf. Figure 3-10). On obtient une polarisation de 40%. Nous avons donc comparé deux séquences, une séquence petit angle (cf. Figure 5-3) très comparable à celle employée déjà pour l'étude de la diffusion sur les fantômes d'acinus pulmonaire avec plusieurs amplitudes du gradient et la nouvelle séquence CPMG (cf. Figure 5-1).

La séquence petit angle a été légèrement modifiée par rapport à celle utilisée au Chapitre 4 (et décrite en Figure 3-18), pour mieux valider la confrontation avec la nouvelle séquence. En particulier la détermination de l'angle de basculement est effectuée avant la mesure d'atténuation par diffusion. Cet ordre est imposé dans le cas de la séquence CPMG, car l'atténuation par diffusion pour chaque gradient bipolaire appliqué cause une perte irréversible de l'aimantation transversale, tandis qu'avec la séquence petit angle, on dispose d'une réserve de signal avec l'aimantation longitudinale subsistante.

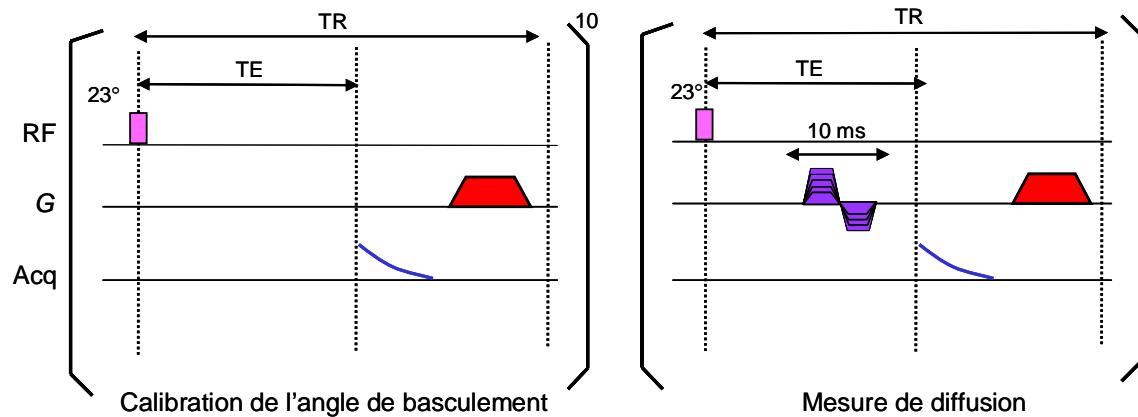


Figure 5-3 Séquence de diffusion petit angle employée pour la comparaison à la séquence CPMG. La première partie de la séquence (sans gradient bipolaire) permet la calibration de l'angle de basculement. Pour la mesure de diffusion, l'application d'une impulsion RF est suivie d'un gradient de diffusion trapézoïdal bipolaire appliqué sur un seul axe à la fois. La FID est acquise avant l'application du gradient de spoiler. Par rapport à la Figure 3-18, l'ordre des deux opérations calibration-mesure a été inversé.

La séquence petit angle consiste donc en une série de 22 FIDs. Les dix premières répétitions sont utilisées pour déterminer l'angle de basculement, et les 12 dernières FIDs

pour obtenir l'atténuation du signal par diffusion. Pour cette séquence, le gradient bipolaire G a les mêmes temps d'application que précédemment (voir Figure 3-18) mais une amplitude variable entre 0 et 0,21 mT/m. Ici, les 12 amplitudes du gradient sont réparties linéairement en b . La fenêtre d'acquisition (durée de 75 ms) et la bande passante BW égale à 4 kHz ont été optimisées pour réduire au maximum la durée totale d'acquisition tout en conservant le même RSB , par rapport à la séquence petit angle utilisée précédemment (cf. Figure 3-18).

Les paramètres de la séquence CPMG sont décrits au paragraphe 5.1.1 (cf. Figure 5-1). Le temps t_{cp} entre deux échos était égal à 20 ms. Le gradient bipolaire G avait les mêmes caractéristiques que pour la séquence petit angle.

Les expériences sont exécutées pour G appliqué séparément le long des trois axes de gradient X, Y et Z. Les paramètres des deux séquences sont récapitulés dans le Tableau 5-1.

Tableau 5-1 Paramètres des deux séquences petit angle et CPMG avec en particulier l'angle de basculement, le temps de répétition ainsi que la durée totale d'exécution.

Séquence	Angle de basculement	Durée de la RF	BW	Echantillons	Temps de répétition	Durée totale
Petit angle	23°	30 μ s	4 kHz	300	TR = 130 ms	2,9 s
CPMG	180°	237 μ s	38 kHz	256	t_{cp} = 20 ms	0,76 s

Le RSB est défini comme le rapport de l'amplitude moyenne du signal sur la déviation standard de la partie réelle. Chaque amplitude de signal était déduite par un ajustement des données complexes à une décroissance exponentielle. Pour les deux séquences, un ajustement non linéaire pour les 10 premières amplitudes des FIDs et les 5 premiers échos respectivement était utilisé pour évaluer la perte de signal par excitation RF et T_1 et par T_2 respectivement. Les signaux de diffusion étaient ainsi corrigés pour obtenir l'atténuation du signal induite par diffusion dans le gradient bipolaire. L'atténuation du signal expérimentale pour les deux séquences a pu ensuite être comparée à des simulations numériques réalisées avec l'approche Multiple Correlation Function MCF [48- Grebenkov].

5.2.2. Validation sur cellule scellée 16 hPa

5.2.2.1. Traitement des données pour la séquence CPMG

La Figure 5-4 montre les données obtenues sur la cellule scellée dans les expériences réalisées avec la nouvelle séquence, à intensité du gradient variable (cf. Figure 5-4 (a), Figure 5-1) ainsi qu'à temps de diffusion variable (cf. Figure 5-4 (b), Figure 5-2). Rappelons que la fenêtre d'acquisition est d'une durée de 6,66 ms, cette durée apparaît ici négligeable par rapport à la durée de vie T_2^* . La Figure 5-4 montre que pour tous les échos acquis, on peut obtenir l'amplitude du signal avec une grande précision.

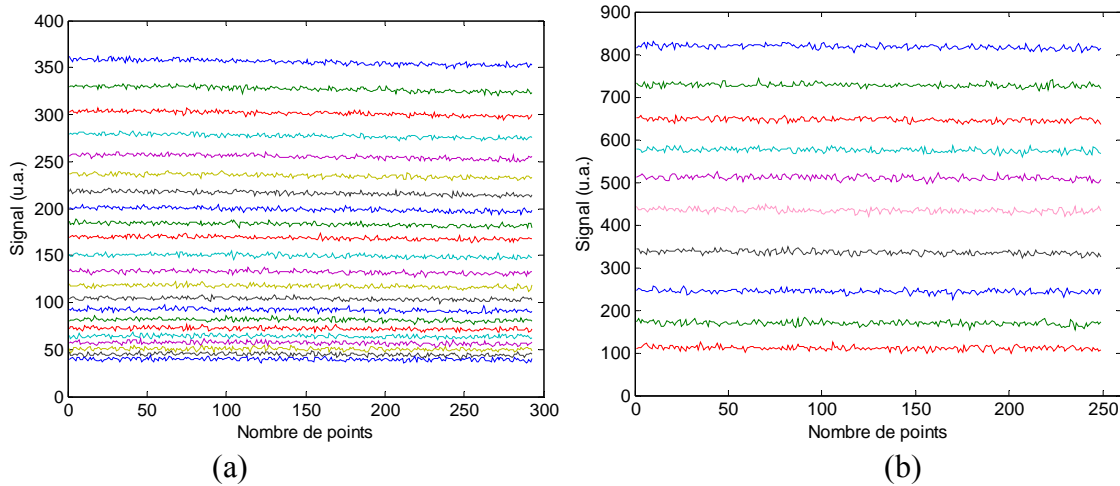


Figure 5-4 (a) Signal en fonction du nombre de points pour les 34 échos obtenus avec la séquence présentée en Figure 5-1. (b) Signal en fonction du nombre de points pour les 10 échos obtenus avec la séquence présentée en Figure 5-2.

L'amplitude du signal E_0 pour chaque écho est ensuite déduite par un ajustement des données complexes à une décroissance exponentielle. Après un ajustement non-linéaire des 10 et des 5 premières amplitudes d'écho, respectivement, pour obtenir T_2 , les signaux de diffusion sont corrigés de l'atténuation transversale pour pouvoir obtenir l'atténuation de signal E_{norm} due au gradient de diffusion bipolaire seul :

$$E_{norm}(n) = \left(\frac{E_{\text{écho}}(n)}{E_{\text{écho}}(n-1)} \right) \times \exp\left(\frac{tcp}{T_2} \right) \quad <5-1>$$

avec
$$E_{\text{écho}}(n) = \frac{E_0(n)}{E_0(1)} \quad <5-2>$$

où $E_0(n)$ est l'amplitude du signal du $n^{ième}$ écho et $E_0(1)$ est l'amplitude du signal du premier écho.

Pour les mesures à intensité de gradient variable, nous avons calculé ADC à faible gradient de diffusion G comme dans le Chapitre 4 pour les fantômes d'acinus pulmonaire de Kitaoka.

Par contre pour les expériences à temps de diffusion variable, nous avons adopté la démarche usuelle en supposant que E_{norm} est bien proportionnel à $\exp(-b \cdot ADC)$, où b dépend de chaque profil de temps du gradient bipolaire par le temps de diffusion Δ , les $ADC(\Delta)$ correspondants sont donc évalués comme :

$$ADC(\Delta) = \left(-\frac{1}{b(\Delta)} \right) \ln(E_{norm}(\Delta)) \quad <5-3>$$

Il faut toutefois souligner que la valeur ainsi calculée ne représente un coefficient de diffusion que sous la condition que $\ln(E_{norm})$ varie linéairement avec G^2 , ce qu'il n'a pas toujours été possible de vérifier expérimentalement.

5.2.2.2. Validation pour plusieurs intensités de gradient

Comparons tout d'abord l'atténuation de signal obtenue par les deux méthodes. La Figure 5-5 (a) montre les atténuations déduites des mesures effectuées par les deux séquences dans la cellule scellée. Sur la figure, l'atténuation est montrée en fonction de l'amplitude du gradient de diffusion bipolaire G . On constate à première vue un excellent accord entre les deux méthodes, ainsi qu'avec les données issues du calcul numérique.

La Figure 5-5 (b) montre les mêmes données expérimentales et numériques présentées sur Figure 5-5 (a). Cette fois, l'atténuation du signal en échelle semi-log est présentée en fonction de $p \cdot q^2$. La déviation du modèle gaussien n'est pas observée sur la figure à cause des faibles valeurs de gradient utilisées.

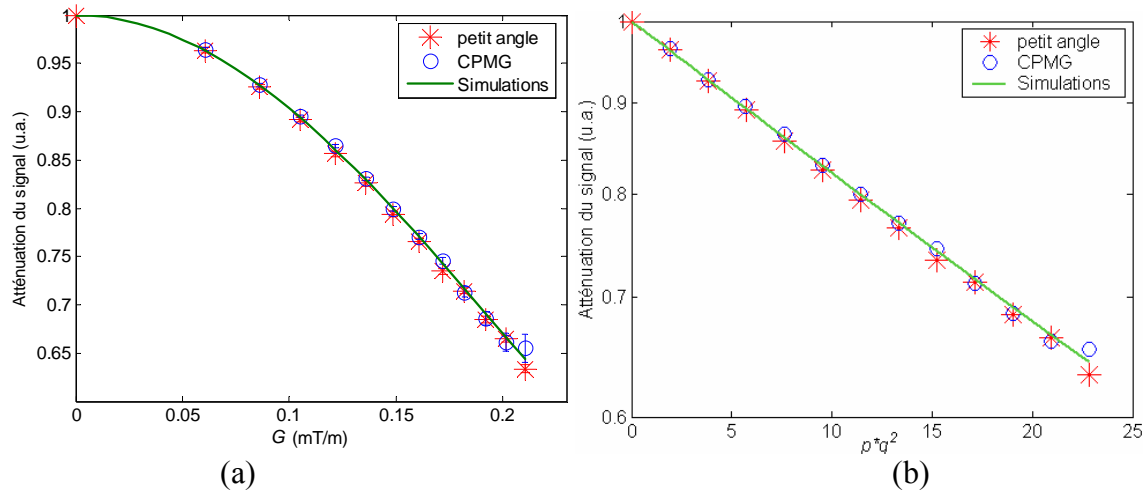


Figure 5-5 (a) Atténuation du signal en fonction du gradient de diffusion bipolaire G appliqué sur l'axe X. Les points expérimentaux obtenus avec les deux séquences petit angle et CPMG sont comparés entre eux ainsi qu'aux résultats des simulations numériques. (b) Les mêmes données qu'en (a) sont présentées. Ici l'atténuation du signal en semi-log est montrée en fonction de $p \cdot q^2$.

Comparons maintenant la sensibilité des deux méthodes. Le fait d'utiliser toute l'aimantation transversale avec la séquence CPMG apporte un gain considérable en signal récupéré. De plus le temps total d'acquisition est raccourci par le fait que l'on n'a pas à appliquer le gradient de spoiler nécessaire dans la séquence petit angle pour faire disparaître toute l'aimantation transversale résiduelle entre chaque excitation RF. Expérimentalement, pour le premier écho avec le gradient de diffusion appliqué différent de zéro, le RSB obtenu avec la séquence CPMG est de 190, environ 2 fois plus grand qu'avec la séquence petit angle. Ce facteur est en bon accord avec le rapport théorique attendu avec les valeurs de bande passante BW et d'angle de basculement utilisés pour chaque séquence (cf. Tableau 5-1). En prenant en compte la différence des temps totaux d'acquisition, le RSB divisé par la racine carré du temps avec la séquence CPMG est alors 4 fois supérieur à celui accessible avec la séquence petit angle. En effet, la Figure 5-6 montre le RSB divisé par la racine carré du temps en fonction de G^2 pour les deux séquences ainsi comparées. On voit clairement que le RSB divisé par la racine carré du temps de la séquence CPMG est beaucoup plus important pour la plupart des valeurs du gradient de diffusion. Cet écart assez important décroît pour les dernières amplitudes de G et le RSB divisé par la racine carré du temps devient du même ordre pour les deux séquences.

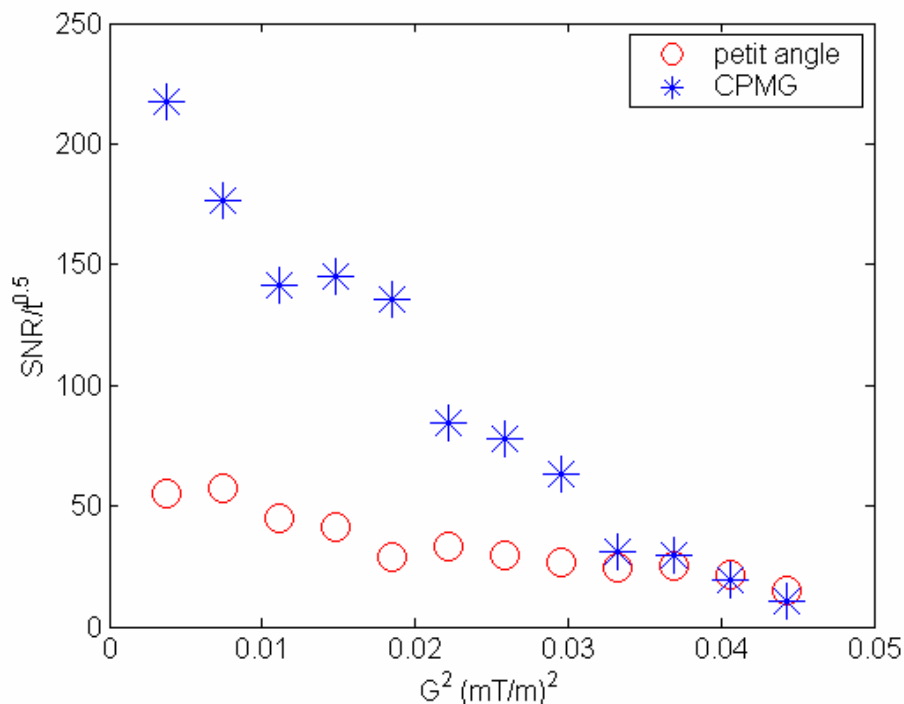


Figure 5-6 Rapport signal sur bruit (RSB) par unité de temps pour les deux séquences (petit angle et CPMG) en fonction du gradient de diffusion au carré G^2 .

Cependant le signal récupéré décroît d'un gradient à l'autre, pour les deux séquences. Pour le cas de la séquence petit angle, cela vient de la perte d'aimantation longitudinale entre chaque excitation. Pour la séquence CPMG, comme toute l'aimantation a été basculée dans le plan transversal en début de séquence, la réserve de signal (et donc de RSB) est diminuée à l'application de chaque nouveau gradient bipolaire. En conséquence, il est indispensable d'appliquer d'abord des gradients de faible intensité, puis d'augmenter progressivement celle-ci tant que le RSB récupéré reste acceptable. RSB décroît d'un écho à l'autre, et sera le plus faible pour le dernier écho mesuré. En théorie, sur la cellule scellée, le RSB divisé par la racine carré du temps reste ainsi supérieur pour les dix premières valeurs de gradient G avec la séquence CPMG (comme le montre la Figure 5-6). Cependant en pratique, pour les deux dernières valeurs de G , le RSB divisé par la racine carré du temps devient jusqu'à 1,5 fois plus grand pour la séquence petit angle par rapport à la CPMG. Ceci explique que l'incertitude sur l'atténuation augmente plus vite avec la séquence CPMG, et est une limitation pour son utilisation.

5.2.2.3. Validation pour plusieurs temps de diffusion

La séquence CPMG à temps de diffusion variable a aussi été validée sur la cellule scellée 16 hPa. Le temps de diffusion utilisé varie entre 5 et 8 ms par pas de 1 ms ($\Delta = 5, 6, 7, 8$ ms). La Figure 5-7 montre l'atténuation du signal en fonction du temps de diffusion Δ . Les points expérimentaux sont comparés aux simulations numériques pour les mêmes temps de diffusion Δ . Ces résultats numériques sont en bon accord avec les expériences pour tous les temps de diffusion.

L'écart observé entre les points expérimentaux et les simulations vaut 2% à $\Delta = 5$ ms. Cet écart diminue à 1,4% pour $\Delta = 6$ ms pour devenir 0,8% pour $\Delta = 8$ ms. Par contre, l'erreur relative trouvée sur l'atténuation du signal expérimentale varie entre 0,03 et 0,1% sur toute la gamme de temps de diffusion.

