

**Titre:** Caractérisation biomécanique expérimentale du tissu pulmonaire avec et sans agrafes afin de caractériser le phénomène de fuite d'air apparaissant à la suite d'une résection pulmonaire  
Title:

**Auteur:** Bénédicte Bonnet  
Author:

**Date:** 2020

**Type:** Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

**Référence:** Bonnet, B. (2020). Caractérisation biomécanique expérimentale du tissu pulmonaire avec et sans agrafes afin de caractériser le phénomène de fuite d'air apparaissant à la suite d'une résection pulmonaire [Master's thesis, Polytechnique Montréal]. PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/5212/>  
Citation:

## Document en libre accès dans PolyPublie

Open Access document in PolyPublie

**URL de PolyPublie:** <https://publications.polymtl.ca/5212/>  
PolyPublie URL:

**Directeurs de recherche:** Isabelle Villemure, Frederick Gosselin, & George Rakovich  
Advisors:

**Programme:** Génie biomédical  
Program:

**POLYTECHNIQUE MONTRÉAL**

affiliée à l'Université de Montréal

**Caractérisation biomécanique expérimentale du tissu pulmonaire avec  
et sans agrafes afin de caractériser le phénomène de fuite  
d'air apparaissant à la suite d'une résection pulmonaire**

**BÉNÉDICTE BONNET**

Institut de génie biomédical

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*

Génie biomédical

Mars 2020

# **POLYTECHNIQUE MONTRÉAL**

affiliée à l'Université de Montréal

Ce mémoire intitulé :

## **Caractérisation biomécanique expérimentale du tissu pulmonaire avec et sans agrafes afin de caractériser le phénomène de fuite d'air apparaissant à la suite d'une résection pulmonaire**

présenté par **Bénédicte BONNET**

en vue de l'obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

**Martin LÉVESQUE**, président

**Isabelle VILLEMURE**, membre et directrice de recherche

**Frédérick GOSSELIN**, membre et codirecteur de recherche

**George RAKOVICH**, membre et codirecteur de recherche

**Éric WAGNAC**, membre externe

## DÉDICACE

*“Vulnerability is the birthplace of innovation, creativity and change”*

*Brene Brown*

----

*« La vulnérabilité est le berceau de l'innovation, de la créativité et du changement »*

*Brene Brown*

## REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord remercier Pre Isabelle Villemure de m'avoir acceptée comme étudiante, de m'avoir confié ce projet et de m'avoir accompagnée pendant ces années de maîtrise. Puis, Pr Frédéric Gosselin, pour m'avoir soutenue et guidée tout au long du projet. Et Dr George Rakovich, pour avoir eu l'idée du projet et l'ouverture d'esprit nécessaire au travail en commun de la sphère clinique avec la sphère de la recherche appliquée. Ensemble, vous avez su me donner les outils nécessaires pour appréhender les travaux de recherche et développer de nouvelles compétences. Je vous remercie chaleureusement pour votre encadrement et votre soutien.

Je voudrais tout particulièrement remercier également Nour Aimene, Ilyass Tabiai, Tanja Pelzmann et Wassime Siguerdidjane pour leur soutien tant technique que moral. J'ai beaucoup apprécié nos moments de partage, j'ai énormément appris de vous ! Je voudrais aussi remercier Benedict Besner et Philippe Massé pour leur aide technique dans le développement de mes expériences, ainsi que Éric Wagnac et Julie Dionne pour leurs conseils et leurs accompagnements au travers de l'Institut TransMedTech. Enfin, je transmets mes remerciements à Josée Tessier de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont pour ses conseils précieux et son accueil, à Medtronic, au travers d'Annabelle Roy et Chantal Rochette, pour le don de matériel et à Stéphane Riopel pour l'obtention des spécimens. Merci !

Finalement, je remercie toutes les personnes qui m'ont apporté leur soutien dans ce projet. Je voudrais aussi remercier le Laboratoire de Mécanique Multi-échelles (LM2) de m'avoir accueillie et permis de m'épanouir dans mon projet ainsi que de retransmettre mes connaissances à quelques étudiants pour les aider dans leurs projets.

Un immense merci à tous mes amis, ceux du laboratoire du 6<sup>e</sup> étage, ceux des projets de biomédical, ceux de l'AÉCSP, ceux du SEP, ceux de l'Aïkido, celles de la Pole Dance, aux Filles et à Michel P, qui ont toujours été là pour moi, dans les moments de joie comme dans les moments de doute. Merci aussi à l'homme qui partage ma vie, mes parents et ma famille, pour avoir supporté mes longs monologues de sciences et m'avoir donné tout votre soutien et votre amour malgré les kilomètres qui nous séparent.

Merci du fond du cœur.

## RÉSUMÉ

Pour traiter les patients atteints d'un cancer du poumon, les chirurgiens thoraciques retirent la tumeur cancéreuse à l'aide d'une agrafeuse chirurgicale. À la suite de cette opération de résection pulmonaire, 28-60% des patients développent une fuite d'air. Cette fuite engendre une augmentation de la durée d'hospitalisation et une augmentation des coûts de soins de santé. Au niveau clinique, la résection des lobes supérieurs entraîne des fuites plus conséquentes que la résection des lobes inférieurs. Une seule étude numérique corrobore ce constat clinique et l'explique comme résultant d'une augmentation de la contrainte sur le tissu pulmonaire restant post-résection, qui doit s'adapter à la forme en ogive de la cage thoracique. Très peu d'études se sont intéressées à étudier la cause de ces fuites, cependant quelques études expérimentales déclarent que la fuite se produirait aux extrémités de la ligne d'agrafe et qu'elle serait de nature biomécanique. Ce projet a donc pour objectif de caractériser biomécaniquement et visuellement les tissus pulmonaires avec et sans agrafes afin d'acquérir des connaissances sur les fuites d'air après une résection pulmonaire.