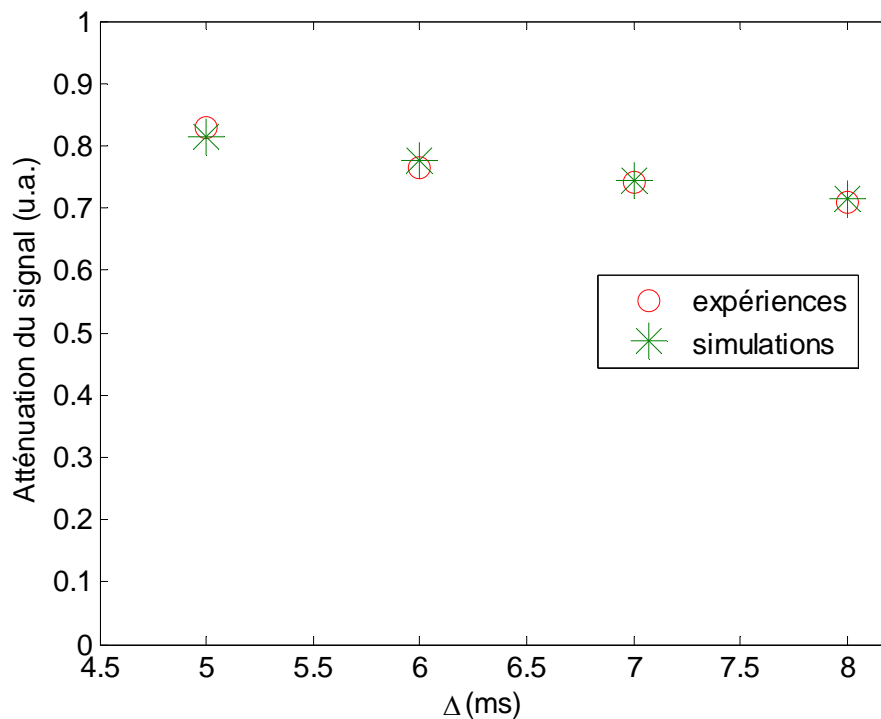


Figure 5-7 Atténuation du signal en fonction du temps de diffusion Δ pour des mesures effectuées dans la cellule scellée (voir sa description §3.3.1). L'atténuation obtenue par simulation numérique est également reportée pour les mêmes temps.

La même procédure a aussi été utilisée avec des temps de diffusion plus longs. Ces temps varient t entre 5 et 35 ms par pas de 10 ms ($\Delta = 5, 15, 25, 35$ ms). La Figure 5-8 montre l'atténuation du signal en fonction du temps de diffusion Δ expérimentalement

et numériquement. Les simulations sont également en bon accord avec les points expérimentaux pour chaque temps de diffusion présenté.

L'écart trouvé entre les points expérimentaux et les simulations vaut 0,8% à $\Delta = 5$ ms puis diminue à 0,5% pour $\Delta = 15$ ms. La déviation entre les expériences et les simulations devient 2% pour $\Delta = 35$ ms. L'erreur relative trouvée sur l'atténuation du signal expérimentale est de l'ordre de 0,04% sur toute la gamme de temps de diffusion.

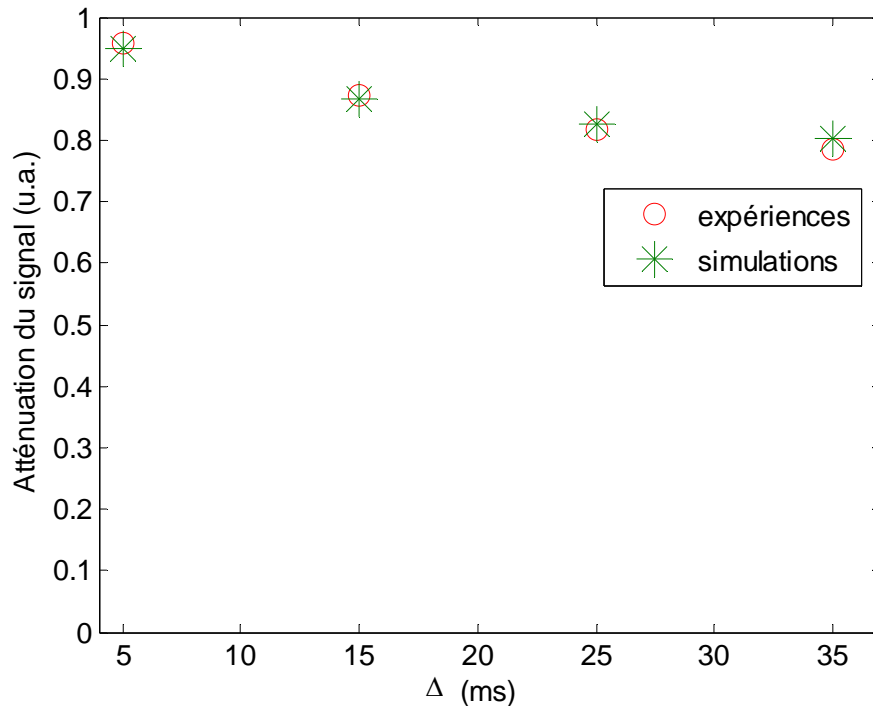


Figure 5-8 Atténuation du signal en fonction du temps de diffusion Δ pour des mesures effectuées dans la cellule scellée (voir sa description §3.3.1). L'atténuation obtenue par simulation numérique est également reportée pour les mêmes temps.

Dans les deux cas, l'erreur sur l'atténuation théorique n'excède pas 2% sachant qu'on connaît le gradient avec 1% de précision. Cela permet de préciser que l'écart trouvé entre les simulations et les expériences est compatible avec l'incertitude sur l'amplitude du gradient d'une part, et l'erreur sur la mesure d'autre part.

Enfin, ces deux expériences confirment donc la validité de la méthode à temps variable, dans des conditions similaires à celles avec lesquelles elle sera utilisée pour l'application *in vivo* sur petit animal dans le Chapitre 6.

5.2.3. Influence des défauts 180° sur l'atténuation du signal

Nous avons examiné l'influence du dérèglement de l'angle de basculement 180° dans les séquences CPMG sur l'atténuation du signal observée dans la cellule scellée. Au début de l'expérience, l'angle 180° a été réglé avec une précision de 0,4%. La séquence CPMG (cf. Figure 5-1) a été appliquée avec 12 valeurs de b pour une amplitude maximale de gradient de diffusion de 0,21 mT/m. La durée de l'impulsion RF 180° était de 237 μ s. Puis, le dérèglement de 180° est effectué en diminuant la durée de l'impulsion de 10,55% par rapport à la durée 237 μ s, soit 212 μ s. La mesure a été répétée avec la séquence de diffusion et le mauvais réglage RF. La Figure 5-9 montre l'atténuation du signal en fonction du gradient de diffusion bipolaire G pour les deux cas.

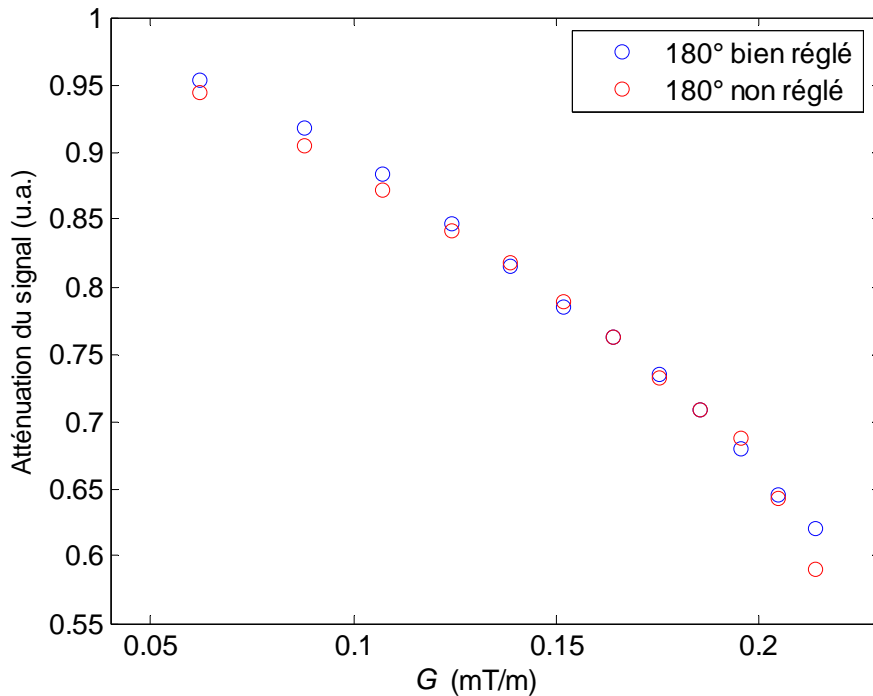


Figure 5-9 Atténuation du signal en fonction du gradient de diffusion appliqué sur la direction X, pour des 180° bien réglés et dérèglés de 10%.

Les points expérimentaux montrent que la déviation sur l'atténuation mesurée entre un angle 180° bien et mal réglé reste faible. L'écart est de 1 à 1,4% pour les trois premiers points, donc il reste alors significatif par rapport à l'incertitude expérimentale. Pour les points suivants, la déviation entre les deux séries semble devenir négligeable. Seul pour le dernier point au gradient de diffusion le plus fort, l'écart devient important avec 5% de déviation, mais comme nous l'avons vu plus haut, ce point correspond à l'incertitude la plus forte. Entre 180° correctement réglé ou dérèglé de 10%, les données

sont donc compatibles avec l'incertitude expérimentale, sauf pour les gradients les plus faibles.

Nous concluons que dans notre dispositif expérimental il n'est pas critique d'effectuer l'ajustement des 180° à mieux que 5%. Il faut cependant rappeler que l'antenne d'émission utilisée permet d'assurer une excellente homogénéité de B_1 , étant donné sa très grande dimension par rapport à la région d'intérêt. Ce point devrait être évalué de façon critique pour des expériences sur des systèmes avec une homogénéité de B_1 moins favorable.

5.3. Etude de diffusion sur fantôme #1 à temps de diffusion variable

L'étude préliminaire de la diffusion a été réalisée sur le fantôme #1 à temps de diffusion variable avec $t_{cp}=50$ ms. De l'hélium-3 hyperpolarisé pur est utilisé en variant la pression du gaz à chaque fois à l'intérieur du fantôme comme au Chapitre précédent. Le temps de diffusion Δ (cf. Figure 5-2) varie de 5 à 19 ms, en prenant les valeurs suivantes : 5 ms, 7 ms, 11 ms, 15 ms, 19 ms. Le temps T_2 trouvé est de l'ordre de 0,40 s.

La Figure 5-10 montre l'atténuation du signal en fonction de bD_0 pour trois pressions différentes. L'intensité du gradient de diffusion changeait d'une expérience à l'autre et valait 1,4 mT/m pour $P = 614$ hPa, 1,12 mT/m pour $P = 384$ hPa et 0,84 mT/m pour $P = 266$ hPa.

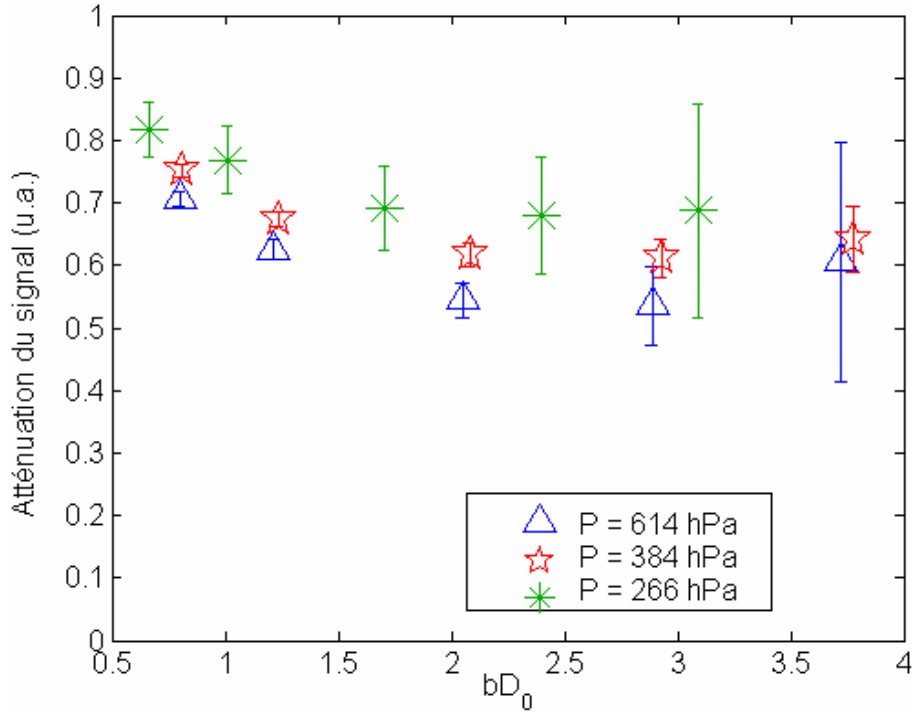


Figure 5-10 Atténuation du signal en fonction de bD_0 dans le fantôme #1. Les résultats sont présentés pour trois pressions de gaz différentes allant de 614 jusqu'à 266 hPa.

Les valeurs de bD_0 varient entre 0,66-3,78 pour les trois pressions étudiées. Partant des plus faibles valeurs de bD_0 et pour des valeurs croissantes, le signal est tout d'abord de plus en plus atténué, puis son atténuation reste relativement stable. On observe même une certaine tendance à un rehaussement de l'atténuation, mais cela reste incertain en raison de l'augmentation importante des barres d'erreur, en particulier pour la plus faible pression.

La Figure 5-11 montre les valeurs d' ADC calculées par l'équation <5-3> à partir des mêmes données que celles présentées sur la Figure 5-10, ici normalisées à D_0 et reportées en fonction de $(D_0\Delta)^{0.5}$. On obtient dans cette représentation une décroissance similaire des valeurs d' ADC/D_0 , elles sont parallèles les unes aux autres pour les trois pressions, avec les valeurs les plus faibles pour la plus forte pression. Remarquons pour les trois pressions que la valeur d' ADC diminue systématiquement sur toute la gamme de temps étudiée.

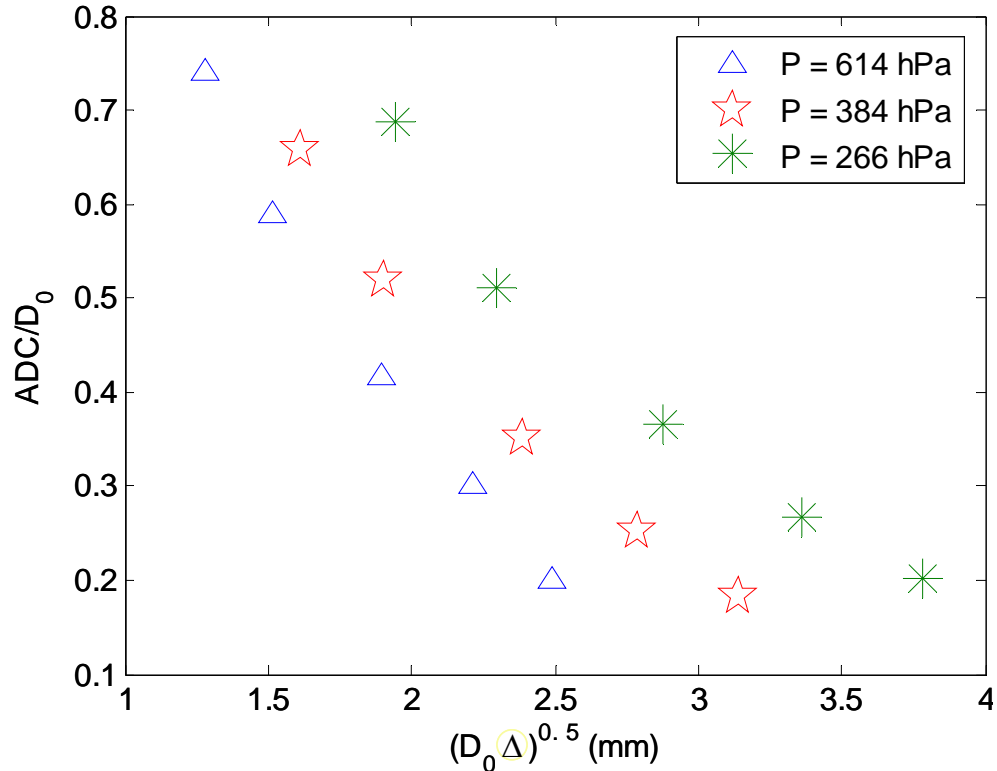


Figure 5-11 ADC/D_0 tracé en fonction de $(D_0 \Delta)^{0.5}$. Les résultats sont montrés pour trois pressions de gaz différentes allant de 614 jusqu'à 266 hPa.

Une étude plus détaillée est en cours pour ce fantôme ainsi que pour les deux autres déjà présentés, en confrontation avec des simulations numériques.

5.4. Discussion

Avec la séquence CPMG à intensité de gradient variable, le RSB par unité de temps est beaucoup plus élevé pour la majorité des valeurs du gradient de diffusion bipolaire G . Bien que plus d'échos avec la séquence CPMG soient acquis que des FIDs avec la séquence petit angle, le temps d'acquisition total pour la séquence CPMG est presque 4 fois plus court. Pour des milieux poreux interconnectés, l'atténuation de signal suit la dépendance en $\exp(-b \cdot ADC)$ seulement pour les gradients faibles, pour lesquels la limite de l' ADC peut être définie [120- Grebenkov 2007]. Mais à gradient faible, le signal est moins atténué et la sensibilité est réduite. Ainsi notre technique permet une évaluation rapide et précise d' ADC . Notons cependant que des pertes irréversibles de signal sont provoquées par chacun des gradients de diffusion bipolaire appliqués. Cela implique une décroissance cumulative de la sensibilité avec la séquence CPMG.

De plus, l'angle de basculement 180° utilisé dans cette nouvelle séquence montre une déviation des points expérimentaux quand il est mal réglé par rapport aux points acquis avec le bon angle. Pour cette raison, on règle cet angle avant toute expérience le plus finement possible. Enfin, des expériences réalisées sur le fantôme #1 avec la nouvelle séquence à temps de diffusion long montrent que la valeur d' ADC calculée selon l'équation <5-3> pour des pressions comprises entre 614 et 266 hPa diminue de 2,5 à 3 fois sur la gamme de temps étudiée (5-19 ms). Les valeurs de T_2 trouvées pour ce fantôme #1 de l'ordre de 0,4 s n'ont pas permis d'augmenter le temps de diffusion Δ à des valeurs plus importantes. Comme attendu, les valeurs d' ADC sont d'autant plus élevées que la pression est faible. Il est moins évident de discuter des tendances observées sur ADC/D_0 . Nos résultats (Figure 5-11) montrent que la restriction à la diffusion évaluée par ce rapport semble la plus significative pour la pression élevée, en effet ADC/D_0 est le plus faible à la même valeur de $D_0\Delta$ pour la pression la plus forte. Ce résultat semble à première vue contre-intuitif. Il faut toutefois tenir compte de ce que les valeurs correspondantes ont été calculées pour une intensité de gradient variable, celle-ci étant la plus élevée pour la pression la plus forte. D'autre part nous n'avons pas contrôlé que l'atténuation du signal suivait la dépendance Gaussienne pour calculer ces valeurs d' ADC , aussi il n'est pas clair si les valeurs calculées par l'équation <5-3> représentent bien un coefficient de diffusion à grande échelle.

5.5. Conclusion

En conclusion, les temps de relaxation transversale T_2 particulièrement longs (plusieurs secondes) obtenues sur l'animal [132- Vignaud 2005] et sur l'homme [129- Durand 2002] à bas champ magnétique ouvrent la possibilité d'employer cette séquence avec des t_{cp} plus longs ; ainsi le délai entre les deux impulsions du gradient bipolaire peut être augmenté pour étudier la dépendance de l'atténuation du signal avec le temps. Les résultats *in vivo* sur des modèles animaux confirment cette possibilité (Chapitre 6). L'ajustement des données complexes a amélioré l'exactitude sur l'amplitude du signal par un ordre de grandeur comparé au RSB disponible, de la même façon pour la séquence petit angle et pour la séquence CPMG. La nouvelle séquence donne quantitativement des résultats identiques à ceux de la séquence petit angle, pour les mêmes 12 valeurs du gradient de diffusion bipolaire. Le gain en sensibilité par l'emploi de tout le signal disponible permet potentiellement une mesure plus sensible à faible gradient, ce qui peut être utile pour une évaluation de l'atténuation du signal en restant dans un régime d'atténuation Gaussien. Par contre dans le cas des séquences échos-stimulés déjà

présentées [126- Wang 2006], la valeur de q (ou G) est imposée et on n'a pas la possibilité de travailler à des intensités de gradients variable. De plus la séquence permet un gain significatif en temps d'acquisition qui permet une utilisation plus facile pour l'expérimentation *in vivo*. Le travail avec cette séquence est assez avantageux car il nécessite peu de gaz à cause du grand angle de basculement utilisé. Par contre cette technique n'est pas facilement transposable à plus haut champ en raison du fort raccourcissement de T_2 . Elle n'est pas non plus facilement adaptable pour être combinée à l'imagerie.

Dans des travaux futurs, des expériences à des plus faibles pressions seront réalisées sur les fantômes s'approchant du cas *in vivo*. Enfin, des simulations numériques doivent être comparées aux résultats expérimentaux trouvés sur le fantôme #1 ainsi que sur les deux autres fantômes.

Chapitre 6. Applications *in vivo* sur le petit animal

Pour les applications *in vivo*, l'expérimentateur dispose de peu de marges de manœuvre pour faire varier des paramètres déterminant le régime de diffusion. En effet d'une part les temps de commutation des systèmes de gradient corps entier (pour les applications à l'homme) ou même pour l'animal, sont au mieux autour de 100 à 200 μ s, ce qui impose d'utiliser des valeurs de temps de diffusion minimales autour de 1 ms. D'autre part la composition du gaz administré au patient ou à l'animal ne peut pas aboutir à des variations du coefficient de diffusion libre D_0 du même ordre que dans nos expériences sur fantômes (Chapitre 4 et 5). Rappelons que pour l'hélium-3, D_0 est de l'ordre de 0,8 cm^2/s dans un mélange hélium-air, environ deux fois plus faible que pour l'hélium-3 pur (2 cm^2/s) à pression et température usuelle. Finalement la composition exacte du gaz dans le poumon *in vivo* n'est pas forcément connue avec précision et peut être dépendante du protocole respiratoire employé. Etant donné ces contraintes, la plupart des expériences d'IRM de diffusion avec l'hélium-3 hyperpolarisé ne sont en fait réalisables et n'ont été réalisées que dans un régime de diffusion intermédiaire.

L'influence du temps de diffusion utilisé sur les résultats obtenus a pourtant été très tôt reconnue et explorée. On s'attend à ce que les valeurs associées d' ADC pour l'hélium-3 reflètent également la connectivité (ou, réciproquement, la tortuosité) des voies aériennes du poumon. C'est pourquoi plusieurs études de diffusion à temps longs ont été déjà entreprises, espérant ainsi atteindre des informations au sujet des tailles microstructurales et de la connectivité des voies aériennes des poumons.

Nous présentons dans ce chapitre tout d'abord une revue bibliographique sur les principaux résultats et méthodes employées sur ce thème. Puis nous présentons des expériences que nous avons réalisées sur le petit animal sur l'appareil bas champ du laboratoire, dans le cadre d'une collaboration bilatérale avec une équipe de l'Université de Madrid qui a la maîtrise de l'expérimentation sur le petit animal. Une contribution importante à notre travail est la comparaison entre animal sain et un modèle d'emphysème développé par l'Université de Madrid ainsi rendue possible. D'autre part c'est l'utilisation spécifique d'un appareil bas champ qui ouvre la possibilité d'utiliser les

séquences multi-écho présentées au chapitre précédent, profitant ainsi des temps de relaxation transversale particulièrement longs pour l'hélium-3 dans les poumons. Il faut aussi mentionner que l'équipe de l'Université de Madrid travaille également sur ce thème avec un autre partenaire industriel (Boehringer-Ingelheim), qui dispose d'un équipement dédié pour l'IRM avec l'hélium-3 hyperpolarisé autour d'un aimant 0,47 T.

Nous avons cherché dans ces expériences à comparer un protocole traditionnel (image de projection acquise par une technique standard, avec pondération diffusion), et les protocoles de mesure globale sans imagerie proposés au Chapitre 5, soit à temps fixe et intensité variable, soit à intensité de gradient fixe et temps de diffusion variable. Notre but principal était d'éclaircir si une méthode permettait d'aboutir à une meilleure sensibilité à l'emphysème.

6.1. Diffusion fonction du temps : résultats antérieurs

Des observations préliminaires *in vivo* avec des gaz hyperpolarisés dans des poumons humains à différentes échelles de temps avaient déjà été rapportées à des échelles de temps de quelques millisecondes (entre 2 et 6 ms) [99- Salerno 2001]. Cette échelle de temps est déjà relativement longue, en effet, les atomes d'hélium-3 peuvent diffuser à des distances beaucoup plus grandes que les dimensions caractéristiques des alvéoles pour des temps dans cette gamme. Par conséquent, ils peuvent visiter plusieurs alvéoles dans un acinus et peut-être même plusieurs acini.

La méthode de « tagging » (ou étiquetage) réalise une modulation spatiale de l'aimantation, et elle a été initialement développée pour l'application au suivi des mouvements et déformations du myocarde en IRM. Owers-Bradley *et al.* [133- Owers-Bradley 2003] l'ont utilisée pour mesurer la diffusion de l'hélium-3 dans les poumons à temps longs. Cette mesure était réalisée en observant la décroissance des étiquettes (« tags ») pendant une période de plusieurs secondes. Ces expériences ont rapporté un *ADC* dans le poumon humain sain d'environ 0,02 cm²/s, donc beaucoup plus petit que les valeurs d'*ADC* mesurées à des temps de diffusion courts (~ 10 fois plus petit). Dans une étude postérieure, Woods *et al.* [134- Woods 2004] a raffiné cette approche d'étiquetage pour la mesure de la diffusion à temps long, et il a obtenu des cartes spatiales d'*ADC*. Les valeurs d'*ADC* moyennes à temps long trouvées étaient de l'ordre de 0,014 cm²/s pour les poumons sains de chien, et de 0,046 cm²/s pour les poumons emphysemateux de chien. Plus récemment, avec une séquence basée sur le même principe d'étiquetage, Woods *et al.* [135- Woods 2005] a rapporté des valeurs moyennes d'*ADC* à temps long d'environ 0,022 cm²/s pour les poumons *ex vivo* sains humains. Finalement, Fichelle *et al.* [136-

Fichele 2005] a mesuré la diffusion à temps long en employant une méthode de « slice-washout » dans laquelle l'aimantation longitudinale dans une tranche est saturée. Dans cette étude une valeur d' ADC de $0,034 \text{ cm}^2/\text{s}$ a été trouvée pour le poumon humain sain.

Une hypothèse implicite des méthodes précédemment discutées pour mesurer la diffusion à temps longs, est que l' ADC est supposé constant au cours de la période d'acquisition de plusieurs secondes. Cependant, vu la structure complexe du poumon, il est raisonnable de compter que l' ADC à temps long restera dépendant du temps de diffusion. En outre, nous présumons que le rapport entre ADC et temps de diffusion peut être changé avec la maladie et peut être particulièrement sensible aux maladies qui affectent les petites et moyennes voies aériennes [126- Wang 2006]. Pour ces méthodes existantes pour évaluer la diffusion de l'hélium-3 à temps long, l' ADC était déterminé à chaque mesure pour une valeur unique du temps de diffusion. Un travail réalisé par Wang *et al.* [126- Wang 2006] a donné la possibilité de mesurer la diffusion à temps long dans les poumons humains pour une série de temps de diffusion particuliers. La séquence utilisée est basée sur le principe de l'écho stimulé. Au début de la séquence, un codage spatial est réalisé par l'application de deux impulsions de 90° séparés par un gradient de déphasage. A l'issue de cette préparation, le codage spatial a été transféré sur l'axe longitudinal. Puis les mesures sont effectuées à des temps de diffusion variables par des impulsions RF petit angle, suivie chacune d'une impulsion de gradient de rephasage. Le principe est donc d'utiliser une faible partie de l'aimantation longitudinale à chaque mesure. La séquence a été utilisée soit en mesure globale, soit en imagerie (balayage du plan de Fourier cartésien). Dans ce dernier cas de mesure, la détermination du temps de diffusion est entachée d'une incertitude, puisqu'il faut plusieurs excitations pour réaliser l'image.

6.2. Protocole des expériences sur les animaux

Les expériences ont toutes été menées sur des rats mâles Wistar, au cours de deux sessions de mesure. Au cours de la première session, nous avons pu examiner cinq animaux sains (poids de 250 g). Durant la seconde, les expériences ont été réalisées sur vingt et un rats, dix rats sains (poids de 193-290 g) et onze rats avec emphysème (poids de 247-330 g). L'emphysème a été induit par un protocole standardisé développé à l'Université de Madrid, par injection de 0,5 mL d'une solution aqueuse d'élastase dans la trachée. Alors que la dose usuelle est de 75 U.I., pour notre étude, les doses d'élastase injectées aux rats emphysémateux ont varié entre 12,5 U.I. et 50 U.I. En effet sur le groupe d'animaux préparés pour cette étude, la mortalité s'est avérée beaucoup plus

élevée que dans le protocole habituel, aussi les doses ont dû être adaptées. Les rats sont normalement étudiés 45 jours après injection de l'élastase. Pour notre étude, en raison des problèmes de préparation rencontrés, ce délai était en fait plus court.

Finalement, la dose était de 50 U.I. pour un animal (rat #21), de 30 U.I. pour un animal (rat #18), de 25 U.I. pour deux animaux (rats #13 et 14), et finalement de 12,5 U.I. pour sept animaux (rats #6, 7, 8, 9, 10, 11 et 12).

Tous les animaux sont anesthésiés par administration intra-péritonéale de thiopental ($15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), puis trachéotomisés et placés allongés dans l'imager 0,1 T. La pression trachéale est surveillée pendant les expériences à l'aide d'un capteur de pression Honeywell (DC001NGC4). Les acquisitions RMN et IRM sont réalisées immédiatement après une inhalation forcée d'hélium-3 hyperpolarisé pur ou d'hélium-3 mélangé à l'hélium-4.

Dans plusieurs équipes travaillant sur le petit animal, un administrateur de gaz dédié est utilisé, de façon à mieux contrôler les conditions expérimentales d'administration du gaz et de ventilation de l'animal. La plupart du temps, pour des animaux anesthésiés, il faut cependant alors utiliser un mode de ventilation forcée permanent. Pour nos expériences, nous espérions disposer de l'administrateur développé par l'équipe de l'Université de Madrid, mais cela s'est avéré impossible. Aussi avons-nous laissé l'animal en respiration spontanée, sauf pour l'administration de gaz polarisé qui a été effectuée avec une seringue placée directement sur un cathéter trachéal, avec contrôle de la pression trachéale.

Au cours de la première session de mesure, et pour un animal sain dans la deuxième, la mesure RMN a été réalisée immédiatement après inhalation forcée du gaz. Nous avons adopté un protocole de rinçage avant chaque mesure RMN pour les autres mesures, pour tenter de comparer nos résultats à ceux obtenus dans la collaboration entre l'équipe de Madrid et Boehringer-Ingelheim. Avant chaque expérience, on effectue deux manœuvres de respiration forcée *via* une seringue branchée directement sur la trachéotomie du rat et sur le capteur de pression, de façon à « rincer » les poumons du rat avec de l'hélium-4. La pression trachéale du rinçage par l'hélium-4 était typiquement dans la gamme 15 à 30 mbar. Immédiatement après ce rinçage, pour chaque mesure, 2-15 mL d'hélium-3 pur ou d'hélium-3 mélangé à l'hélium-4 étaient transférés dans la seringue (cf. Figure 3-3) pour être administrés au rat *via* un cathéter trachéal. La pression trachéale était notée pour chaque expérience et se trouvait dans la gamme 5 à 30 mbar.

Après les mesures menées *in vivo*, les rats ont été sacrifiés et les poumons ont été enlevés et conservés au formol pour être analysés à l'université de Madrid.

6.3. Etude de la diffusion à intensité de gradient variable

Les mesures de diffusion réalisées pour évaluer l'atténuation du signal en fonction du changement de l'intensité du gradient bipolaire G donnent un T_2 de l'ordre de 11,7 s pour un temps d'inter-écho de 20 ms, en bon accord avec les mesures déjà effectuées au laboratoire sur petit animal et sur volontaire. L'amplitude du signal a pu être déterminée avec une incertitude de 0,05%-0,5%. Pour réaliser les expériences, la séquence CPMG à amplitude de gradient variable a été utilisée (cf. Figure 5-1). La décroissance du signal a été étudiée pour huit rats sains avec une intensité maximale du gradient de diffusion de 5,26 mT/m. Pour ces mesures, une seringue d'hélium-3 mélangé à l'hélium-4 est administrée aux poumons de chacun des rats étudiés, et le protocole comportait deux rinçages comme discuté plus haut.

Pour situer ces mesures par rapport à celles présentées sur les fantômes d'acinus au Chapitre 4, on peut évaluer les valeurs de p et q en prenant $D_0 = 2 \text{ cm}^2/\text{s}$ (hélium pur), et $L = 100 \text{ }\mu\text{m}$ pour la taille alvéolaire chez le rat. On obtient ainsi p de l'ordre de 200, et q autour de 0,6 pour un gradient de 3 mT/m. La valeur de p nous place donc dans un régime de diffusion intermédiaire, mais le paramètre $p*q^2$ reste autour de 70, donc inférieur à la limite pour laquelle les données sur les fantômes indiquaient la limite de validité du régime Gaussien.

La Figure 6-1 montre l'atténuation du signal pour les huit rats en fonction du gradient de diffusion bipolaire au carré. Le comportement de la décroissance du signal a presque la même forme pour tous les rats avec des atténuations proches. Seul pour le rat #3, le signal est beaucoup plus atténué pour les 3 derniers points, comparé aux autres rats.

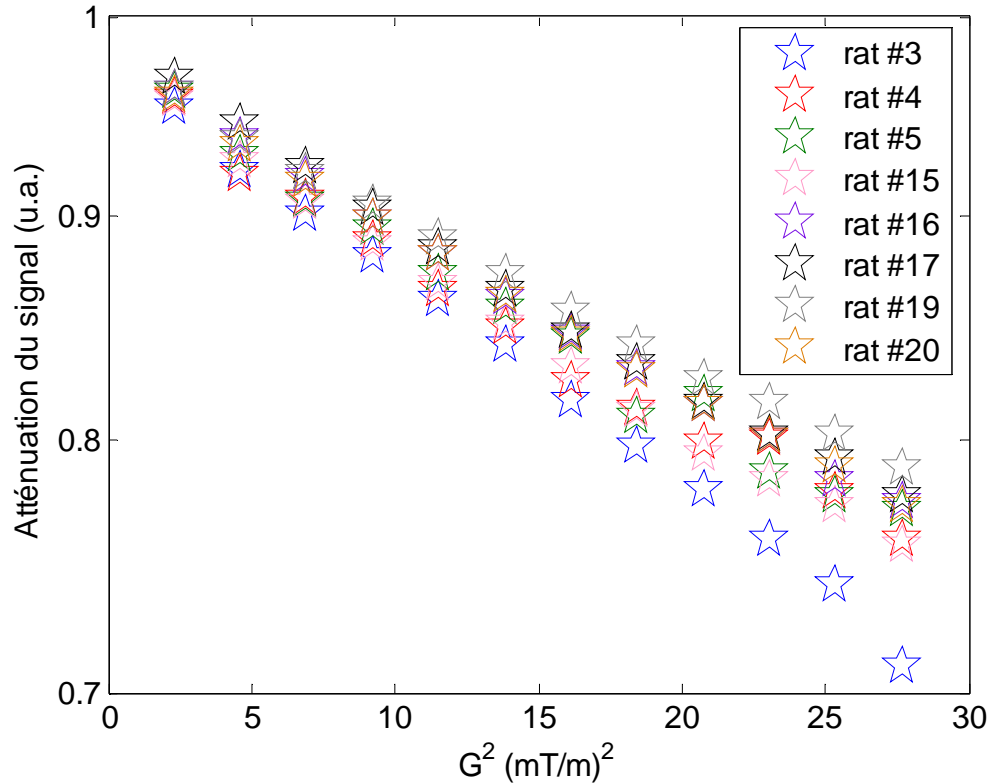


Figure 6-1 Atténuation du signal semi-log normalisé en fonction du gradient de diffusion bipolaire G . Les résultats sont présentés pour huit rats sains, et pour le protocole avec deux rinçages.

Pour cette catégorie des rats, la valeur moyenne du temps T_2 est calculée et vaut $T_{2\text{ moyen}} = 11,69 \pm 1,84$ s. Comme dans le cas des fantômes d'acinus pulmonaire à intensité de gradient variable, les valeurs des ADC sont trouvées pour chacun des huit rats à partir de l'atténuation expérimentale trouvée au plus faible gradient de diffusion ($G = 1,519$ mT/m). La valeur moyenne des ADC trouvés pour tous les rats sains ainsi que l'écart type correspondant, sont calculés où $ADC_{\text{moyen}} = (13,9 \pm 1,7) \cdot 10^{-2}$ cm²/s.

Notons que l'atténuation correspondante reste relativement faible ($\sim 0,96$) mais elle est déterminée avec une excellente précision (meilleure que 0,002). En tout cas elle est nettement plus grande que les valeurs d'atténuation employées habituellement dans les protocoles avec imagerie. En raison de la limitation en signal sur bruit accessible en imagerie, on utilise le plus souvent une atténuation de l'ordre de 0,5. Dans nos conditions expérimentales, cela reviendrait à se placer en-dehors du régime Gaussien.

La mesure a été réalisée dans les mêmes conditions pour neuf autres rats emphysemateux traités avec une dose d'élastase variant entre 12,5 et 50 U.I. et avec le même mélange de gaz. Les mesures menées dans ce cas donnent un T_2 du même ordre que pour les rats sains $T_{2\text{ moyen}} = 11,66 \pm 1,16$ s. La Figure 6-2 montre l'atténuation du

signal en fonction du gradient de diffusion bipolaire pour les douze intensités. L'atténuation du signal a le même comportement de décroissance mais avec des intensités différentes pour les neuf cas étudiés.