Un banc expérimental a été conçu pour ventiler mécaniquement 11 poumons porcins frais *ex vivo*. La ventilation cyclique se fait par une pompe à seringue contrôlée en pression remplie d'air. Un microcontrôleur contrôle et enregistre la pression pulmonaire et le volume d'air pompé. Simultanément, deux stéréo-caméras capturent des images à intervalles réguliers de la surface costale déformée des poumons. Les images brutes sont ensuite utilisées pour calculer les déplacements et les déformations tridimensionnelles à l'aide de la méthode de corrélation d'images digitales.

Une première caractérisation a permis d'identifier où se présente la fuite d'air par une observation visuelle et une documentation par photographie de poumons immersés et ventilés. Une deuxième investigation a permis de contrôler puis mesurer les pressions et les volumes en tout temps pour identifier les lobes les plus propices à la fuite ainsi que les conséquences du retrait d'un lobe sur la mécanique pulmonaire via l'évaluation de la compliance (variation de volume en réponse à une variation de pression). Enfin, une combinaison novatrice de la technique de corrélation d'images digitales appliquée sur les poumons ventilés a permis de comparer les patrons de déformation principale, avant et après agrafage, pour déterminer une possible correspondance entre la localisation des fuites et la zone de déformation principale maximale.

Les résultats montrent notamment que la fuite d'air se développe au niveau des trous des pattes des agrafes du rang intérieur de la ligne d'agrafe, suite à un déchirement de la plèvre de la surface costale qui expose le tissu pulmonaire. Le lobe inférieur fuit statistiquement plus facilement, i.e. à des pressions moins élevées ( $p\text{-value}<0.046$ ), que le lobe supérieur même dans des conditions *ex vivo*. Ce résultat concorde avec les observations cliniques et celles de l'étude numérique mais offre aussi un complément d'information puisque le résultat existe même sans l'influence de la cage thoracique. Les conséquences de la chirurgie de résection est évaluée par la compliance. Elle diminue seulement de 9 % entre l'état sain et les états réséqués. Ce résultat contraire à la littérature qui associe la diminution de compliance au volume de tissu réséqué. Enfin, l'étude des patrons de déformation principal montrent que le poumon gonfle en priorité au niveau de ses bords en développant une déformation 6 fois plus élevée que le tissu situé proche de l'arrivée d'air. L'étude des patrons de déformation en cisaillement montre une répartition non homogène de cisaillements non nul : le poumon ne se déforme pas de manière équibiaxiale comme un ballon de fête. Enfin, la comparaison des mesures de déformation principale avec les localisations de fuites semble corroborer l'hypothèse que la fuite se développe à la suite d'une fracture de la plèvre annoncée par un maximum de déformation proche de la ligne d'agrafe. Ces résultats suggèrent que les patrons de déformations sont essentiels pour comprendre les mécanismes de rupture de la ligne d'agrafe et devraient faire l'objet d'une enquête plus approfondie.

Ce travail expérimental caractérise avec précision la physiologie des fuites d'air post-résection pulmonaire. Il fournit de nouvelles données à la littérature sur les changements de la compliance pulmonaire, à basse pression, sous ventilation par pression positive. D'autres études devraient viser à valider ces résultats à différentes pressions de ventilation. Les conclusions liées à ces études pourraient influencer les pratiques de pression appliquées aux drains thoraciques postopératoires déjà controversées. L'utilisation de la corrélation d'images digitales appliquée à l'ensemble du poumon est novatrice et fournit des résultats pertinents sur la biomécanique pulmonaire. Les patrons de déformation sont donc essentiels pour comprendre les mécanismes de fuites d'air au niveau des lignes d'agrafes et devraient faire l'objet d'études plus approfondies.

## ABSTRACT

To treat patients with lung cancer, thoracic surgeons remove the cancerous tumor using a surgical stapler. Following this lung resection operation, 28-60% of patients develop an air leak. This leakage leads to an increase in the length of hospitalization and increased health care costs. Clinically, resections of upper lobes result in more leakage than resections of lower lobes. A single numerical study corroborates this clinical finding and explains it as a result of increased stress on the remaining lung tissue after resection, which has to adapt to fit the ogive shape of the rib cage. Very few studies have investigated the cause of these leaks, however a few experimental studies state that leaks would occur at the extremities of staple lines and would be biomechanical in nature. The objective of this project is therefore to biomechanically and visually characterize lung tissue with and without staples in order to gain knowledge about air leaks after lung resection.

An experimental bench was designed to mechanically ventilate 11 fresh porcine lungs *ex vivo*. Cyclic ventilation is performed by a pressure-controlled syringe pump filled with air. A microcontroller monitors and records lung pressure and volume of air pumped. Simultaneously, two stereo-cameras capture images at regular intervals of the deformed costal surface of the lungs. The raw images are then used to calculate the three-dimensional displacements and deformations using the Digital Image Correlation method.

An initial characterization has identified where air leakage occurs by visual observation and photographic documentation of immersed and ventilated lungs. A second investigation made it possible to control and measure pressures and volumes at all times to identify the lobes most likely to leak as well as the consequences of lobectomies on lung mechanics by calculating lungs compliance (variation of volume in response to a variation of pressure). Finally, an innovative combination of the digital image correlation technique applied to ventilated lungs has made it possible to compare the principal strain patterns, before and after stapling, to determine a possible relationship between the location of leaks and the zone of maximum principal strain.