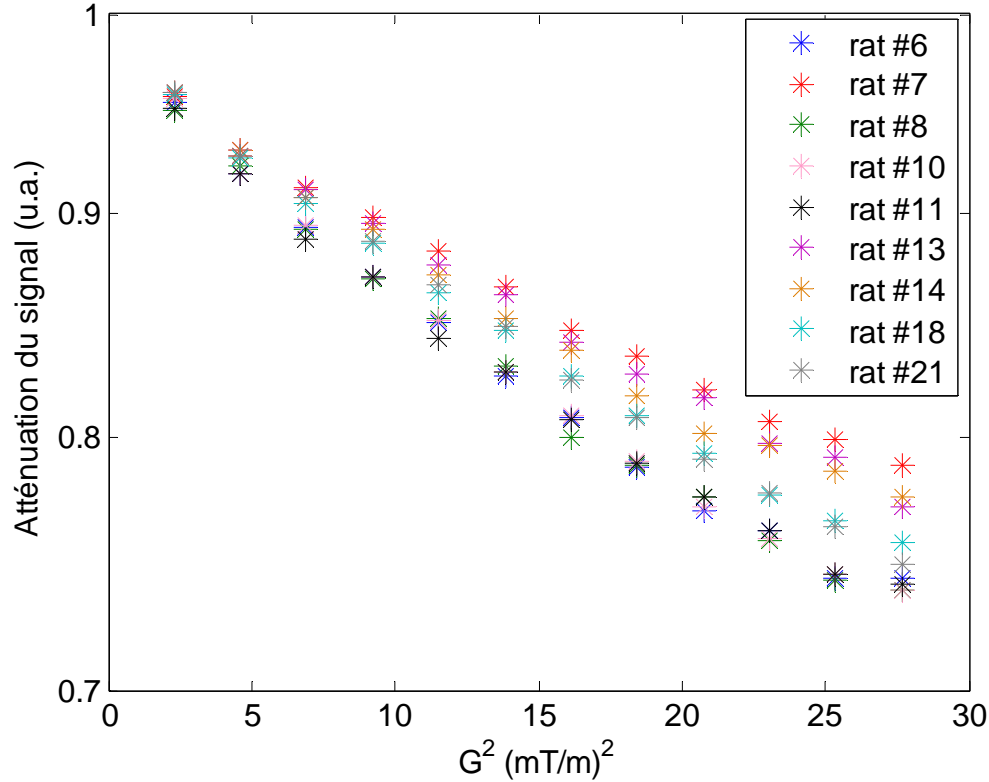


Figure 6-2 Atténuation du signal semi-log normalisé en fonction du gradient de diffusion bipolaire G . Les résultats sont présentés pour neuf rats avec emphysème.

Les ADC ont été calculés de la même façon pour cette série de rats et l' ADC moyen avec son écart type est calculé et vaut dans ce cas $ADC_{\text{moyen}} = (15,5 \pm 1,2) \cdot 10^{-2} \text{ cm}^2/\text{s}$.

Enfin, la variation de l' ADC_{moyen} entre les deux catégories des rats étudiées était significative ($p_{\text{student}}(ADC)$) et égale à 0,019 ; celle de T_2 était non significative ($p_{\text{student}}(T_2)$) et vaut 0,093, une valeur plus grande que 0,05.

6.4. Etude de la diffusion à temps longs

Des mesures globales d' ADC ont été réalisées avec la séquence CPMG à temps de diffusion variable (cf. Figure 5-2). Rappelons que le temps de diffusion Δ séparant le début de la première impulsion du gradient du début de la deuxième impulsion varie entre

5 et 45 ms par pas de 10 ms. Les expériences ont été faites sur les rats sains et avec de l'emphysème pour deux compositions de gaz, hélium-3 pur d'une part et hélium-3 mélangé à l'hélium-4 d'autre part.

6.4.1. Mesure de l'ADC avec de l'hélium-3 pur

La mesure de l'atténuation de signal a été réalisée *in vivo* sur cinq rats sains (rats #a, b, c, d et e) au cours d'une première session de mesures et sur un rat sain (rat #1) au cours d'une deuxième session. Durant la première session, une seule expérience a été réalisée sur chacun des cinq rats. Par contre sur le rat #1 de la seconde session, les expériences ont été répétées trois fois. La répétition des expériences permet d'évaluer la reproductibilité des valeurs d'ADC obtenues à chaque temps de diffusion dans nos conditions de mesure. Pour cette série d'expériences, le gaz administré aux rats était de l'hélium-3 pur. La pression trachéale de gaz était dans la gamme 5-15 mbar pour toutes les mesures.

Les expériences donnent un T_2 de l'ordre de 2,2 s au temps d'écho de 100 ms. La Figure 6-3 montre ADC calculé selon l'équation <5-3> pour les différentes acquisitions en fonction du temps de diffusion Δ .

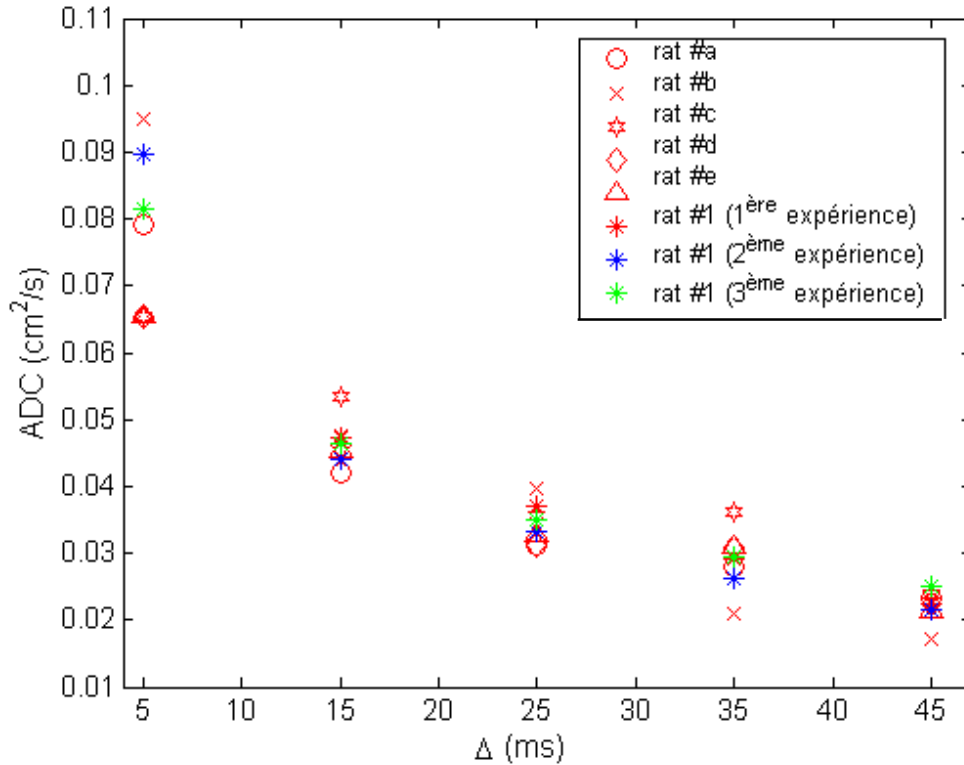


Figure 6-3 Coefficient de diffusion apparent (ADC) tracé en fonction du temps de diffusion Δ . Les expériences ont été réalisées sur six rats sains et répétées trois fois sur un rat sain (#1) de la seconde session de mesures. Le gaz administré aux rats durant les mesures était de l'hélium-3 pur.

Les valeurs moyennes d' ADC pour tous les temps de diffusion Δ ainsi que les écarts types correspondants sont reportés dans le Tableau 6-1.

Tableau 6-1 Valeurs de b et d' ADC (moyenne \pm écart type) aux différents temps de diffusion Δ pour les six rats sains, en prenant compte des expériences qui ont été répétées 3 fois sur le rat de la seconde session.

Δ (ms)	b (s/cm ²)	ADC global (cm ² /s)
5	1,526	$(7,9 \pm 1,5) \cdot 10^{-2}$
15	5,514	$(4,7 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$
25	9,503	$(3,4 \pm 0,3) \cdot 10^{-2}$
35	13,49	$(2,9 \pm 0,4) \cdot 10^{-2}$
45	17,48	$(2,2 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$

La valeur d' ADC global diminue systématiquement en augmentant le temps de diffusion Δ , par presque un facteur 4 sur la gamme étudiée. La reproductibilité est de 6 à 19% sur l'ensemble des temps de diffusion.

Enfin nous avons vérifié que la pression n'a pas d'effet significatif sur le comportement de l'atténuation du signal et par suite sur les valeurs d' ADC calculées.

6.4.2. Mesure de l' ADC avec de l'hélium-3 mélangé à l'hélium-4

La même expérience a aussi été effectuée avec de l'hélium-3 hyperpolarisé mélangé à l'hélium-4 dans d'autres animaux. Les mesures ont été réalisées *in vivo* sur huit rats sains et onze rats avec de l'emphysème. Sur chacun des rats, l'expérience a été répétée deux à trois fois. Ici, seule une expérience est présentée pour chacun des rats dans les deux séries mais les calculs des ADC sont faits pour toutes les expériences réalisées et tous les rats. Les mesures donnent pour les deux séries de mesure un T_2 d'environ 3 s au temps d'écho de 100 ms.

Nous présentons tout d'abord les résultats obtenus sur les rats sains. La pression trachéale de gaz administré dans les poumons était dans la gamme 5-30 mbar pour toutes les mesures. La Figure 6-4 montre la décroissance d' ADC pour les différents rats en fonction du temps de diffusion Δ . Comme plus haut, ADC est ici calculé selon l'équation <5-3> à partir de l'atténuation expérimentale.

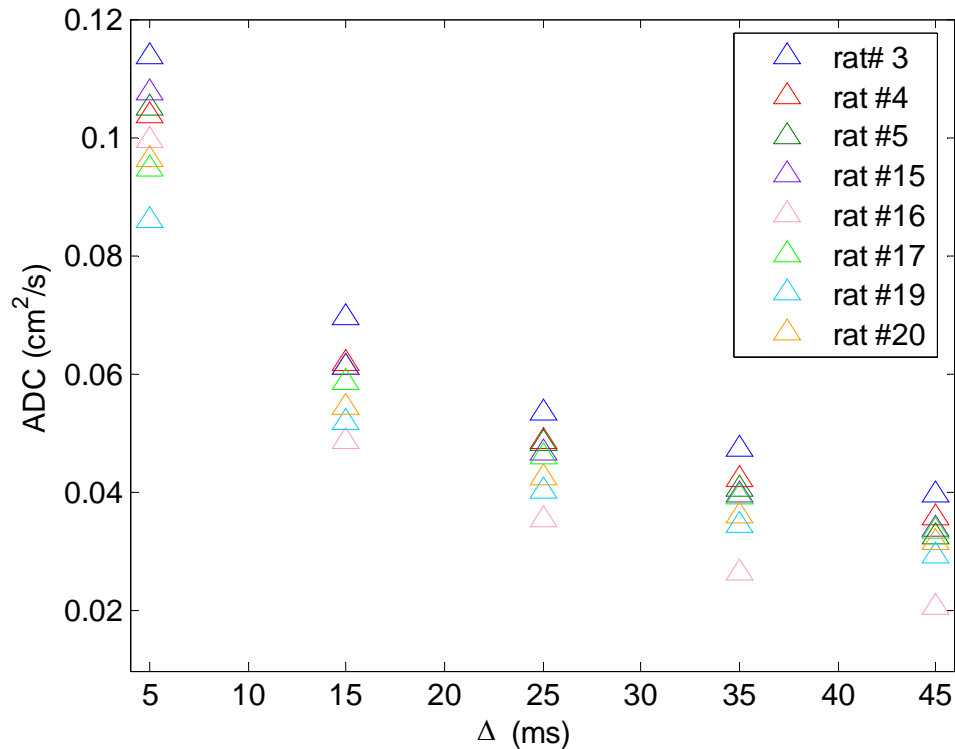


Figure 6-4 Coefficient de diffusion apparent (ADC) en fonction du temps de diffusion Δ . Les résultats sont montrés pour huit rats sains. L'hélium-3 hyperpolarisé est mélangé à de l'hélium-4.

Pour chaque animal, on constate systématiquement une décroissance importante de l' ADC sur la gamme de temps explorée. Cependant, pour le même temps de diffusion, il y a d'importantes différences entre les animaux, parfois de 30% et qui peut parfois atteindre jusqu'à 48% (rat #3 et #16, $\Delta = 10-45$ ms).

Les valeurs moyennes d' ADC ainsi que les écarts types correspondants pour la série des rats sains sont reportés dans le Tableau 6-2. La valeur globale d' ADC diminue systématiquement quand le temps de diffusion Δ augmente, par presque un facteur 4 sur la gamme de temps étudiée. Il faut signaler que la reproductibilité était de 10-23% entre les différents animaux pour toutes les expériences.

Tableau 6-2 ADC moyen pour toutes les mesures réalisées (11 mesures) sur les poumons des rats sains (8 rats) de la Figure 6-4 aux différents temps de diffusion Δ . Le gaz utilisé ici était de l'hélium-3 hyperpolarisé mélangé à l'hélium-4.

Δ (ms)	b (s/cm ²)	ADC global (cm ² /s)
5	1,526	$(10,5 \pm 1,2) \cdot 10^{-2}$
15	5,514	$(5,8 \pm 0,6) \cdot 10^{-2}$
25	9,503	$(4,4 \pm 0,6) \cdot 10^{-2}$
35	13,49	$(3,7 \pm 0,7) \cdot 10^{-2}$
45	17,48	$(3,1 \pm 0,7) \cdot 10^{-2}$

Nous présentons maintenant les résultats obtenus pour les onze rats avec de l'emphysème. Les ADC trouvés pour cette catégorie seront comparés avec ceux des rats sains.

La Figure 6-5 montre la décroissance de ADC pour les différents rats en fonction du temps de diffusion Δ . La pression trachéale était dans la gamme 5-30 mbar pour toutes les mesures.

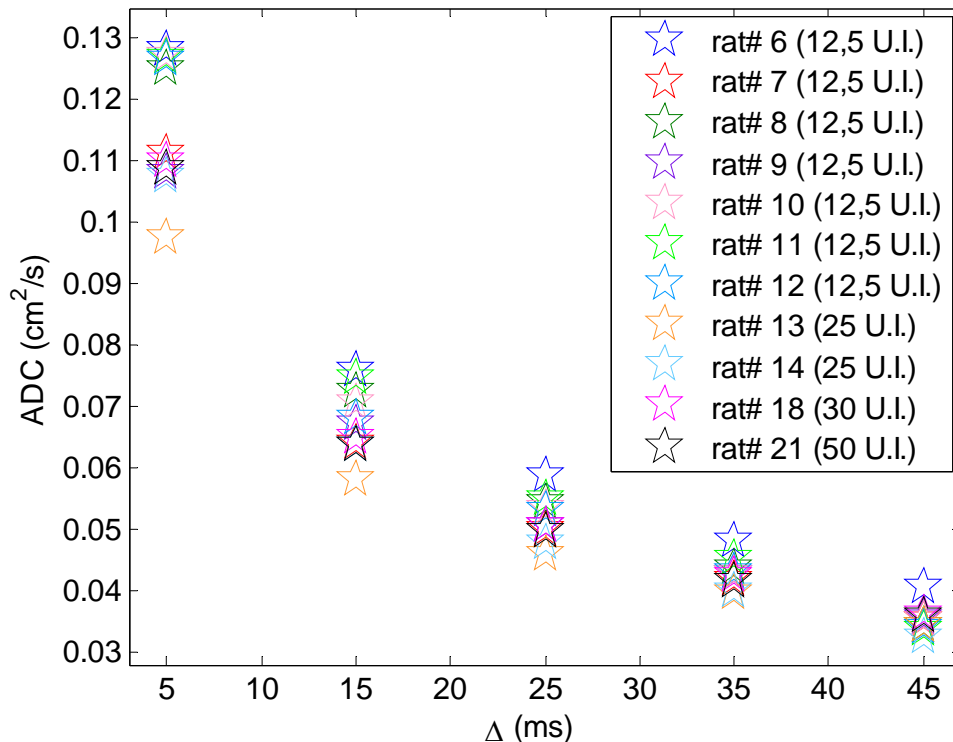


Figure 6-5 Coefficient de diffusion apparent (ADC) en fonction du temps de diffusion Δ . Les mesures sont réalisées sur onze rats avec de l'emphysème. L'élastase est injecté aux rats sous différentes doses. Les expériences sont réalisées avec un mélange d'hélium-3 hyperpolarisé et d'hélium-4.

Les valeurs moyennes d'*ADC* pour cette série sont reportées dans le Tableau 6-3. Pour ces mesures aussi on observe une décroissance systématique avec le temps de diffusion Δ pour chaque animal, d'un facteur de l'ordre de 4. Il apparaît un écart à même temps de diffusion entre animaux de l'ordre de 20%.

Tableau 6-3 *ADC* moyen pour toutes les mesures réalisées (20 mesures) sur les poumons des rats emphysemateux (11 rats) de la Figure 6-5 aux différents temps de diffusion Δ . Le gaz utilisé ici était de l'hélium-3 hyperpolarisé mélangé à l'hélium-4.

Δ (ms)	b (s/cm ²)	<i>ADC</i> global (cm ² /s)
5	1,526	$(11,4 \pm 1,7) \cdot 10^{-2}$
15	5,514	$(6,4 \pm 1,1) \cdot 10^{-2}$
25	9,503	$(4,8 \pm 0,9) \cdot 10^{-2}$
35	13,49	$(3,9 \pm 0,7) \cdot 10^{-2}$
45	17,48	$(3,2 \pm 0,7) \cdot 10^{-2}$

Enfin, nous avons vérifié que les différences de dose d'élastase injectée n'ont pas d'influence sur les résultats. De plus, comme pour l'hélium-3 pur et pour les deux catégories étudiées (sains et emphysemateux), la pression trachéale n'a pas non plus d'effet sur la décroissance de l'atténuation du signal et par suite pas non plus sur les valeurs d'*ADC*.

La significativité trouvée entre les deux catégories des rats et pour toute la gamme de temps étudiée a une valeur inférieure à 0,03 sauf pour le temps de diffusion le plus grand ($\Delta = 45$ ms) où celle-ci devient de l'ordre de 0,06.

6.5. Images FLASH avec pondération de diffusion

Des images FLASH pondérées par diffusion ont été réalisées sur tous les rats sains et emphysemateux dans le but de déterminer l'*ADC* par un protocole considéré comme une référence, et de vérifier si on pouvait ainsi distinguer les deux catégories de rats. La séquence FLASH utilisée (cf. Figure 3-20) comporte deux valeurs de b ($b = 0$ et $b \neq 0$). Ces valeurs avec les autres paramètres utilisés pour la réalisation de ces images, ont été présentées dans le paragraphe 3.4.2. Le gradient de diffusion bipolaire a la même forme que dans la séquence CPMG avec un temps de diffusion $\Delta = 5$ ms. Nous avons d'abord examiné comment la méthode de traitement des images influence les valeurs obtenues, ce que nous présentons ci-dessous en détails. Puis les résultats obtenus sont

illustrés par une présentation des cartes d'*ADC*. Nous indiquons finalement les valeurs moyennes des *ADC* ainsi retenus pour les rats sains et emphysémateux.