In particular, air leaks develop at staple holes from inner row of staple line, as a result of torn visceral pleura on the costal surface exposing lung tissue. Lower lobes statistically leak more easily, i.e. at lower pressures ( $p$ -value<0.046), than upper lobes even under *ex vivo* conditions. This result is consistent with the clinical and numerical study observations but also provides additional information since it exists even without the influence of the rib cage. The consequences of the

resection surgery are evaluated by compliance. It decreases only by 9 % between healthy and resected states. This result is contrary to the literature which associates the decrease in compliance with the volume of resected tissue. Finally, the study of principal strain patterns shows that lung inflates primarily at its edges, developing a strain 6 times higher than the tissue located near the air supply. The study of shear strain patterns shows a non-homogeneous distribution of non-zero shear strains: lung does not deform equibiaxially like a party balloon. Finally, the comparison of principal strain patterns with observed leak locations seems to corroborate our hypothesis that the leak develops following a fracture of the pleura announced by a maximum principal strain close to the staple line. These results suggest that strain patterns are essential to understanding the staple line failure mechanisms and should be further investigated.

This experimental work accurately characterizes the physiology of air leaks after lung resection. It provides new data to the literature on changes in lung compliance at low pressure under positive pressure ventilation. Further studies should aim to validate these results at different ventilation pressures. These studies findings may influence the already controversial pressure practices applied to postoperative chest drains supposed to reduce the leak. The use of digital image correlation applied to the entire lung is innovative and provides relevant results on lung biomechanics. Strain patterns are therefore essential for understanding the mechanisms of air leaks at staple lines and should be further investigated.

## TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE.....	III
REMERCIEMENTS .....	IV
RÉSUMÉ.....	V
ABSTRACT .....	VII
TABLE DES MATIÈRES .....	IX
LISTE DES TABLEAUX.....	XII
LISTE DES FIGURES.....	XIII
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....	XVII
CHAPITRE 1 INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE .....	2
2.1 Anatomie du système respiratoire .....	2
2.1.1 Les poumons .....	2
2.1.2 Le tissu pulmonaire .....	3
2.1.3 Les plèvres.....	4
2.1.4 Les alvéoles .....	5
2.2 La mécanique respiratoire .....	6
2.2.1 La respiration spontanée.....	6
2.2.2 La ventilation mécanique .....	7
2.2.3 La compliance .....	8
2.3 Les propriétés mécaniques pulmonaires .....	10
2.3.1 Essais mécaniques .....	10
2.3.2 Propriétés mécaniques.....	15
2.4 Le cancer du poumon .....	18

2.4.1	Les traitements .....	18
2.4.2	La chirurgie de résection pulmonaire .....	19
2.4.3	Les agrafeuses chirurgicales.....	21
2.5	La fuite d'air.....	24
2.5.1	Physiopathologie de la fuite .....	24
2.5.2	Études cliniques.....	26
2.5.3	Études biomécaniques .....	28
CHAPITRE 3 RATIONNELLE DU PROJET .....		32
3.1	Questions recherche .....	32
3.2	Objectif général .....	33
3.3	Objectifs spécifiques .....	33
3.4	Organisation du mémoire .....	33
CHAPITRE 4 ARTICLE 1: AIR LEAKS: STAPLING AFFECTS LUNGS BIOMECHANICS.....		34
4.1	Présentation de l'article.....	34
4.2	Abstract .....	35
4.3	Introduction .....	36
4.4	Material and methods .....	38
4.4.1	Tissue preparation .....	38
4.4.2	Experimental setup .....	38
4.4.3	Ventilation procedure .....	41
4.4.4	Resection procedure .....	43
4.4.5	DIC parameters .....	43
4.4.6	Compliance evaluation and statistical analysis .....	46
4.5	Results .....	46

4.5.1	Physiology of the leak .....	46
4.5.2	Compliance.....	49
4.5.3	Strain field analysis .....	51
4.6	Discussion .....	58
4.6.1	Air leaks at staple holes of inner row from exposed lung tissue due to torn pleura, on the costal side. .....	58
4.6.2	Observed leak site corresponds to zones of maximum principal strain at the staple line. .....	59
4.6.3	Left upper or lower lobe resections have similar compliance results but lower than healthy lung. ....	60
4.6.4	Compared to upper lobes, lower lobes statistically burst at lower pressures in <i>ex vivo</i> conditions. ....	61
4.6.5	Limitations. ....	62
4.7	Conclusion.....	62
4.8	Supplementary materials .....	62
4.9	Acknowledgment .....	63
4.10	References .....	63
CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE .....		67
CHAPITRE 6 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....		70
RÉFÉRENCES .....		73

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 : Comparatif de différents essais mécaniques pour caractériser le tissu pulmonaire.	12
Tableau 2.2 : Résumé des caractéristiques mécaniques du parenchyme pulmonaire obtenues de la littérature [25], [26], [35], [44].....	17
Table 4.1 : DIC parameters. Mean and standard deviation (SD) of the subset size, step and spatial resolution of displacement and of deformation for the analyzed samples. ....	45
Table 4.2 : Experimental results of the burst pressure (cmH <sub>2</sub> O), visual location of the leak and the quality of the staple line for all the tested specimens.....	47
Table 4.3 : Experimental ventilation and strain data for the healthy lung, as well as for inferior and superior lobes: compliance C (mL/cmH <sub>2</sub> O), last cycle number used in the compliance calculation, maximum principal strain $\epsilon_1$ (%) at staple line calculated with DIC at the maximum pressure of the last cycle before leakage.....	51