6.5.1. Méthode de détermination des cartes *ADC*

Pour calculer les cartes d'*ADC* pour chacun des rats, trois méthodes ont été utilisées pour déterminer le *RSB* et retenir les pixels à calculer. Pour les méthodes 1 et 2, le bruit est choisi comme la moyenne des quatre lignes des bords de l'image non pondérée par diffusion. Ce bruit est ainsi utilisé pour les deux images sans et avec pondération de diffusion. Après cette étape et pour la méthode 1, le signal est pris comme 12 fois le bruit choisi. Donc seuls les pixels dont le niveau sur l'image non pondérée est supérieur à ce seuil sont retenus dans la carte d'*ADC*, les autres étant mis à zéro. La méthode 2 suit la même démarche, mais en prenant un seuil plus faible, les pixels étant retenus si leur signal est 4 fois plus grand que le bruit. Enfin, la méthode 3 a pour principe de laisser l'opérateur choisir sur l'image non pondérée par diffusion la région considérée comme contenant le bruit et de prendre ensuite ce bruit pour les deux images avec et sans pondération par diffusion. Dans ce cas, le signal est choisi comme 12 fois plus grand que le bruit. Cette dernière méthode a pour but de tester s'il est raisonnable de retenir pour le bruit les lignes au bord de l'image (comme dans la méthode 1) ou s'il est nécessaire d'avoir une intervention de l'opérateur pour délimiter la région de bruit de façon plus fine.

La Figure 6-6 montre un premier exemple des images des poumons sans et avec pondération par diffusion d'un rat sain avec les *RSB* trouvés d'après les deux méthodes 1 et 2. Le *RSB* trouvé sur les deux images est normalement plus élevé avec la méthode 1 qu'avec la méthode 2, puisqu'on a restreint l'analyse à des pixels de niveau de signal plus fort. L'histogramme donnant l'*ADC* trouvé par les deux méthodes ainsi précitées est aussi présenté. A droite de la Figure, les deux cartes d'*ADC* sont présentées, l'une avec la méthode 1 et l'autre avec la méthode 2. On remarque que certains pixels (trachée, région artefactuelle en-dessous des poumons) sont conservés avec la méthode 2 tandis que pour la méthode 1 la région analysée retenue est limitée aux poumons seuls. La méthode 3 est plus fastidieuse pour l'opérateur, mais elle lui permet d'assurer un choix optimal de la région de bruit.

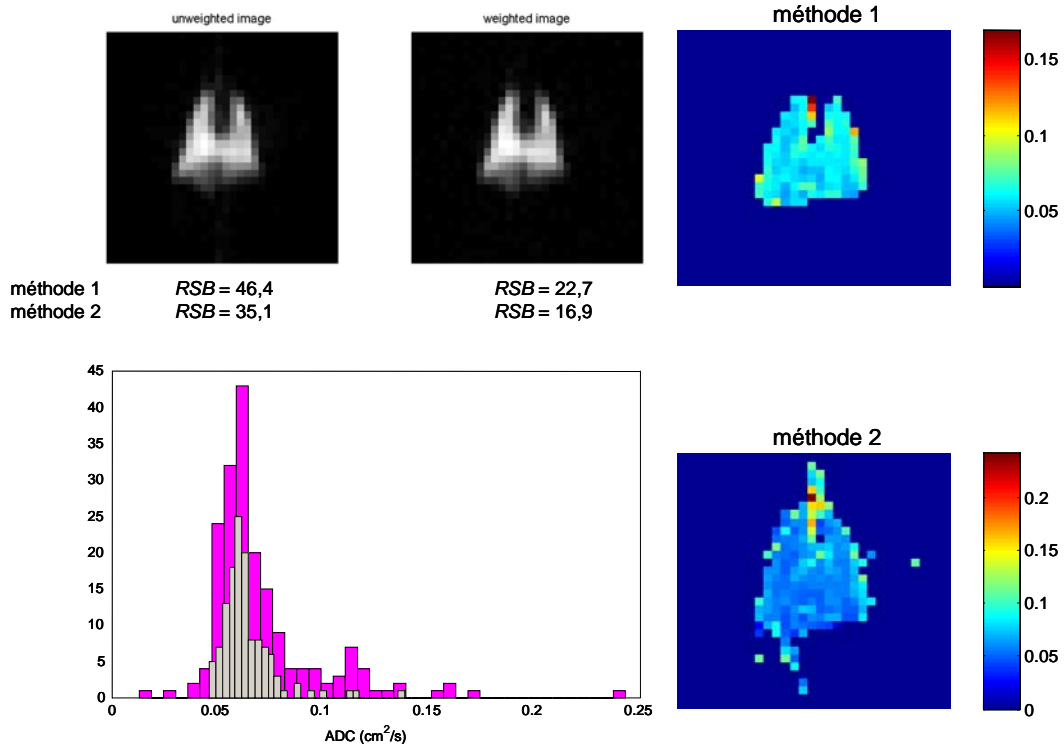


Figure 6-6 En haut à gauche : images des poumons sains du rat# 19 sans et avec pondération par diffusion. Le RSB est calculé par les deux méthodes 1 et 2 et est présenté pour chaque image. En bas à gauche : l'histogramme correspondant pour les deux méthodes utilisées (en gris pour la méthode 1 et en rose pour la méthode 2). A droite : les cartes d' ADC sont présentées, trouvées par les deux méthodes 1 et 2. Notons que les échelles de couleur n'ont pas le même maximum. Les pixels de trachée ont par exemple un ADC plus fort que le parenchyme, mais ils ne sont retenus que pour la méthode 2.

Un autre exemple avec la même procédure appliquée est présenté pour un rat emphysémateux sur la Figure 6-7 et permet les mêmes observations.

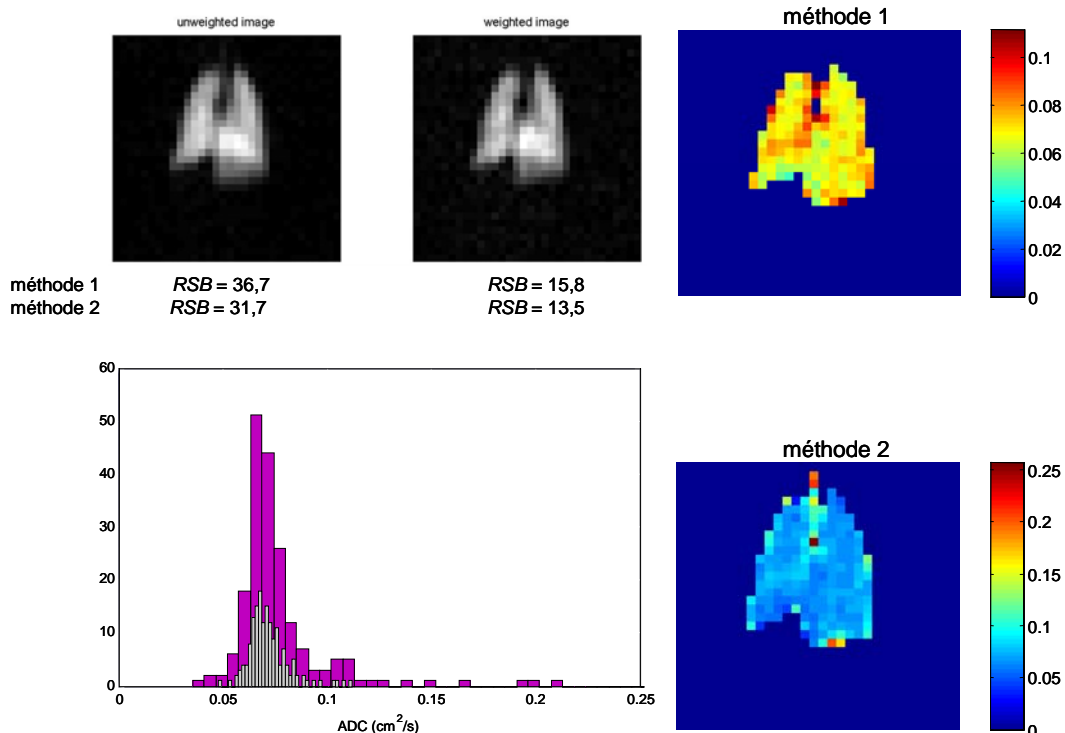


Figure 6-7 En haut à gauche : images des poumons malades du rat# 7 sans et avec pondération par diffusion. Le RSB calculé par les deux méthodes 1 et 2 est donné pour les deux images. En bas à gauche : l'histogramme correspondant pour les deux méthodes utilisées (en gris : méthode 1, en rose : méthode 2). A droite : les cartes d' ADC trouvées d'après les deux méthodes choisies 1 et 2.

Finalement la Figure 6-8 montre les résultats obtenus par les trois méthodes et pour toutes les catégories des rats. L'histogramme présente les moyennes des ADC ainsi que les écarts type correspondants.

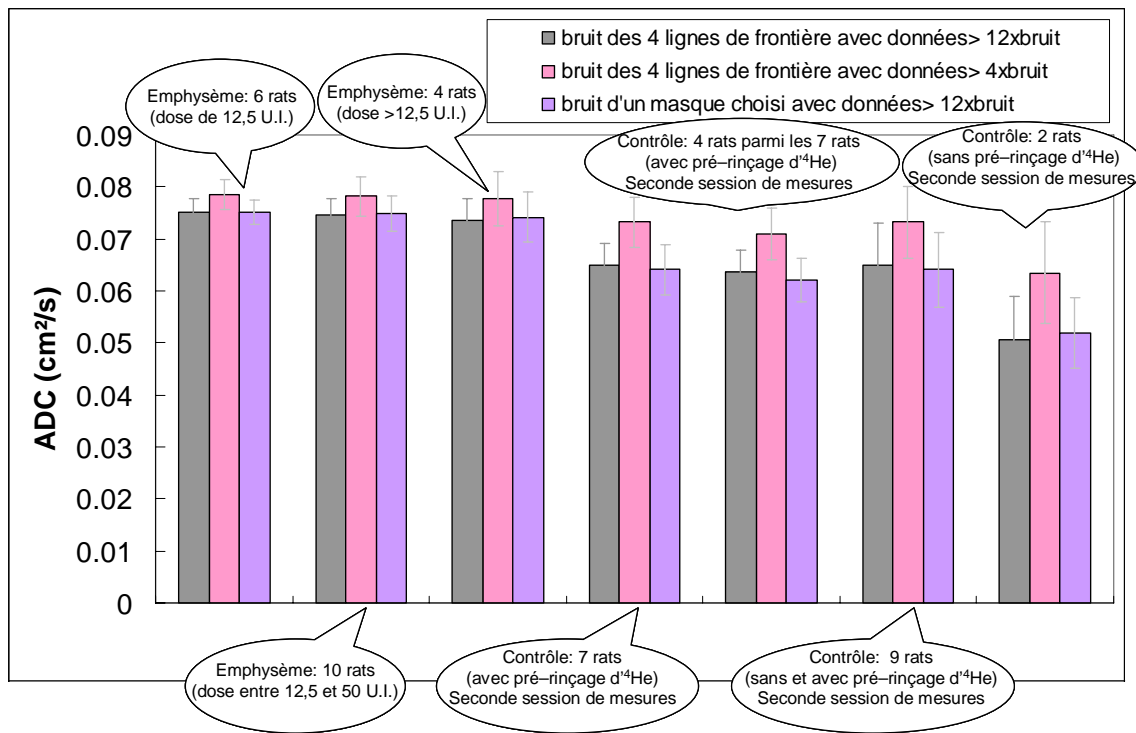


Figure 6-8 Histogramme présentant les valeurs moyennes d'ADC pour toutes les expériences réalisées sur tous les rats disponibles. Les trois couleurs désignent les trois méthodes utilisées pour le calcul d'ADC (Gris : méthode 1 ; Rose : méthode 2 ; Mauve : méthode 3). Pour chaque méthode, le bruit est choisi d'une manière différente.

On remarque que les résultats obtenus avec les méthodes 1 et 3 sont assez similaires, tandis qu'avec la méthode 2, les valeurs moyennes d'ADC sont systématiquement plus élevées par rapport aux deux autres méthodes. De plus, la distinction entre populations de rats sains et avec emphysème est plus nette avec les méthodes 1 et 3 qu'avec la méthode 2, les écart-types apparaissant plus importants pour celle-ci.

La figure montre également qu'on peut distinguer les valeurs d'ADC obtenues sur les rats sains selon le protocole respiratoire utilisé, l'ADC étant significativement plus faible sans pré-rinçage par l'hélium-4. L'effet va dans le sens attendu (diffusion légèrement plus rapide pour le protocole avec deux rinçages préalables). On confirme par ailleurs que la dose dans le mode préparatoire des animaux avec emphysème n'a pas d'effet particulier, c'est-à-dire qu'on ne distingue pas les animaux avec les doses les plus fortes des autres. Cette conclusion est en effet la même pour nos résultats obtenus par la méthode globale, mais elle n'est pas définitive en raison du petit nombre d'animaux explorés.

Tableau 6-4 Valeurs moyennes des *ADC* trouvées pour tous les rats de chaque catégorie avec les écarts types correspondants. Les *ADC* montrés sont obtenus par chacune des trois méthodes présentées.

Catégorie	Signal > 12×bruit	Signal > 4×bruit	Masque
<i>ADC</i> (cm ² /s) : 9 rats contrôle	$(6,50 \pm 0,42) \cdot 10^{-2}$	$(7,32 \pm 0,48) \cdot 10^{-2}$	$(6,41 \pm 0,48) \cdot 10^{-2}$
<i>ADC</i> (cm ² /s) : 10 rats emphysémateux	$(7,45 \pm 0,32) \cdot 10^{-2}$	$(7,81 \pm 0,37) \cdot 10^{-2}$	$(7,48 \pm 0,33) \cdot 10^{-2}$

Finalement nous avons retenu la méthode 1 pour les raisons suivantes : premièrement les images (cf. Figure 6-6 et Figure 6-7) montrent que trop de pixels non significatifs sont retenus pour un seuil mis à 4 fois le bruit (méthode 2), alors que le choix de 12 est satisfaisant ; deuxièmement les méthodes 1 et 3 donnent des résultats équivalents, ce qui indique que l'évaluation du bruit par les quatre bords de l'image est suffisamment robuste.

6.5.2. *ADC* pour les poumons sains et avec emphysème

La Figure 6-9 montre les cartes d'*ADC* pour des rats sains (à gauche) et pour des rats avec de l'emphysème (à droite). Les résultats sont présentés pour trois rats de chaque catégorie seulement.

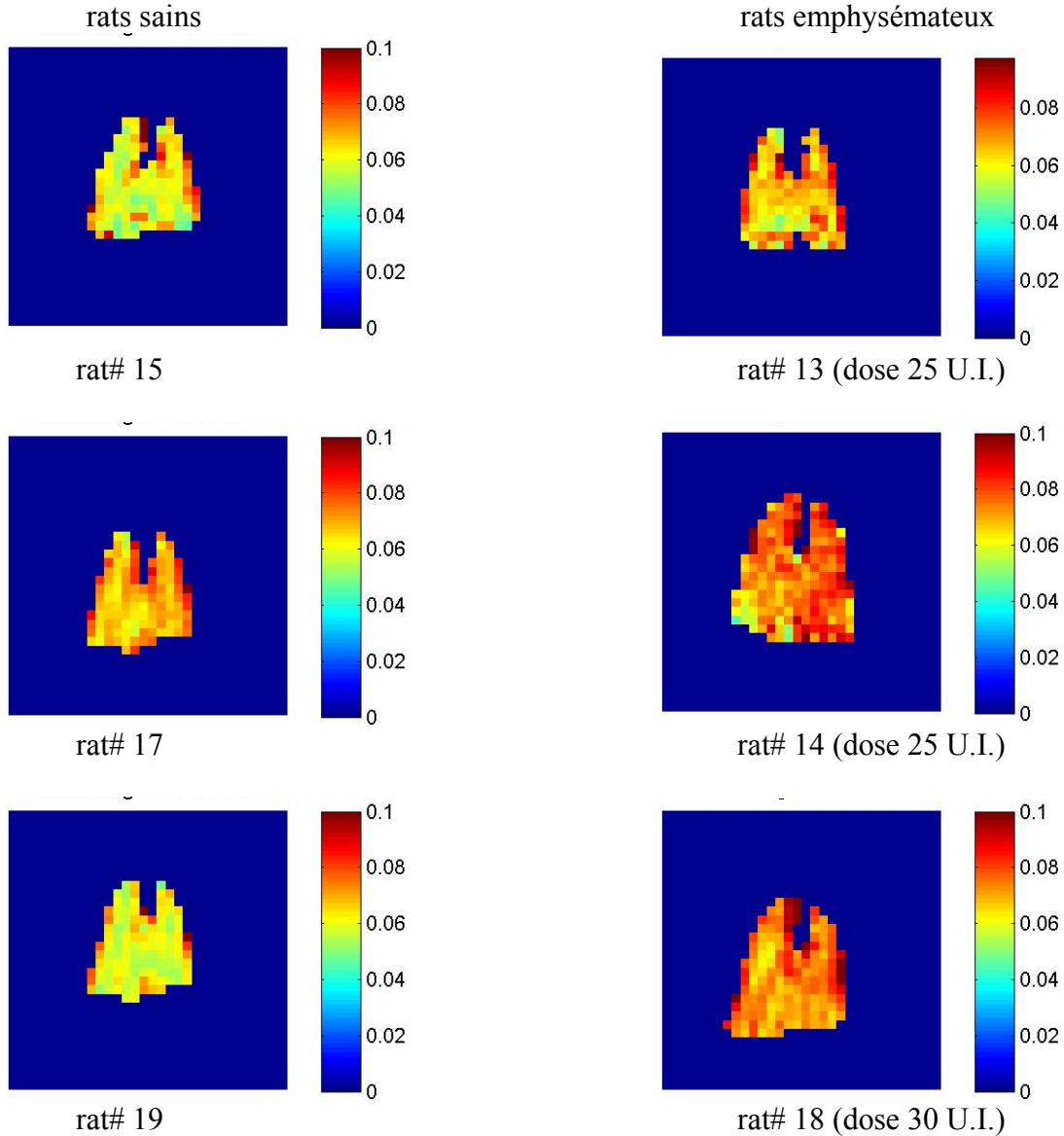


Figure 6-9 Cartes d'ADC trouvées d'après méthode 1. A gauche : cartes d'ADC pour les rats sains. A droite : cartes d'ADC pour les rats avec de l'emphysème. Les résultats sont présentés pour trois rats des deux séries. Pour toutes les images présentées, l'échelle de couleur a été mise sur le même intervalle (maximum d'ADC égal à 0,1 cm²/s)

Enfin, et avec ce choix, les valeurs moyennes des ADC pour les rats sains sont de $(6,50 \pm 0,42) \cdot 10^{-2}$ cm²/s et pour les rats avec de l'emphysème de $(7,45 \pm 0,32) \cdot 10^{-2}$ cm²/s. La significativité entre les rats des deux catégories est de l'ordre de $2,11 \cdot 10^{-4}$.

Les valeurs globales d'ADC pour les deux catégories de rats étaient plus élevées que les valeurs d'ADC trouvées avec les images référence FLASH au même $\Delta = 5$ ms. Nous allons analyser l'origine de cet écart important dans la discussion qui suit.

6.6. Discussion

Les longues valeurs de T_2 trouvées confirment des mesures réalisées précédemment avec des modèles animaux et des volontaires à bas champ [137- Guillot 2003], pour lesquels les effets de susceptibilité sont faibles. Des valeurs aussi longues donnent la possibilité de mesurer l'atténuation du signal par diffusion avec une séquence CPMG comportant différentes intensités du gradient de diffusion (1,52-5,26 mT/m) ou appliquée avec différents temps de diffusion (5-45 ms) en moins de 1 s. Cela permet également une durée d'apnée courte pour le rat pendant l'acquisition du signal. À partir du grand angle de la séquence CPMG, l'amplitude de signal a pu être déterminée avec une excellente sensibilité chez les petits animaux (0,05-0,5%).