## LISTE DES FIGURES

Figure 2.1: Anatomie du système respiratoire. Adapté de [14]. .....	2
Figure 2.2: Vue frontale de la cage thoracique. Adapté de [15]. .....	3
Figure 2.3 : Coupe transversale d'un poumon pour observer le tissu pulmonaire [18]......	3
Figure 2.4: Dessin de la cavité pleurale et des plèvres avec un zoom sur la composition histologique simplifiée en fibres de la plèvre viscérale. Adapté de [15], [19]. .....	4
Figure 2.5: Schéma d'une alvéole. ....	5
Figure 2.6: Graphique du débit, du volume et de la pression en fonction du temps dans le cadre d'une ventilation spontanée. TV (Tidal Volume) : volume courant, volume acquis lors d'une inspiration normale. La pression de ventilation spontanée varie entre un minimum Pmin et un maximum Pmax. Les pressions sont dites positive ou négative relativement à la pression atmosphérique représentée ici par le 0. ....	7
Figure 2.7: Graphique du débit, du volume et de la pression en fonction du temps dans le cadre d'une ventilation mécanique. TV volume envoyé dans les poumons au cours de la ventilation mécanique. La pression évolue entre un maximum (PIP) à l'inspiration et un minimum positif (PEEP) à l'expiration. ....	8
Figure 2.8: Courbes de compliance du système respiratoire, de la cage thoracique et des poumons. La pente de la courbe <i>Volume-Pression</i> des poumons est notée <i>C</i> pour compliance pulmonaire. Adapté de [11], [24]. .....	9
Figure 2.9: Principe de la corrélation d'images numériques. Deux caméras observent une surface mouchetée à gauche. À droite, le carré bleu représente le bloc de taille minimal utilisable pour repérer dans l'image déformée le mouchetis noir déformé de l'image de référence. Le centre du mouchetis est en rouge et le déplacement calculé est repéré par les flèches blanches [40]. .....	14
Figure 2.10: Comparaison de courbes de contrainte-déformation pour le poumon pour différentes études [27]–[36], en plus de la courbe noire représentant la moyenne des courbes contrainte-déformation pour les 47 spécimens de rats testés dans l'étude de Rausch <i>et al.</i> Adapté de [27]. .....	16

Figure 2.11: Chirurgies VATS vs thoracotomie ouverte. Adapté de [52]. Licence CC-SA4.0: credit à l'auteur Cancer Research UK, modifications de la couleur des poumons en rouge, ajout de flèches et des étiquettes de noms appropriés.....	19
Figure 2.12: Schéma des lobes ciblés dans les différentes lobectomies. Adapté de [53]. .....	20
Figure 2.13: Schéma d'une résection pulmonaire. Adapté de [56], [57]. .....	21
Figure 2.14: Schéma d'une agrafeuse chirurgicale linéaire. Adapté de [58]. .....	22
Figure 2.15: Cartouche pour agrafeuse chirurgicale linéaire. Adapté de [60]. .....	22
Figure 2.16: Schéma de différents modèles de cartouches : (A) technologie Endo GIA <sup>TM</sup> avec recharge universelle, (B) technologie Endo GIA <sup>TM</sup> avec recharge Tri-Staple <sup>TM</sup> à taille graduelle. Adapté de [3]. .....	23
Figure 2.17 : Forme acceptable en « B » d'une agrafe fermée. Adapté de [61]. .....	23
Figure 2.18: Durée de la fuite d'air parmi 186 patients. A - Pourcentage de patients ayant une fuite d'air en fonction des jours post-opératoire. B – Densité de probabilité montrant le pourcentage de patient dont la fuite d'air a cessé en fonction des jours post-opératoires. Adapté de [6].	24
Figure 2.19: À gauche : contrainte pleurale multipliée par 80 à l'apex du poumon. À droite : illustration de la localisation et de l'importance de la contrainte pleurale associées avec leur degré de fuite d'air dans différents cas de résection. Adapté de [10]. .....	29
Figure 2.20: A : Lobe de poumon de chien intubé. B : Résection du lobe en A avec une cartouche Tri-Staple <sup>TM</sup> . Adapté de [3].....	30
Figure 4.1: Experimental setup. Arduino-controlled syringe-pump delivers air to a left porcine lung passing through an in-line filter via a PVC flexible tubing. Arduino microcontroller collects pressure measurements from a pressure sensor and volume measurements from piston position. Two cameras record from above the 3D curved costal surface of the lung. The screen shows an example the pressure and volume versus time curves recorded by the microcontroller as well as the strain patterns obtained by DIC. .....	40
Figure 4.2: Schematics of the testing procedure. Volume (mL) and pressure (cmH <sub>2</sub> O) curves as a function of time for preconditioning, ventilation of the entire healthy lung, ventilation of the	

superior lobe and of inferior lobe alone. Each ventilation, including inflation followed by exhalation, is cycled 10 times. ....42

Figure 4.3: Visualization of an air leak on a stapled lung. A – Nomenclature of a staple shown before and after stapling. B – Exposed lung tissue at the cut-line, sandwiched in between the two visceral pleura by the stapling mechanism. Arrow points to the lung tissue at the cut line. C – Trauma of the lung tissue localized around the staple line. D – Air bubble leaking at staple hole near the exposed lung parenchyma because of a torn visceral pleura. Arrow shows tearing contour of the visceral pleura. E – 2D schematic of picture D. Arrow points to the torn visceral pleura exposing the lung tissue. Star sign indicates the leak site. F – Bulge of pleura near the cut-line indicated by arrow.....48

Figure 4.4: Typical experimental results (specimen #7). a) Volume (mL) delivered by the piston to the lung over time (s); b) corresponding lung pressure (cmH<sub>2</sub>O) over time (s); c) table of statistics on lung compliance results; d) lung compliance hysteresis curves: pressure (after kriging) against volume curves of the 3rd cycle (to avoid plot overload), for the healthy lung (black), superior (blue) and inferior lobes (red); e) plot of the lung compliance curves of the odd cycles for the healthy lung preconditioning; f) burst pressure box plot of inferior and superior lobes. ....50

Figure 4.5 : Time lapse of smoothed major principal ( $\epsilon_1$ ) and shear ( $\gamma_{max}$ ) strains developing in the healthy lung (top panel) as well as in its inferior lobe (central panel), and its superior lobe (bottom panel) for different pressure levels (specimen #3). The strain patterns were smoothed with a subset of 101 px, a strain filter of 15 and a step of 7.....52

Figure 4.6 : Leak sites and lung principal strain ( $\epsilon_1$ ) patterns. Schematic localization of observed leak site on the porcine left lung (A). Principal strain contour plots for the entire lung (B), inferior (C) or superior lobe (D) independently inflated with green arrows pointing to zones of maximum major principal strain at staple line. The same symmetrical logarithmic principal strain scale is used for all specimens.....55

Figure 4.7 : Leak sites and lung maximum shear strain ( $\gamma_{max} = \epsilon_1 - \epsilon_2$ ) patterns. Schematic localization of observed leak site on the porcine left lung (A). Shear strain contour plots for the entire lung (B), inferior (C) or superior lobe (D) independently inflated with green arrows

pointing to zones of maximum shear strain at staple line. The same symmetrical logarithmic principal shear scale is used for all specimens.....	57
Figure 4.8 : Staple-line nomenclature and scoring system: *Poor: very poor clinging or alignment combined with misconnections of the staple line (no specimen), **Acceptable: (a) small misalignment or (b) poor clinging of the staple line (4/11), ***Good: perfect alignment and clinging of the staple line (7/11). .....	59

## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

2D	Bidimensionnel
3D	Tridimensionnel
AOI	Région d'intérêt (Area Of Interest)
C	Compliance
CIN	Corrélation d'images numériques (Digital Image Correlation)
CRF	Capacité Résiduelle Fonctionnelle
E	Module d'Young
P	Pression
PEEP	Pression d'expiration positive (Positive End Expiratory Pressure)
PIP	Pression inspiratoire maximale (Peak Inspiratory Pressure)
PVC	Polychlorure de vinyle
TV	Volume courant (Tidal Volume)
V	Volume
VATS	Chirurgie assistée par vidéo thoracoscopique (Video-Assisted Thoracoscopic Surgery)

## CHAPITRE 1 INTRODUCTION

Le cancer du poumon est le plus meurtrier des cancers au monde [1]. Le traitement curatif le plus efficace pour le patient est l’ablation de la tumeur par la chirurgie de résection pulmonaire [2]. Grâce à une agrafeuse chirurgicale, le tissu sain est scellé puis séparé de la portion de tissu malade contenant la tumeur [3]. Cependant, 28 - 60 % de patients présentent des fuites d’air post-résection [4]–[6]. Les fuites d’airs sont dues à une lésion du tissu pulmonaire induisant un écoulement d’air des alvéoles vers l’espace interpleural. Elles peuvent survenir suite à n’importe quel type de chirurgie thoracique et sont principalement d’ordre mécanique plutôt qu’ischémique (~10%). Ce type de fuite post-opératoire cesse généralement dans les trois jours suivant la chirurgie [7], [8].

Il existe des mécanismes naturels combattant l’espace d’air résiduel suite au retrait d’une portion de poumon, déséquilibre physiologique créé par la chirurgie : le cœur bascule, le diaphragme remonte, l’espace intercostal se rétrécit [2] et le tissu pulmonaire s’étire [9]. Des traitements artificiels sont mis en place pour prévenir la fuite d’air : les colles colmatantes ou le renforcement des lignes d’agrafes avec des bandes de tissu péricarde bovin (butressing). Toutefois, un drain thoracique est toujours posé pour suivre l’évolution de la fuite d’air avant de libérer le patient [10]. Les conséquences de ces fuites sont donc l’allongement de la durée et des frais d’hospitalisation mais aussi une augmentation des risques d’infections dues à des fuites prolongées [5].

Les études rétrospectives démontrent que le retrait des lobes supérieurs est un facteur de risque de développement de fuites d’air [4], [11]. Notamment, le retrait du lobe supérieur gauche produit davantage de fuites d’air que le retrait du lobe inférieur gauche alors que la même coupe est exécutée lors de la chirurgie [10]. Malgré tout, les études semblent se concentrer sur le traitement des symptômes de la fuite plutôt que son origine [7].

En effet, les agrafeuses découpent, transpercent et compriment le tissu pulmonaire [3]. La fuite se produirait donc au niveau du trou que percent les pattes des agrafes en traversant le tissu pré-gonflé [12]. Cela porterait atteinte à la physiologie des poumons et de la plèvre au point de vue de la compliance (capacité à faire varier la pression en fonction du volume) du tissu dans la cage thoracique [13]. La caractérisation biomécanique expérimentale du rôle des agrafes dans le bouleversement physiologique des poumons répond donc aux questionnements des chirurgiens autour des problématiques cliniques pour, dans le futur, améliorer leur pratique fondée sur des constatations empiriques, minimiser les fuites d’air et ainsi améliorer la santé des patients.

## CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE

### 2.1 Anatomie du système respiratoire

Le système respiratoire assure la respiration. Il est composé des voies aériennes et des poumons. Les voies aériennes sont hiérarchisées. Le nez et la bouche conduisent l'air vers une arborescence de tubes de plus en plus fins et courts. L'air traverse d'abord la trachée qui se divise en deux bronches souches, gauche et droite, elles-mêmes divisées en bronches lobaires, cette division se poursuit jusqu'à la bronchiole terminale, pour enfin atteindre les alvéoles. Les bronches lobaires, les bronchioles et les alvéoles composent la structure des poumons (Figure 2.1).