Deux constatations principales se dégagent à première vue de nos résultats. La première est que nous avons bien retrouvé une différence systématique et la plupart du temps significative entre les valeurs d'ADC trouvées par différents protocoles sur les animaux sains et les animaux avec emphysème. Mais la deuxième est qu'il y a des écarts quantitatifs importants entre les valeurs trouvées par les différentes séquences. Le point essentiel dans notre discussion est maintenant de proposer des explications aussi quantitatives que possible aux différences constatées entre la quantification obtenue par les différents protocoles. Nous allons ensuite discuter quelle serait la méthode la plus pertinente à employer pour obtenir la différence la plus significative possible entre poumons sains et emphysémateux au vu de nos résultats.

Le Tableau 6-5 rassemble les valeurs moyennes de tous les résultats obtenus avec les différentes méthodes de mesure ou d'imagerie, pour tous les animaux sains et tous les animaux avec emphysème, regroupant ainsi les résultats antérieurs. Nous avons ici retenu uniquement les expériences pour lesquelles le protocole de double rinçage préalable avec l'hélium-4 avait été employé.

Tableau 6-5 Comparaison des résultats sur les valeurs moyennes d'ADC obtenues *in vivo* sur le rat par différentes méthodes. Pour toutes ces données, le protocole suivi comportait deux rinçages préparatoires avec de l'hélium-4.

méthode	rats sains (ADC (cm ² /s))	rats avec emphysème (ADC (cm ² /s))
³ He + ⁴ He, Δ = 5 ms	8 rats (8 mesures)	9 rats (9 mesures)
CPMG-12 <i>b</i> (G = 1,519 mT/m)	(13,9±1,7)·10 ⁻²	(15,5±1,2)·10 ⁻²
CPMG-12 <i>b</i> (G = 3,395 mT/m)	(9,25±0,77)·10 ⁻²	(10,5±1,05)·10 ⁻²
³ He + ⁴ He, G = 3,5 mT/m	8 rats (11 mesures)	11 rats (18 mesures)
CPMG-Δ = 5 ms	(10,5±1,2)·10 ⁻²	(11,5±1,6)·10 ⁻²
CPMG-Δ = 45 ms	(3,07±0,68)·10 ⁻²	(3,28±0,69)·10 ⁻²
³ He pur, G = 9,8 mT/m, Δ = 5 ms	5 rats (5 mesures)	10 rats (10 mesures)
FLASH	(6,48±0,49)·10 ⁻²	(7,42±0,34)·10 ⁻²

Il se dégage de ces résultats un certain nombre de conclusions dont certaines semblent contradictoires à première vue, mais qui montrent bien la difficulté de quantifier précisément le paramètre de coefficient de diffusion apparent et les ambiguïtés de comparer les valeurs mesurées dans la littérature par différents protocoles, ainsi que de définir le meilleur protocole pour différencier poumons sains et malades.

Tout d'abord si on tente de comparer quantitativement les mesures réalisées avec les différents protocoles, on constate que les valeurs tirées de la mesure fonction du gradient de diffusion (séquence CPMG avec 12 valeurs de *b*) sont différentes de celles tirées de la version de la même séquence à plusieurs temps, en limitant naturellement la comparaison aux données calculées au même temps de diffusion et à la même population. L'écart est d'environ 11% pour les rats sains, et de l'ordre de 8% pour les rats avec emphysème. Ce résultat est en fait à attribuer au fait que l'intensité de gradient appliquée pour la séquence à plusieurs temps est de 3,5 mT/m, alors que les valeurs d'ADC déduites des mesures à 12 valeurs de *b* ont été obtenues pour des intensités de gradient plus faible (voir Figure 6-1 par exemple). Si maintenant on extrait de la mesure avec 12 *b* les valeurs d'atténuation correspondant à cette même intensité de gradient et qu'on en déduit la valeur correspondante d'ADC (ligne 2 du Tableau 6-5), on retrouve logiquement bien en moyenne un résultat proche pour les rats sains et légèrement différent pour les rats emphysémateux qu'avec l'autre.

De la même façon, les valeurs tirées de la séquence FLASH sont systématiquement plus faibles par près de 27% que celles tirées des mesures globales, pour les poumons sains comme pour les poumons avec emphysème. L'analyse détaillée

des résultats d'imagerie FLASH montre que ce désaccord ne peut être attribué à un *RSB* insuffisant (*RSB* est de l'ordre de 40 à 50 pour l'image non pondérée, et de 15 à 20 sur l'image pondérée), pas plus au fait qu'on ne prendrait pas le même volume en compte dans l'analyse. En effet la variation apportée par la méthode 2, pour laquelle on retenait des pixels provenant entre autres de la trachée, et avec des valeurs locales d'*ADC* plus élevées que sur le parenchyme, reste trop faible par rapport à l'écart constaté. L'autre explication est à nouveau à chercher sur l'intensité de gradient appliquée pour obtenir les images FLASH pondérées en diffusion. On a empiriquement ajusté ce gradient pour obtenir un facteur d'atténuation des pixels de l'image d'un facteur 2, mais l'intensité correspondante est alors de 9,8 mT/m, ce qui est considérable par rapport à la gamme d'intensité de gradient sur laquelle l'atténuation suit en pratique le comportement Gaussien (voir Figure 6-1).

Admettons que l'hypothèse que les prévisions d'écart au modèle Gaussien trouvées dans le Chapitre 4 avec les mesures sur fantômes d'acinus soit généralisable. Cette hypothèse est raisonnable, puisque les fantômes d'acinus ont été construits avec une topologie représentative de l'acinus des mammifères, et que nos mesures sur ces fantômes pour plusieurs pressions ont démontré que l'écart au comportement Gaussien apparaît pour la même valeur de $p*q^2$, indépendamment de la pression du gaz. Il semble donc bien que le système suive une loi d'échelle. Pour la séquence FLASH *in vivo*, on peut évaluer que le rapport $p*q^2$ correspondant est de près de 400. L'atténuation que nous avons mesurée *in vivo* est donc bien reproductible, mais cette mesure a été effectuée en-dehors du domaine de validité de l'approximation Gaussienne (voir Figure 4-17), et logiquement on trouve alors une valeur d'*ADC* « stable », mais sous-évaluée par rapport à la valeur limite à faible gradient, qui est seule représentative du comportement du transport de gaz.

A temps de diffusion variable, nos résultats montrent une diminution d'*ADC* global d'environ un facteur 4 lorsque le temps de diffusion varie entre 5 et 45 ms. Cette observation a été faite aussi bien sur les rats sains qu'avec emphysème, aussi bien pour de l'hélium-3 pur que pour de l'hélium-3 mélangé à l'hélium-4. Ce même ordre de grandeur avait été obtenu par Wang *et al.* [126- Wang 2006] qui a trouvé une diminution semblable pour des humains sains et malades, mais sur des échelles de temps plus longues (de la milliseconde à la seconde). Plusieurs raisons peuvent être suggérées pour expliquer cette divergence d'échelle de temps : i) l'acinus du rat est légèrement plus petit que celui de l'homme (taille alvéolaire de 100 μm pour le rat et plutôt de 300 μm pour l'homme), ii) dans nos expériences des volumes d'hélium-3 pur et d'hélium-3 mélangé à l'hélium-4 comparables à la capacité inspiratoire des rats ont été employés, alors que

dans les mesures globales d'ADC de Wang *et al.* sur des humains un petit bolus de gaz était employé par rapport à la capacité pulmonaire. Il y aurait donc des différences significatives entre les protocoles à la fois sur la composition du gaz intrapulmonaire, mais aussi sur les conditions physiologiques de gonflement. Mais d'un autre côté, nos résultats n'indiquent pas une influence significative de la pression trachéale sur le comportement observé. En effet, on a pu réaliser nos expériences à différentes pressions trachéales allant de 5 jusqu'à 30 mbar sans observer de conséquence significative sur le résultat quantitatif d'ADC. On pourrait aussi invoquer des différences du protocole de mesure (profil temporel du gradient, durée ...).

Il faut enfin considérer que ces valeurs d'ADC à temps variable restent elles aussi très sujettes à discussion et interprétation, étant donné les « surprises » que nous avons déjà constatées sur les confrontations entre les différentes mesures. Pour des mesures à temps long, si la même règle de conserver un paramètre $p \cdot q^2$ inférieur à 100 pour respecter une atténuation Gaussienne est bien généralisable, comme semblent l'indiquer nos résultats sur fantômes d'acinus au chapitre 4, les conditions dans lesquelles la séquence a été mise en œuvre ne sont clairement pas les bonnes (la valeur de ce paramètre au temps de diffusion le plus court est de 100, puis il augmente quadratiquement avec le temps de diffusion), et le comportement observé reste en fait peu informatif. Il serait donc souhaitable de répéter ces mesures avec des intensités de gradient décroissantes au fur et à mesure que la durée de diffusion s'allonge, en vue de conserver un produit $p \cdot q^2$ faible. D'un autre côté nous avons choisi des valeurs de gradient qui permettent une mesure d'atténuation avec une précision raisonnable. Les seules voies possibles pour améliorer la sensibilité de mesure restent d'effectuer les expériences avec une polarisation plus élevée que celle dont nous avons disposé pour ce travail, ou sur des modèles de plus gros volume.

Finalement la séquence utilisée dans ce travail qui a permis d'obtenir le meilleur contraste en pratique entre animaux sains et porteurs d'emphysème est la séquence multi-échos à temps de diffusion variable.

6.7. Conclusion

En conclusion, des séquences rapides multi-écho ont déjà été employées pour l'IRM *in vivo* sur des humains avec des gaz hyperpolarisés à bas champ [129- Durand 2002] ; leur sensibilité élevée au grand angle utilisé les rend également avantageuses pour des mesures rapides de la dépendance d'ADC en fonction de l'intensité du gradient, et du temps de diffusion, dans un mode d'acquisition single-shot. Avec le modèle pathologique

étudié, on obtient une augmentation systématique des valeurs d'*ADC* par rapport aux animaux sains. Sur les quelques cas analysés, la différence de dose d'élastase injectée n'a pas montré d'influence sur les résultats. L'utilisation de plusieurs protocoles de respiration (prérinçages ou non avec de l'hélium-4) a un effet dans le sens attendu sur les valeurs d'*ADC*, alors que l'effet de la composition du mélange (^3He pur ou $^3\text{He}+^4\text{He}$) reste faible. Nous avons également trouvé peu d'influence de la pression trachéale sur les valeurs d'*ADC* globales.

Nos résultats confirment donc que l'atténuation du signal est systématiquement plus importante pour le modèle d'emphysème que pour les animaux sains, comme cela a été rapporté par plusieurs équipes internationales sur l'animal et dans des études cliniques sur l'homme. La confrontation quantitative des mesures par différentes séquences montre des divergences significatives, que nous proposons d'attribuer à un positionnement des différents points de mesure variable par rapport aux variables adimensionnelles p et q définies au Chapitre 4. En particulier, l'intensité de gradient utilisée dans la séquence FLASH est nettement plus élevée que celle utilisée dans les séquences multi-écho, pour pouvoir obtenir une mesure d'atténuation avec une sensibilité raisonnable, mais on s'écarte ainsi trop du régime d'atténuation Gaussien qui, selon l'analyse proposée au Chapitre 4, ne serait suivi que lorsque le paramètre $p*q^2$ reste inférieur à 100.

Finalement on peut aussi se poser la question de confronter nos résultats sur le modèle animal d'emphysème et les résultats obtenus sur les fantômes avec des simulations du stade précoce de l'emphysème. Pour les expériences sur les fantômes, les deux modélisations proposées pour le début d'emphysème (élargissement des canaux, ou enlèvement de quelques parois internes complémentaires) aboutissent à une atténuation de signal plus importante que dans le cas « sain », qualitativement dans le même sens que pour le modèle *in vivo*. Cependant si les expériences sur fantômes ont apporté une proposition assez claire pour délimiter une frontière entre comportement Gaussien ou non Gaussien, les domaines explorés (en termes de valeurs de p et q employées) restent disjoints entre les fantômes (pour la pression autour de 130 hPa, $p = 1,3$, $q = 10$) et les conditions *in vivo* (on évalue alors $p = 200$, $q \geq 0,6$). Il aurait été nécessaire de réaliser les expériences sur les fantômes à des pressions encore plus faibles que celles qui ont pu être explorées. Il reste la possibilité d'utiliser la simulation numérique pour affiner nos conclusions.

Conclusion

Nous avons entrepris dans ce travail une étude expérimentale sur l'effet de la diffusion restreinte de l'hélium-3 hyperpolarisé dans l'acinus pulmonaire *in vitro* ainsi qu'*in vivo*. En effet il a été mis en évidence par plusieurs équipes des variations du coefficient de diffusion apparent (ADC) autant sur l'homme que sur l'animal, entre poumons sains et poumons avec emphysème. De plus une certaine déviation au comportement Gaussien de l'atténuation du signal RMN avait été remarquée, en particulier une déviation par rapport à la dépendance de l'atténuation avec l'intensité de gradient G , et un modèle de diffusion anisotrope avec une formulation analytique relativement simple avait été proposé pour en rendre compte. Enfin des variations de ce même coefficient avec le temps de diffusion ont été rapportées.

Cependant le lien entre les variations d' ADC observées et les paramètres de ce modèle ne sont pas clairement établies. En particulier des liens entre variations de restriction à la diffusion ADC/D_0 , D_0 étant le coefficient de diffusion libre, et changement de surface spécifique S/V , ont été suggérés.

Nous avons entrepris dans un premier temps une étude expérimentale sur des fantômes d'acinus. Pour la première fois, nous proposons une étude d'atténuation du signal RMN par diffusion sur un système dont l'architecture tridimensionnelle reproduit celle de l'acinus des mammifères. L'algorithme proposé par Kitaoka en 2000 permet de construire des modèles avec une topologie (nombre de branches, nombre de nœuds) et une géométrie (surface sur volume, longueur des branches) très proches des paramètres des acini humains. Nous avons réalisé ces fantômes à une échelle de grandissement 10, pour mieux contrôler leur précision de réalisation d'une part et disposer d'un volume de gaz suffisant pour les mesures d'autre part, avec un canal interne de taille $L = 3$ mm. Des fantômes ont été réalisés avec différentes tailles et modes de connection, de façon à simuler les stades précoces de l'emphysème. Notre étude expérimentale a été accompagnée de simulations numériques réalisées par la méthode de Monte-Carlo pour

calculer l'atténuation du signal RMN dans les fantômes. En changeant la pression sur une gamme étendue, nous avons parcouru systématiquement une transition entre deux régimes de diffusion : lente et intermédiaire, selon la valeur du paramètre $p = \frac{D_0 \cdot 2\Delta}{L^2}$, où Δ est le temps de diffusion.

Dans le régime de diffusion lente ($p < 1$, pressions les plus élevées), le modèle Gaussien est en bon accord avec l'atténuation de signal observée expérimentalement pour les intensités faibles de gradient de diffusion, mais aux plus grandes intensités de gradient il y a une déviation systématique. Dans ce régime de diffusion la restriction à la diffusion correspond à une diminution linéaire d' ADC/D_0 avec $D_0^{1/2}$ pour tous les fantômes, en accord qualitatif avec les différences de S/V de ceux-ci. Par contre dans le régime de diffusion intermédiaire ($p > 1$, pressions les plus basses), le modèle Gaussien dévie de plus en plus par rapport aux données expérimentales et ne suit les expériences que pour des petites intensités de gradient. De plus la restriction à la diffusion correspondante mesurée par le rapport ADC/D_0 atteint une valeur constante. Les données numériques sont en bon accord avec les mesures expérimentales pour toutes les pressions étudiées dans les deux régimes. Il subsiste une déviation aux plus basses pressions, pour lesquelles les résultats numériques sont systématiquement au-dessus des données expérimentales aux plus forts gradients.

On peut cependant attendre théoriquement dans la limite Gaussienne un comportement commun des données, si on tient compte de l'autre variable adimensionnelle q indiquant le déphasage réalisé à l'échelle caractéristique L du fantôme : $q = \gamma GL \cdot 2\Delta$. On attend en effet dans tous les cas que l'atténuation puisse s'écrire dans la limite des faibles gradients, comme $1 - (ADC/D_0) p^* q^2$. Reportant les courbes d'atténuation en fonction de la variable $p^* q^2$, nous avons en effet remarqué que toutes les courbes d'atténuation dévient du comportement Gaussien pour $p^* q^2$ supérieur à 100. Ceci indique que pour une valeur donnée de p , on peut prédire l'intensité limite de gradient au-dessus de laquelle l'atténuation dévie du comportement Gaussien. Cette remarque est importante pour orienter le choix des paramètres d'une expérience de RMN avec pondération diffusion dans des structures acinaires, si le comportement observé est bien généralisable.

Par ailleurs nos données expérimentales illustrent notamment le fait que dans le régime intermédiaire, il n'y a pas de lien direct entre la valeur d' ADC telle qu'elle est habituellement calculée et le rapport surface sur volume S/V du poumon. Pour deux structures de même S/V mais de topologie différente, dans un régime de diffusion intermédiaire relativement similaire à des conditions de mesure *in vivo*, on observe une importante différence d'atténuation du signal dans une gamme de valeur de G elle aussi similaire à celle d'expériences menées *in vivo*. Nos résultats montrent qu'une augmentation de taille alvéolaire a plus d'impact sur l'atténuation du signal qu'une destruction partielle de la structure branchée. Le calcul d' ADC à partir de deux valeurs d'atténuation peut ainsi montrer une différence d'environ 40% entre ces deux structures. L'ensemble des données acquises pour plusieurs valeurs de gradient sur les deux fantômes montre bien que l'approximation Gaussienne n'était de toute façon pas valide sur la gamme correspondante de valeurs du gradient, ce qui confirme le caractère aberrant de la différence entre les valeurs d' ADC calculées.

Cependant, le temps de diffusion utilisé dans ce travail (10 ms) reste relativement court et les atomes d'hélium-3 n'ont diffusé que sur des distances de quelques conduits internes. Des mesures à des temps plus longs peuvent assurer une exploration de gaz dans toute la structure de branchement de l'acinus pulmonaire. Ces échelles de temps plus longues sont accessibles expérimentalement en utilisant des séquences basées sur les échos multiples. La diffusion sur des échelles variables, de l'ordre de la taille de l'acinus jusqu'à plusieurs acini, peut être ainsi évaluée, et avec l'emploi de telles séquences la détection de l'emphysème devrait être plus efficace, pourvu que le temps de relaxation transversale soit suffisamment long. C'est précisément le cas à bas champ magnétique. Des travaux antérieurs au laboratoire avaient démontré des valeurs de T_2 sur des animaux et des volontaires humains de plusieurs secondes à 0,1 T, grâce aux effets moindres d'atténuation du signal par diffusion dans le champ magnétique hétérogène dû au contraste de susceptibilité magnétique. Ce fait donne la possibilité d'employer une séquence multi-écho avec un temps d'écho long; ainsi que de rallonger le temps entre les deux impulsions du gradient bipolaire pour étudier la dépendance d' ADC avec le temps de diffusion. Une autre étape de notre travail a donc été la mise en œuvre de séquences multi-écho, en vue d'effectuer des mesures de diffusion à temps variable. Nous avons confirmé que la séquence basée sur le principe CPMG donne des résultats plus rapides et plus précis et avec un meilleur rapport signal sur bruit que celle basée sur l'emploi d'un petit angle de basculement. Cette technique ouvre alors des nouvelles possibilités pour l'évaluation rapide des dépendances d' ADC avec le temps de diffusion.