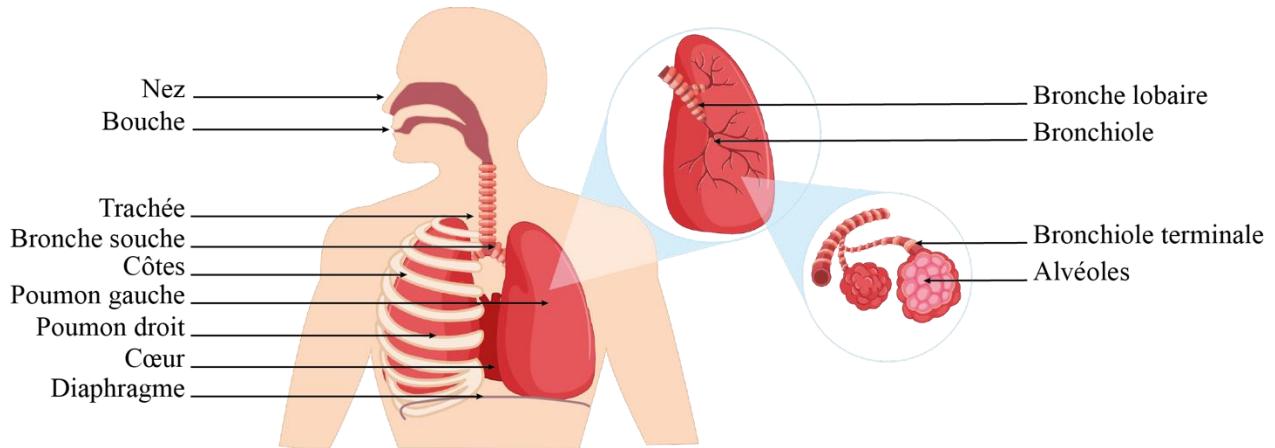


Figure 2.1: Anatomie du système respiratoire. Adapté de [14].

#### 2.1.1 Les poumons

Les poumons sont les organes du système respiratoire assurant la respiration. Ils reposent sur le diaphragme, muscle essentiel de la respiration, et sont protégés des chocs par les côtes de la cage thoracique (Figure 2.1). L'être humain possède deux poumons séparés par le médiastin (Figure 2.2). Le médiastin contient l'œsophage, la trachée, les bronches principales, le cœur, les vaisseaux lymphatiques et les vaisseaux sanguins majeurs. Le poumon droit est plus grand que le gauche puisqu'il n'est pas gêné par les structures du médiastin comme le cœur. Deux scissures obliques incomplètes séparent le poumon droit en trois lobes : le lobe supérieur, le lobe moyen et le lobe inférieur. Le poumon gauche, plus petit, comporte une scissure oblique incomplète séparant son lobe supérieur de son lobe inférieur. Les scissures représentent des sillons naturels servant de frontière anatomique entre les différents lobes pulmonaire, s'étendent de l'extrémité costale

jusqu'au médastin (Figure 2.2). Cependant, elle est qualifiée d'incomplète car visuellement, la division des lobes n'est pas entière. Chaque lobe est donc approvisionné en air par sa bronche lobaire.

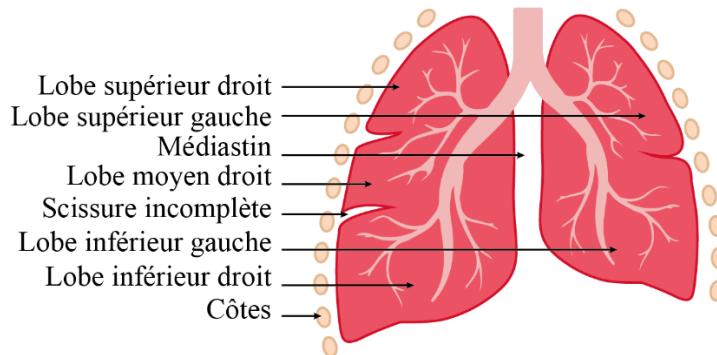


Figure 2.2: Vue frontale de la cage thoracique. Adapté de [15].

### 2.1.2 Le tissu pulmonaire

Le parenchyme pulmonaire désigne le tissu pulmonaire. Sa structure est spongieuse puisqu'il contient le réseau vasculaire et les conduits aériens du poumon (Figure 2.3). Le tissu pulmonaire est principalement composé des cellules structurant les alvéoles, notamment, les fibres de collagène qui soutiennent structurellement le tissu et les fibres d'élastine qui apportent l'élasticité au tissu. L'élasticité provient principalement des fibres d'élastine et des fibres de collagène. Les fibres de collagène résistent davantage à l'étirement mécanique que les fibres d'élastine, qui sont moins rigides. En effet, les fibres de collagène s'étirent jusqu'à 3 % de leur longueur initiale tandis que les fibres d'élastine s'étirent à plus de 250 % de leur longueur initiale [19]–[21][16]. Le parenchyme pulmonaire soutient donc les forces mécaniques générées par le mécanisme de la respiration grâce à ses fibres et permet les échanges gazeux entre l'air et le sang [17]. Cependant, certaines maladies détériorent ces fibres, conférant aux poumons une réponse altérée face à la mécanique respiratoire [9].

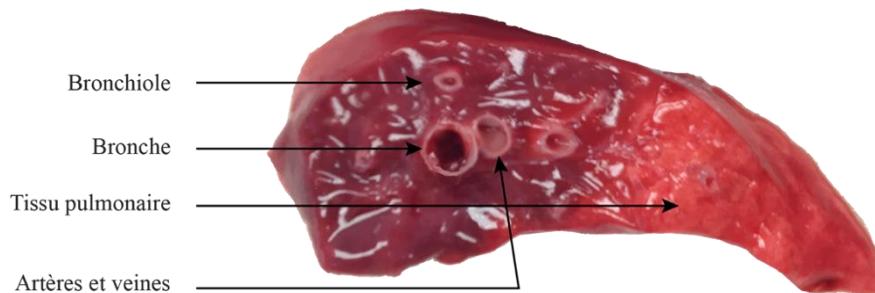


Figure 2.3 : Coupe transversale d'un poumon pour observer le tissu pulmonaire [18].