Dans une dernière étape, nous avons abordé avec cette nouvelle technique l'étude d'un modèle pathologique d'emphysème (rat, emphysème induit par injection de solution d'élastase) *in vivo*. Nos résultats indiquent une augmentation systématique et toujours significative des valeurs d'*ADC* par rapport au contrôle sain, pour plusieurs protocoles de mesure basés soit sur des séquences multi-écho, soit sur une séquence FLASH considérée comme référence. D'un autre côté, les valeurs d'*ADC* déduites des différents protocoles montrent des différences elles aussi significatives, même lorsque le profil temporel du gradient de diffusion utilisé était le même. Nous avons pu préciser sur ce modèle les limites d'application du comportement Gaussien, et relier ces observations aux déviations des données par rapport à ce comportement en exploitant les conclusions de notre étude préalable sur les fantômes. En particulier, pour les mesures réalisées par imagerie avec une séquence FLASH, nous avons choisi une intensité de gradient qui assure une atténuation du signal d'un facteur 2, de façon à disposer d'une mesure précise par rapport au signal sur bruit disponible. Mais l'écart ainsi obtenu sur les valeurs d'*ADC* entre contrôles et animaux porteurs d'emphysème est alors nettement plus faible que par la séquence multiécho avec gradient le plus faible. L'analyse des données montre que dans le cas de la séquence FLASH on sous-estime les valeurs d'*ADC*, du fait que le gradient appliqué est trop élevé. Cette observation montre que la mesure globale de part sa meilleure sensibilité, permet d'effectuer la mesure avec une intensité de gradient plus faible, ainsi de mieux s'approcher du comportement Gaussien, et donc d'une valeur d'*ADC* plus représentative du comportement de diffusion du gaz à grande échelle. D'un autre côté les valeurs d'*ADC* à temps variable obtenues au cours de ces expériences présentent la même difficulté d'interprétation, et il sera nécessaire d'améliorer le protocole expérimental en conséquence. Par ailleurs nos données précisent une influence de la composition du gaz utilisé et de protocoles de rinçages préalables. Nous n'avons pas détecté de différence entre des animaux pour lesquels l'emphysème avait été induit avec des doses variables d'élastase, et nous n'avons pas non plus détecté d'influence notable de la pression trachéale (entre 5 mbar et la capacité pulmonaire totale) sur les résultats.

La technique de mesure de diffusion à temps de diffusion long doit donc encore être améliorée, en particulier en diminuant l'intensité du gradient de diffusion utilisée lorsque le temps de diffusion s'allonge, de manière à conserver un comportement de l'atténuation se rapprochant du comportement Gaussien. De plus une étude complémentaire est encore actuellement en cours, dans le but de l'appliquer sur les modèles d'acinus pulmonaire pour une validation des simulations numériques réalisées à temps variable. L'analyse complète des résultats obtenus *in vivo* sur modèle animal

devrait déjà fournir des outils pour une meilleure compréhension de la dépendance de la valeur d' ADC avec le temps de diffusion. Si des opportunités d'effectuer une étude clinique sur un appareil bas champ se présentent, il sera intéressant de valider cette approche sur l'homme. Le développement de cet outil de diffusion à l'aide de l'IRM des gaz hyperpolarisés ouvre des voies prometteuses aussi bien pour la physique de diffusion que pour les applications médicales.

Tables des symboles

α	Angle de basculement de l'aimantation
a	Rayon d'une antenne de surface
ADC	Coefficient de diffusion apparente
D	Coefficient de diffusion libre
B_0	Champ magnétique statique
ΔB_0	Inhomogénéité du champ statique
ν_0	Fréquence de Larmor
b	Facteur de forme pour l'atténuation par diffusion libre
BW	Bande passante
FOV	Champ de vue
ω_0	pulsation de résonance
γ	Moment gyromagnétique
G_x, G_y, G_z	Composantes du gradient dans le repère de l'image
h, \hbar	Constante de Planck, constante de Planck normalisée
I_s	Nombre quantique de spin
\vec{J}	Moment cinétique intrinsèque du noyau
$\vec{\mu}$	Moment magnétique intrinsèque du noyau
M	Aimantation
N_x, N_y	Nombre de points en lecture et en phase
n_\uparrow, n_\downarrow	Populations parallèle et antiparallèle
P	Polarisation nucléaire
Q	Facteur de qualité de l'antenne
R_C	Résistance de l'antenne
R_I	Résistance induite par l'échantillon
k_b	Constante de Boltzmann
RSB	Rapport signal a bruit
σ	Ecart type du bruit

σ_r	Ecart type du bruit ricien
E_{norm}	Signal RMN normalisé
α_{app}	Angle de basculement apparent
T_{obs}	Temps d'observation
t_{ech}	Temps d'échantillonnage
T_E	Temps d'écho
T_R	Temps de répétition
T_{acq}	Temps d'acquisition
τ	Temps de montée
T	Température
T_1, T_2	Temps de relaxation longitudinale et transversale
T_2^*	Temps de relaxation transversale apparente
Z	Génération bronchique

Table des abréviations

ADC	Apparent diffusion coefficient
BW	Bande passante
CI	Capacité inspiratoire
CPT	Capacité pulmonaire totale
CRF	Capacité résiduelle fonctionnelle
CV	Capacité vitale
CPMG	Carr-Purcell-Meiboom-Gill
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
FID	Free induction decay, signal d'induction libre
FLASH	Fast low angle shot
FOV	Champ de vue
HP	Hyperpolarisé
IRM	Imagerie par résonance magnétique
PR	Projection reconstruction
RF	Radiofréquence
RLC	Résistance, inductance, capacité
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RSB	Rapport signal à bruit
sccfp	Standard cubic centimeter fully polarized
TR	Temps de répétition
VRE	Volume de réserve expiratoire
VRI	Volume de réserve inspiratoire
VR	Volume résiduel
VT	Volume courant
S/V	Rapport surface sur volume
G	Gradient

Publications relatives à ce travail

1. Maître X., Habib D., de Rochefort L., Fournier A., Bernigaud V., Senaj V., Darrasse L., Durand E., Guillot G. Gradient calibration for gas ADC mapping. 22nd Annual ESMRMB Meeting, Basel, Switzerland, 2005, DOI: s10334-005-0114-8.
2. Habib D., Grebenkov D., Maître X., de Rochefort L., Durand E., Guillot G. Experimental study of gas diffusion in a pulmonary acinus model. 14th Meeting of International Society of Magnetic Resonance in Medicine, Seattle, USA, 2006.
3. Habib D., Grebenkov D., Maître X., de Rochefort L., Guillot G. Etude de la diffusion de gaz dans un modèle d'acinus pulmonaire avec de l'hélium-3 hyperpolarisé. Conférence sur les Sciences des Matériaux (CSM5), Beyrouth, Liban, 2006.
4. Habib D., Grebenkov D., Guillot G. Probing a model pulmonary acinus by NMR gas diffusion. 8th International Bologna Conference on Magnetic Resonance in Porous Media, Bologna, Italy, 2006.
5. Habib D., Guillot G. New sequence for a fast and accurate measurement of hyperpolarized helium-3 diffusion. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB, Berlin, Germany, May 2007.
6. Habib D., Perez-Rial S., Pérez-Sanchez J. M., Rodríguez I., Ruiz-Cabello J., Guillot G. In vivo diffusion measurements of hyperpolarized helium-3 in rat lungs at low field: time dependence with a fast sequence. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB, Berlin, Germany, May 2007.

7. Habib D., Grebenkov D., Guillot G. Restricted gas diffusion by NMR with hyperpolarized ^3He : application to models of healthy and emphysematous pulmonary acini. Congrès général de la SFP “Société Française de Physique”, Grenoble, France, Juillet 2007.

Bibliographie

1. Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions – Examples Employing Nuclear Magnetic-Resonance. *Nature* 1973; 242(5394): 190-191.
2. Cohen-Tannoudji C, Diu B, Laloe F. *Mécanique Quantique*. Hermann, editor. Paris; 1977.
3. Bloch F. Nuclear Induction. *Phys Rev* 1946; 70(7-8): 460-474.
4. Stejskal E.O., Tanner J.E. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chemical Physics* 1965; 42:288-292.
5. Torrey H. Bloch equations with diffusion terms. *Phys Rev* 1956; 104(3): 563.
6. Hahn E.L. Spin Echoes. *Phys Rev* 1950; 80: 580-594.
7. Carr H., Purcell E. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Phys Rev* 1954; 94(3): 630-8.
8. Ljunggren S. A simple graphical representation of Fourier-based imaging methods. *J Magn Reson* 1983; 54:338-43.
9. Haacke EM., Brown RW., Thompson MR., Venkatesan R. A closer Look at Radiofrequency Pulses. In: Wiley-Liss, editor. *Magnetic Resonance Imaging, Physical Principles And Sequence Design*; 1999. p 381-419.
10. Twieg D. The k-trajectory formulation of the NMR imaging process with applications in analysis and synthesis of imaging methods. *Med Phys* 1983; 10(5): 610-21.
11. Peters DC., Korosec FR., Grist TM., Block WF., Holden JE., Vigen KK., Mistretta CA. Undersampled projection reconstruction applied to MR angiography. *Magn Reson Med* 2000; 43(1): 91-101.
12. Peters DC., Rohatgi P., Botnar RM., Yeon SB., Kissinger KV., Manning WJ. Characterizing radial undersampling artifacts for cardiac applications. *Magn Reson Med* 2006; 55(2): 396-403.

13. Rasche V., de Boer RW., Holz D, Proksa R. Continuous radial data acquisition for dynamic MRI. *Magn Reson Med* 1995; 34(5): 754-761.
14. Albert M., Cates GD., Driehuys B., Happer W., Saam B., Springer CJ., Wishnia A. Biological magnetic resonance imaging using laser-polarized ^{129}Xe . *Nature* 1994; 370 (6486): 199-201.
15. Bachert P., Schad LR., Bock M., Knopp MV., Ebert M., Grossmann T., Heil W., Hofmann D., Sarkau R., Otten EW. Nuclear magnetic resonance imaging of airways in humans with use of hyperpolarized ^3He . *Magn Reson Med* 1996; 36(2): 192-196.
16. Slaman MJ., Aziz RA. Accurate Transport-Properties and 2nd Virial-Coefficients for Helium Based on a State-of-the-Art Interatomic Potential. *Int J Thermophys* 1991; 12(5): 837-854.
17. Bidinosti CP., Choukeife J., Nacher PJ., Tastevin G. In vivo NMR of hyperpolarized ^3He in the human lung at very low magnetic fields. *J Magn Reson* 2003; 162(1): 122-132.
18. Goto T., Suwa K., Uezono S., Ichinose F., Uchiyama M., Morita S. The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted. *Br J Anaesth* 1998; 80(2): 255-6.
19. Pollack GL., Kennan RP., Holm GT. Solubility of inert gases in PFC blood substitute, blood plasma, and mixtures. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1992; 20(2-4): 1101-4.
20. Walker T.C., Happer W.; Spin-exchange optical pumping of noble-gas nuclei; *Rev. Mod. Phys.* 1997; 69-629.
21. Bouchiat M.A., Carver T.R., Varnum C.M.; Nuclear polarization in He-3 gas induced by optical pumping and dipolar exchange ; *Phys. Rev. Lett.* 1960; 5-373.
22. Rich D.R., Gentile T.R., Smith T.B., Thompson A.K., Jones G.L.; Spin exchange optical pumping at pressures near 1 bar for neutron spin filters; *Appl. Phys. Lett.* 2002; 80-2210.
23. Hasson K.C., *Eur Radiol* 1999; (9) B16.
24. Schearer L.D., Colegrove F.D., Walters G.K.; Large ^3He nuclear polarization; *Phys. Rev. Lett.* 1963; 10-108.
25. Colegrove F.D., Schearer L.D., Walters G.K.; Polarization of He3 gas by optical pumping; *Phys. Rev.* 1963; 132-2561.

26. Nacher P.-J., Leduc M.; Optical pumping in ^3He with a laser; *J. Physique* 1985; 46 2057.
27. Dupont-Roc J., Leduc M., Laloë F.; New value for the metastability exchange cross section in helium; *Phys. Rev. Lett.* 1971 ; 27-467.
28. Dupont-Roc J., Leduc M., Laloë F.; Contribution a l'étude du pompage optique par échange de métastabilité dans ^3He ; *J. Physique* 1973 ; 27-961.
29. Gentile T.R., McKeown R.D.; Spin-polarizing ^3He nuclei with an arc-lamp-pumped neodymium-doped lanthanum magnesium hexaluminate laser; *Phys. Rev. A* 1993 ; 47-456.
30. Zhao L., Mulkern R., Tseng CH., Williamson D., Patz S., Kraft R., Walsworth RL., Jolesz FA., Albert MS. Gradient-Echo Imaging Considerations for Hyperpolarized ^{129}Xe MR. *J Magn Reson B* 1996; 113 (2): 179-183.
31. Heil W., Humblot H., Otten E., Schafer M., Sarkau R., Leduc M. Very long Nuclear-Relaxation Times of Spin-Polarized Helium-3 in Metal-Coated Cells. *Phys Lett A* 1995; 210 (4):337-343.
32. Deninger AJ., Eberle B., Ebert M., Grossmann T., Heil W., Kauczor HU., Lauer L., Markstaller K., Otten E., Schmiedeskamp J., Schreiber W., Sarkau R., Thelen M., Weiler N. Quantification of regional intrapulmonary oxygen partial pressure evolution during apnea by He-3 MRI. *J Magn Reson* 1999; 141 (2):207-216.
33. Saam B., Happer W., Middleton H. Nuclear-Relaxation of He-3 in the Presence of O-2. *Phys Rev A* 1995; 52(1): 862-865.
34. Newbury NR., Barton AS., Cates GD., Happer W., Middleton H. Gaseous He-3 Magnetic Dipolar Spin Relaxation. *Phys Rev A* 1993; 48(6): 4411-4420.
35. Chen C.N., Hoult D.I.. Biomedical magnetic resonance technology. Medical science series. 1989, Bristol ; New York : A. Hilger.
36. Durand E. Mise en œuvre de l'imagerie par résonance magnétique du noyau d'hélium-3 hyperpolarisé et contribution à la caractérisation tissulaire des voies aériennes pulmonaires [Thèse de Doctorat] : Paris-Sud ; 2001.
37. Ginefri JC. Antenne de surface supraconductrice miniature pour l'imagerie RMN à 1,5 T. [Thèse de doctorat]. Orsay : Paris-Sud ; 1999.
38. Decorps M., Blondet P., Reutenauer H., Albrand J.P., Remy C. An Inductively Coupled, Series-Tuned NMR Probe. *J Magn Reson* 1985; 65:100-107.
39. Hoult DI., Lauterbur PC. The sensitivity of the zeugmatographic experiment involving human samples. *J Magn Reson* 1979; 34(2): 425-433.

40. Ott HE. Active device noise. In: JWa, editor. Noise reduction techniques in electronic systems. New York: Wiley interscience; 1976. p 214-244.
41. Callaghan P.T. Principles of nuclear magnetic resonance microscopy. Oxford (UK): Clarendon Press, 1991.
42. Gudbjartsson H.& Partz S. The Rician distribution of noisy MRI data. Magnetic Resonance in Medicine, vol. 34, no. 6, pages 910-914, décembre 1995.
43. Andersen A.H. On the Rician distribution of Noisy MRI data. Magn Reson Med 1996; 36:331-333.
44. Mitra P., Sen P., Schwartz L. Short-time behaviour of the diffusion coefficient as a geometrical probe of porous media. Phys Rev B 1993; 47(14): 8565-74.
45. Latour L., Mitra P., Kleinberg R., Sotak C. Time-dependent diffusion coefficient of fluids in porous media as a probe of surface-to-volume ratio. J Magn Reson A 1993; 101:342-6.
46. Barzykin A. V., 1999, "Theory of Spin Echo in Restricted Geometries under a Step-wise Gradient Pulse Sequence", J. Magn. Reson. 139, 342-353.
47. Grebenkov D.S., NMR survey of reflected Brownian motion, Rev. Mod. Phys. (2007, en presse).
48. Grebenkov D.S., http://pmc.polytechnique.fr/pagesperso/dg/MCF/MCF_e.htm.
49. Grippi M. Physiopathologie pulmonaire. Paris: Arnette Blackwell; 1996.
50. West. Physiologie respiratoire. Montréal: HRW; 1975.
51. Comroe J. Physiology of respiration. Chicago: Year book medical publishers; 1965.
52. Weibel E. R. "The Pathway for oxygen. Structure and function in the mammalian respiratory system" Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts and London, England, 1984.
53. Weibel E. R. Lung morphometry and models in respiratory physiology. In: West J, editor. Bioengineering aspects of the lungs. NY: Mardel Dekker; 1977. p 1-53.
54. Lebeau B. Pneumologie. Paris: Ellipses; 1989.
55. Haefeli-Bleuer B., Weibel ER. Morphometry of the human pulmonary acinus. Anat Rec 1988; 220(4): 373-414.
56. Pedley TJ., Schroter RC., Sudlow MF. Gas flow and mixing in the airways. In: West J, editor. Bioengineering aspects of the lungs. NY: Marcel Dekker; 1977. p 163-265.