### 2.1.3 Les plèvres

La plèvre est une membrane séreuse<sup>1</sup> composée de deux feuillets : la plèvre viscérale et la plèvre pariétale. L'espace entre les deux feuillets est rempli par un liquide lubrifiant permettant la juxtaposition des deux plèvres sans frottement (Figure 2.4).

La plèvre viscérale couvre de manière indépendante la surface extérieure du poumon gauche et du poumon droit. Elle s'accole au parenchyme pulmonaire et s'insinue dans les scissures incomplètes. Elle assure l'étanchéité du poumon et est très élastique. En effet, la plèvre est riche en fibres élastiques composées d'élastine pouvant s'étirer à 70 % par rapport à leur longueur au repos (Figure 2.4).

La plèvre pariétale couvre quant à elle, la face interne de la cage thoracique, du médiastin et du diaphragme [13]. La cavité pleurale est un espace virtuel existant entre la plèvre viscérale contre les poumons et la plèvre pariétale contre la cage thoracique. Cet espace contient une petite quantité de liquide lubrifiant permettant un glissement sans frottement des plèvres. Ce fluide repartit les pressions autour du poumon [11], [13].

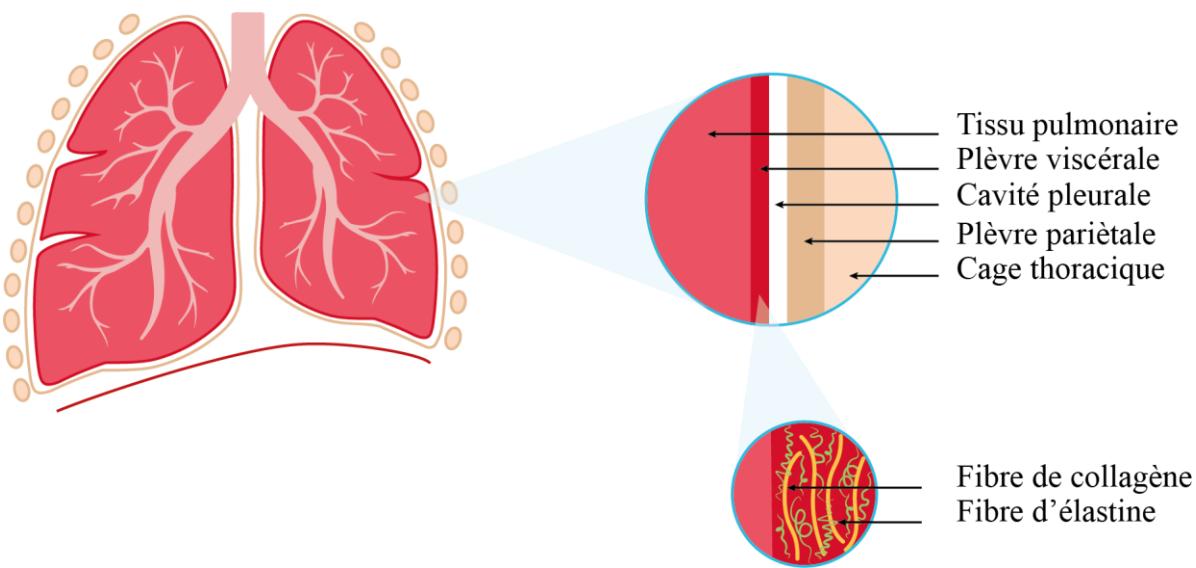


Figure 2.4: Dessin de la cavité pleurale et des plèvres avec un zoom sur la composition histologique simplifiée en fibres de la plèvre viscérale. Adapté de [15], [19].

<sup>1</sup> Membrane qui tapisse les cavités de thorax.

## 2.1.4 Les alvéoles

Les échanges gazeux se produisent au niveau des alvéoles : l'oxygène du poumon se transfère dans le sang artériel par diffusion et le sang veineux se décharge du dioxyde de carbone vers les alvéoles (Figure 2.5). Il s'agit là de la fonction primaire des poumons. Les alvéoles sont des petits sacs de 0,3 mm de diamètre. Leur structure est instable à cause de la tension superficielle, créée ici par la force d'attraction moléculaire à l'interface entre l'air contenu dans l'alvéole et le liquide (eau) des cellules. Lors d'une ventilation mécanique (2.2, Figure 2.7), une pression supérieure à 2 cmH<sub>2</sub>O permet le maintien de l'ouverture des alvéoles. Dans le cas contraire, c'est l'atélectasie : l'alvéole s'affaisse, se collabre. L'oxygénation du patient est alors plus difficile puisque les alvéoles collabées ne participent plus aux échanges gazeux mais leur perfusion sanguine persiste [20], [21]. Lors de l'inspiration, les muscles respiratoires doivent vaincre l'élasticité thoraco-pulmonaire tandis que l'expiration se fait de manière passive car le système cherche à reprendre sa position de repos, état d'énergie minimale [22].