57. Horsfield K., Cumming G. Morphology of the bronchial tree in man. *J Appl Physiol* 1968; 24(3): 373-383.
58. Horsfield K., Dart G., Olson DE., Filley GF., Cumming G. Models of the human bronchial tree. *J Appl Physiol* 1971; 31(2): 207-217.
59. Augusto L. Interactions et effets des lipopolysaccharides bactériens dans l'alvéole pulmonaire. Thèse de doctorat à l'université Paris 11, 16 décembre 2002.
60. Weibel E. R. Design and Morphometry of the pulmonary gas exchanger dans "The lung: Scientific Foundations" ed. By R. G. Crystal, J. B. West et al. Raven Press, New York 1991.
61. Weibel E. R. Lung morphometry and models in respiratory physiology. In: "Respiratory Physiology. An analytical approach" Chang and Paiva ed.s, New York, 1989.
62. Quanjer PH., Tammeling GJ., Cotes JE., Pedersen OF., Peslin R., Yernault JC. Lung-Volumes and Forced Ventilatory Flows- Report Working Party Standardization of Lung-Function Tests European-Community for Steel and Coal – Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Resp J* 1993; 6: 5-40.
63. Susskind H., Atkins H., Klopper J., Ansari A., Richards P., Fairchild R. Xenon-127 ventilation studies. *Prog Nucl Med* 1978; 5:144-70.
64. Keener J., Sneyd J. "Mathematical Physiology" ed.S J. E. Marsden, L. Sirovich, S. Wiggins Springer-Verlag, New York 1998.
65. Winslaw R. M., Vandegriff K. D. Oxygen- Hemoglobin dissociation curve. Dans "The Lung: Scientific Foundations" ed. by R. G. Crystal, J. B. West et al. Raven Press, New York 1991.
66. Wolfensohn S., Lloyd M. Handbook of Laboratory animal management and welfare (p.116). Oxford: Oxford university Press, 1994.
67. Ruckebusch Y. Physiologie pharmacologique thérapeutique animale (p.93). Paris: Maloine S.A. Editeur, 1977.
68. Mercer R.R. Alveolar septal structure in different species. *J Appl Physiol* 1994; 77:1060-1066.
69. Mal H., Crestani B., Aubier M., Fournier M. Emphysème pulmonaire : évolution des concepts. *médecine/ sciences* 1999 ; 15 : 833-41.
70. Peces-Barba G., Ruiz-Cabello J., Cremillieux Y., Rodríguez I., Dupuich D., Callot V., Ortega M., Arbo M. L. R., Cortijo M., Gonzalez-Mangado N., Helium-3 MRI

- diffusion coefficient: correlation to morphometry in a model of mild emphysema, *Eur. Respir. J.* 22 (2003) 14-19.
71. Fraser R., Paré P. Synopsis of diseases of the chest. Philadelphia: Saunders; 1994.
 72. Thurlbeck W. M. Internal surface area and other measurements in emphysema, *Thorax*, 1967, 22, 483.
 73. Butler C. Lung surface area in various morphologic forms of human emphysema, *American review of respiratory disease*, Vol 114, 1976.
 74. Weibel E. R. Morphometry of the human lung, Academic Press, New York, 1963, p. 45.
 75. Mornex J. Diagnostic des bronchopathies chroniques obstructives. *Médecine et Thérapeutique* 2000; 6(2): 106-9.
 76. Burq C. Modèles de dégradations en radiographie et restauration d'images [Thèse de doctorat] : Paris-Sud ; 1992.
 77. Grenier P. Imagerie thoracique de l'adulte. Paris: Flammarion; 1996.
 78. Hounsfield G. M. A method and apparatus for examination of a body by radiation such as X or Gamma. The Patent Office, London, England, Pat. Spec. n° 1283915, 1972.
 79. Preteux F., Fetita CI., Capderou A., Grenier P. Modeling, segmentation, and caliber estimation of bronchi in high resolution computerized tomography. *J Electron Imaging* 1999; 8(1): 36-45.
 80. Ley S., Mayer D., Brook BS., van Beek EJ., Heussel CP., Rinck D., Hose R., Markstaller K., Kauczoe HU. Radiological imaging as the basis for a simulation software of ventilation in the tracheo-bronchial tree. *Eur Radiol* 2002; 12(9): 2218-2228.
 81. Winkler SS., Holden JE., Sackett JF., Flemming DC., Alexander SC. Xenon and krypton as radiographic inhalation contrast media with computerized tomography: preliminary note. *Invest Radiol* 1977; 12(1): 19-20.
 82. Coxson H., Rogers R., Whittal K., D'yachkova Y., Paré P., Sciruba F., Hogg J. A quantification of the lung surface area in emphysema using computed tomography, *Am J Respir Crit Care Med*, Vol 159. pp 851-856, 1999.
 83. Santolucando A., Ruschi S., Fornai E., Giuntini C. Imaging of ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Imaging* 1986; 1(2): 36-53.
 84. Lopez-Majano V. Evaluation of lung function using radionuclides. *Respiration* 1972; 29:97-110.

85. Valind SO., Rhodes CG., Jonson B. Quantification of regional ventilation in humans using a short-lived radiotracer. Theoretical evaluation of the steady-state model. *J Nucl Med* 1987; 28: 1144-1154.
86. Arakawa H., Webb WR., McCowin M., Katsou G., Lee KN., Seitz RF. Inhomogeneous lung attenuation at thin-section CT: diagnostic value of expiratory scans. *Radiology* 1998; 206(1):89-94.
87. Alsop DC., Hatabu H., Bonnet M., Listerud J., Geftter W. Multi-slice, breathhold imaging of the lung with submillisecond echo times. *Magn Reson Med* 1995; 33(5): 678-82.
88. Schmidt MA., Yang GZ., Gatehouse PD., Firmin DN. FID-based lung MRI at 0.5 T: theoretical considerations and practical implications. *Magn Reson Med* 1998; 39(4): 666-72.
89. Young IR., Bailes DR., Burl M., Collins AG., Smith DT., McDonnell MJ., Orr JS., Banks LM., Bydder GM., Greenspan RH., Steiner RE. Initial clinical evaluation of a whole body nuclear magnetic resonance (NMR) tomograph. *J Comput Assist Tomogr* 1982; 6(1): 1-18.
90. Edelman R., Hatabu H., Tadamura E., Li W., Prasad P. Noninvasive assessment of regional ventilation in the human lung using oxygen-enhanced magnetic resonance imaging. *Nature medicine* 1996; 2(11): 1236-9.
91. Hatabu H., Gaa J., Kim D., Li W., Prasad P.V., Edelman RR. Pulmonary perfusion: qualitative assessment with dynamic contrast-enhanced MRI using ultra-short TE and inversion recovery turbo FLASH. *Magn Reson Med* 1996; 36(4): 503-508.
92. Muller NL. Advances in imaging. *Eur Respir J* 2001; 18(5): 867-871.
93. Ebert M., Grossmann T., Heil W., Otten W. E., Surkau R., Leduc M., Bachert P., Knopp M. V., Schad L. R., Thelen M., Nuclear magnetic resonance imaging with hyperpolarised helium-3, *Lancet* 1996; 347: 1297-1299.
94. Saam B. T., Yablonskiy D. A., Kodibagkar V. D., Leawoods J. C., Gierada D. SCooper., J. D., Lefrak S. S., Conradi M. S., MR imaging of diffusion of ³He gas in healthy and diseased lungs, *Magn. Reson. Med.* 2000; 44: 174-179.
95. Swift A. J., Wild J. M., Fичele S., Woodhouse N., Fleming S., Waterhouse J., Lawson R. A., Paley M. N. J., Beek E. J. R. V., Emphysematous changes and normal variation in smokers and COPD patients using diffusion ³He MRI, *Eur. J. Radiol.* 2005; 54: 352-358.

96. Woods J.-C., Choong C. K., Yablonskiy D. A., Bentley J., Wong J., Pierce J. A., Cooper J. D., Macklem P. T., Conradi M. S., Hogg J. C., Hyperpolarized ^3He diffusion MRI and histology in pulmonary emphysema, *Magn. Res. Med.* 2006; 56: 1293-1300.
97. Chen X.J., Hedlund L. W., Moller H. E., Chawla M. S., Maronpot R. R., Johnson G. A. Detection of emphysema in rat lungs by using magnetic resonance measurements of ^3He diffusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:11478-11481.
98. Maier T., Knight-Scott J., Mai V.M., Mugler III J.R., Brookeman J.R. Restricted diffusion of hyperpolarized ^3He in the human lung, ISMRM, Philadelphia (USA), 1998.
99. Salerno M., Brookeman J., Mugler III J. Time-dependent hyperpolarized ^3He diffusion MR Imaging : initial experience in healthy and emphysematous lungs (#950), ISMRM, Glasgow (UK), 2001.
100. Mata JF., Altes TA., Cai J., Ruppert K., Mitzner W., Hagspiel KD., Patel B., Salerno M., Brookeman JR., de Lange EE., Tobias WA., Wang HT., Cates GD., Mugler JP. Evaluation of emphysema severity and progression in a rabbit model: comparison of hyperpolarized ^3He and ^{129}Xe diffusion MRI with lung morphometry, *J Appl Physiol* 2007; 102: 1273-1280.
101. Kuethe DO., Caprihan A., Fukushima E., Waggoner RA., Imaging lungs using inert fluorinated gases, *Magn Reson Med* 1998; 39: 85-88.
102. Jacob R. E., Yulin Chang V., Choong C. K., Bierhals A., Zheng Hu D., Zheng J., Yablonskiy D. A., Woods J. C., Gierada D. S., Conradi M. S., ^{19}F MR Imaging of Ventilation and Diffusion in Excised Lungs, *Magn Reson Med* 2005; 54: 577–585.
103. Yablonskiy D. A., Sukstanskii A. L., Leawoods J. C., Gierada D. S., Bretthorst G. L., Lefrak S. S., Cooper J. D., Conradi M. S., Quantitative in vivo Assessment of Lung Microstructure at the Alveolar Level with Hyperpolarized ^3He Diffusion MRI, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 3111-3116.
104. Kuethe, D.O., Caprihan, A., Gach, M., Lowe, I.J., Fukushima, E. Imaging obstructed ventilation with NMR using inert fluorinated gases. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88: 2279–2286.
105. Kuethe, D.O., Behr, V.C., Begay, S. Volume of rat lungs measured throughout the respiratory cycle using ^{19}F NMR of the inert gas SF_6 . *Magn. Reson. Med.* 2002; 48: 547–549.

106. Schreiber W.G., Eberle, B., Laukemper-Ostendorf, S., Markstaller, K., Weiler, N., Scholz, A., Burger, K., Heussel, C.P., Thelen, M., Kauczor, H.U. Dynamic 19F-MRI of pulmonary ventilation using sulfur hexafluoride (SF₆) gas. *Magn. Reson. Med.* 2001; 45: 605–613.
107. Ruiz-Cabello J., Pérez-Sánchez J. M., Pérez de Alejo R., Rodríguez I., González-Mangado N., Peces-Barba G., Cortijo M. Diffusion-weighted 19F-MRI of lung periphery: Influence of pressure and air–SF₆ composition on apparent diffusion coefficients, *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2005; 148: 43–56.
108. Fichele S., Paley M. N. J., Woodhouse N., Griffiths P. D., Beek E. J. R. V., Wild J. M. Finite-Difference Simulations of 3He Diffusion in 3D Alveolar Ducts: Comparison with the "Cylinder Model", *Magn Res Med* 2004; 52: 917.
109. Cadman R., Kadlecsek S., Emami K., Woodburn J.M., Yu J., Vahdat V., Ishii M., Rajaei S., Nakayama T., Cox C., Guyer R., Rizi R. Computation of ³He apparent diffusion coefficient in a simple model acinus, *ISMRM Berlin (2785)* 2007.
110. Denny E. and Schroter R.C., *J. Biomech. Eng.* 1996; 118: 210-215.
111. Kitaoka H., Tamura S., Takaki R. A three-dimensional model of the human pulmonary acinus. *J Appl Physiol* 2000 ; 88: 2260-2268.
112. Felici M. Physique du transport diffusif de l'oxygène dans le poumon humain [Thèse de doctorat] : Ecole Polytechnique ; 2003.
113. Choukeife J., Maître X., Tastevin G., Nacher P.-J. On-site production of hyperpolarized 3He for lung MRI, *Proc. Int. Soc. Magn. Res. Med.* 2003 ; 11 : 1391.
114. Nacher P.-J., Tastevin G., Maître X., Dollat X., Lemaire B., Olejnik J. A peristaltic compressor for hyperpolarized helium, *Eur. Radiol.* 1999 ; 9 : B18.
115. Courtade E. Pompage optique de l'hélium dans des conditions non-standard [Thèse de Doctorat] : Paris Sud ; 2001.
116. U2R2M. Etude de bobines de gradients commutés, de bobines de déplacements de champs et de bobines de correction pour les imageurs de résonance magnétique nucléaire. Contrat ANVAR n°84 4602 00, 1987.
117. Serfaty S., Darrasse L., Kan S. Double-bracelet resonator Helmholtz probe for NMR experiments. *Rev. Sci. Instrum.* 1995; 66:5522-5526.
118. Senaj V., Guillot G., Darrasse L. Inductive measurement of magnetic field gradients for magnetic resonance imaging, *Rev. Sc. Inst.* 1998; 69: 2400-2405.

119. Maître X., Habib D., Rochefort L. d., Fournier A., Bernigaud V., Senaj V., Darrasse L., Durand E., Guillot G. Gradient calibration for gas ADC mapping, Proc. ESMRMB MAGMA 2005; 18: S147.
120. Grebenkov D. S., Guillot G., Sapoval B., Restricted diffusion in a model acinar labyrinth by NMR: Theoretical and numerical results, J. Magn. Reson. 2007; 184: 143-156.
121. Grebenkov D. S., Guillot G. Numerical MRI of the translational diffusion in branching three-dimensional labyrinths of a model pulmonary acinus, Proc. ESMRMB MAGMA 2005; 8: S128.
122. Mitra P. P., Sen P. N., Schwartz L. M., Le Doussal P. Diffusion propagator as a probe of the structure of porous media, Phys. Rev. Lett. 1992; 68: 3555-3558.
123. de Swiet T. M., Sen P. N. Decay of nuclear magnetization by bounded diffusion in a constant field gradient, J. Chem. Phys. 1994; 100: 5597-5604.
124. Hürlimann M. D., Helmer K. G., Latour L. L., Sotak C. H. Restricted Diffusion in Sedimentary Rocks. Determination of Surface-Area-to-Volume Ratio and Surface Relaxivity, J. Magn. Reson. A 1994; 111: 169-178.
125. Mair R. W., Wong G. P., Hoffmann D., Hürlimann M. D., Patz S., Schwartz L. M., Walsworth R. L. Probing Porous Media with Gas Diffusion NMR, Phys. Rev. Lett. 1999 83: 3324-3327.
126. Wang C., Miller G. W., Altes T. A., Lange E. E. d., Cates G. D., Mugler J. P. Time dependence of ^3He diffusion in the human lung: Measurement in the long-time regime using stimulated echoes, Magn. Reson. Med. 2006; 56: 296-309.
127. Habib D., Perez-Rial S., Pérez-Sanchez J. M., Rodríguez I., Ruiz-Cabello J., Guillot G. *In vivo* diffusion measurements of hyperpolarized helium-3 in rat lungs at low field: time dependence with a fast sequence, ISMRM, Berlin, (#457) 2007.
128. Middleton H. *et al.* MR imaging with hyperpolarized ^3He gas, Magn. Reson. Med. 1995; 33: 271-275.
129. Durand E., Guillot G., Darrasse L., Tastevin G., Nacher P.J., Vignaud A., Vattolo D., and Bittoun J. CPMG Measurements and Ultrafast Imaging in Human Lungs With Hyperpolarized Helium-3 at Low Field (0.1 T), Magn Reson Med 2002 ; 47:75-81.
130. Wild J. M., Teh K., Woodhouse N., Paley M.N.J., Fichele S., de Zanche N., Kasuboski L. Steady-state free precession with hyperpolarized ^3He : Experiments and theory, J Magn. Reson. 2006; 183: 13-24.

131. Shanbhag D. D., Altes T. A., Miller G.W., Mata J. F., Knight-Scott J. q-Space Analysis of Lung Morphometry In Vivo With Hyperpolarized ^3He Spectroscopy, *J Magn Reson Imag* 2006; 24:84-94.
132. Vignaud A., Maître X., Guillot G., Durand E., de Rochefort L., Robert P., Vivès V., Santus R., Darrasse L. Magnetic Susceptibility Matching at the Air–Tissue Interface in Rat Lung by Using a Superparamagnetic Intravascular Contrast Agent: Influence on Transverse Relaxation Time of Hyperpolarized Helium-3, *Magn Reson Med* 2005; 54: 28-33.
133. Owers-Bradley JR., Fichele S., Bennattayalah A., McGloin CJ., Bowtell RW., Morgan PS., Moody AR. MR tagging of human lungs using hyperpolarized ^3He gas. *J Magn Reson Imaging* 2003; 17:142–146.
134. Woods JC., Yablonskiy DA., Chino K., Tanoli TS., Cooper JD., Conradi MS. Magnetization tagging decay to measure long-range ^3He diffusion in healthy and emphysematous canine lungs. *Magn Reson Med* 2004; 51: 1002–1008.
135. Woods JC., Yablonskiy DA., Choong CK., Chino K., Pierce JA., Hogg JC., Bentley J., Cooper JD., Conradi MS., Macklem PT. Long-range diffusion of hyperpolarized ^3He in explanted normal and emphysematous human lungs via magnetization tagging. *J Appl Physiol* 2005; 99:1992–1997.
136. Fichele S., Paley MN., Woodhouse N., Griffiths PD., van Beek EJ., Wild JM. Measurements and modeling of long range ^3He diffusion in the lung using a “slice-washout” method. *J Magn Reson* 2005; 174:28–33.
137. Guillot G. *et al.* 20th Annual Meeting ESMRMB, Rotterdam, NL, 2003.

Résumé : Ce travail présente une étude expérimentale sur l'effet de la diffusion restreinte de l'hélium-3 hyperpolarisé dans l'acinus pulmonaire effectuée à bas champ magnétique 0,1 T. Plusieurs fantômes avec différentes tailles et connexions modélisant l'acinus humain sain et à un stade précoce de l'emphysème ont été réalisés selon le modèle de Kitaoka. L'atténuation du signal dévie par rapport au comportement prévu de décroissance exponentielle en G^2 , G étant l'intensité de gradient. Cette observation indique une certaine ambiguïté sur la possibilité de quantifier de façon absolue le coefficient de diffusion apparent (ADC), sauf dans la limite G faible. Des simulations Monte-Carlo sont en bon accord avec les mesures. Des séquences originales rapides basées sur le principe des échos de spin multiples ont été développées, pour accéder à une valeur globale d' ADC à des temps longs permettant l'exploration du gaz dans toute la structure de branchement de l'acinus. Des mesures sur un modèle animal d'emphysème (rat) ont été comparées à des cartes obtenues à partir d'acquisitions standard avec petits angles de basculement, elles indiquent une augmentation systématique et toujours significative des ADC par rapport au contrôle sain, pour plusieurs protocoles de mesure. La méthode globale a une meilleure sensibilité que la cartographie standard, en outre elle donne un plus fort contraste d' ADC entre animaux sains et avec emphysème du fait de la possibilité d'employer des valeurs de G plus faibles. Ces outils de mesure de diffusion par IRM et RMN des gaz hyperpolarisés ouvrent des voies prometteuses aussi bien pour la physique de la diffusion que pour les applications médicales.

Mots Clés : IRM, hélium-3 hyperpolarisé, poumons, diffusion de gaz, emphysème, petit animal, modèle de Kitaoka, simulations de Monte Carlo.

Title : Diffusion of the hyperpolarized helium-3 in pulmonary tissue: evaluation by different techniques MRI

Summary: This work presents an experimental study on restricted diffusion of hyperpolarized helium-3 in the pulmonary acinus carried out at a low magnetic field of 0.1 T. Several phantoms with various sizes and connections modeling the human acinus, either healthy or at an early stage of emphysema, were realized according to the Kitaoka model. Signal attenuation showed deviation from the expected exponential decay in G^2 , G being the gradient intensity. This observation indicated a certain ambiguity on the possibility of absolute quantification of the apparent diffusion coefficient (ADC), except within the limit of weak G . Monte Carlo simulations were in agreement with measurements. Original fast sequences based on multiple spin echoes were developed, to get a global ADC value at long times informing on the exploration of gas in the whole acinus branching structure. Measurements on an animal model of emphysema (rat) were compared to maps obtained from standard acquisitions with small flip angles, they indicated a systematic ADC increase which was always significant as compared to healthy controls, for several measurement protocols. The global method has a better sensitivity than the standard cartography; moreover it gives a stronger ADC contrast between healthy animals and emphysematous ones, because of the possibility of employing lower G values. These tools of diffusion measurement by MRI and NMR of hyperpolarized gases open promising ways for the physics of diffusion as well as for medical applications.

Keywords: MRI, Hyperpolarized helium-3, lungs, gas diffusion, emphysema, small animal, Kitaoka model, Monte Carlo simulations.

Discipline: Physique

Spécialité: Imagerie médicale

Laboratoire Unité de Recherche en Résonance Magnétique Nucléaire (U2R2M)

Université Paris IX – CNRS UMR 8081, Bâtiment 220

91405 Orsay Cedex