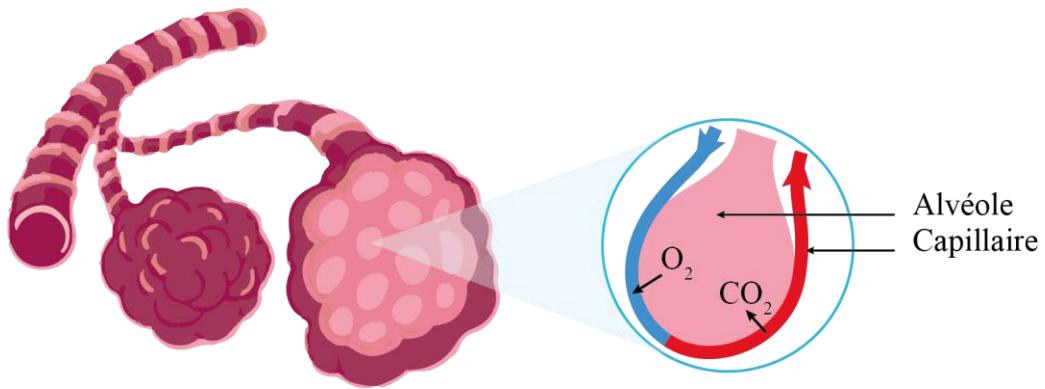


Figure 2.5: Schéma d'une alvéole.

## 2.2 La mécanique respiratoire

La respiration résulte d'un couplage mécanique entre les différentes régions anatomiques des poumons, notamment entre la cage thoracique, les plèvres et le tissu. Cependant, les patients ne respirent pas toujours spontanément. En effet, lors d'opérations chirurgicales, le patient endormi est ventilé mécaniquement. Cette section permet de comprendre les notions de volume et de pression pour permettre la comparaison des deux modes de ventilation.

### 2.2.1 La respiration spontanée

À l'inspiration, le volume de la cage thoracique augmente principalement par la contraction vers le bas du diaphragme. Les poumons suivent les changements de volume de la cage thoracique donc leur volume augmente. D'après la loi de Boyle,  $P * V = \text{constante}$ , en absence de débit et à température constante, si le volume des poumons augmente alors leur pression diminue jusqu'à devenir inférieure à la pression atmosphérique, provoquant ainsi une entrée d'air dans les poumons. Le volume d'air déplacé au cours d'une respiration normale<sup>2</sup> est appelé le volume courant (Figure 2.6). En revanche, l'expiration est un mouvement dit passif, puisqu'elle est le résultat du relâchement des muscles de la cage thoracique [23]. Le thorax et les poumons tendent à reprendre leur position de repos, ce qui diminue le volume des poumons et augmente ainsi la pression alvéolaire jusqu'à dépasser celle de l'atmosphère. Cette augmentation de pression oblige l'air à sortir des poumons, c'est l'expiration. Donc la respiration spontanée se fait par pression négative : les poumons aspirent l'air car leur pression est inférieure relativement à la pression atmosphérique.

---

<sup>2</sup> Respiration dite normale par rapport à la respiration profonde qui déplace un volume d'air plus grand.

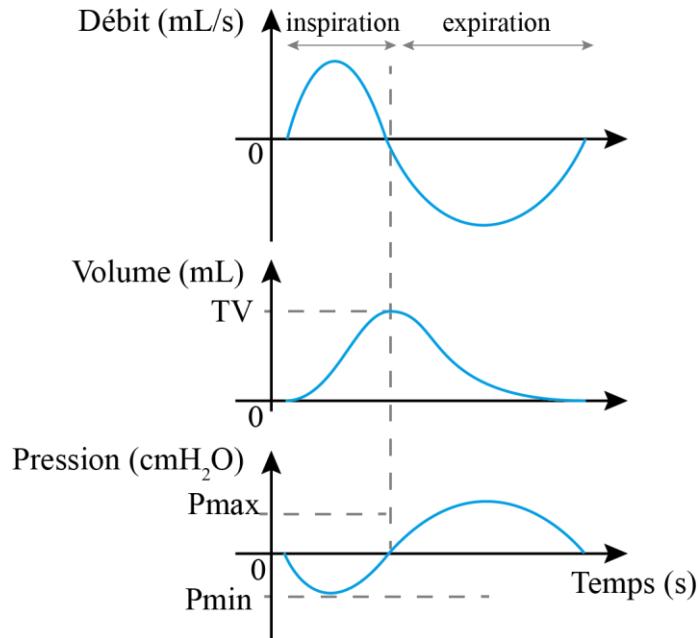


Figure 2.6: Graphique du débit, du volume et de la pression en fonction du temps dans le cadre d'une ventilation spontanée. TV (Tidal Volume) : volume courant, volume acquis lors d'une inspiration normale. La pression de ventilation spontanée varie entre un minimum Pmin et un maximum Pmax. Les pressions sont dites positive ou négative relativement à la pression atmosphérique représentée ici par le 0.

## 2.2.2 La ventilation mécanique

Une autre forme de respiration existe : la ventilation mécanique. Lorsqu'un patient est inconscient, un ventilateur mécanique l'assiste dans sa respiration en introduisant de l'air dans ses poumons par pression positive. Un mode courant de ventilation se fait à débit constant à l'inspiration, contrôlé en volume et limité en pression (Figure 2.7). La pression évolue donc entre la pression inspiratoire maximale (PIP - Peak Inspiratory Pressure) et la pression d'expiration positive (PEEP - Positive End Expiratory Pressure). Ces valeurs protègent le patient :

- Une PIP trop haute pourrait causer un barotraumatisme (endommagement du tissu pulmonaire suite à une pression trop élevée) des poumons,
- Une PEEP trop basse pourrait provoquer une atélectasie.

Le volume envoyé dans les poumons évolue entre zéro et le volume courant (TV). Le zéro (de la courbe de volume) représente un état d'équilibre entre le poumon et la cage thoracique : en effet, le poumon ne se vide pas de tout son air après l'expiration, il est à sa capacité résiduelle fonctionnelle (CRF).

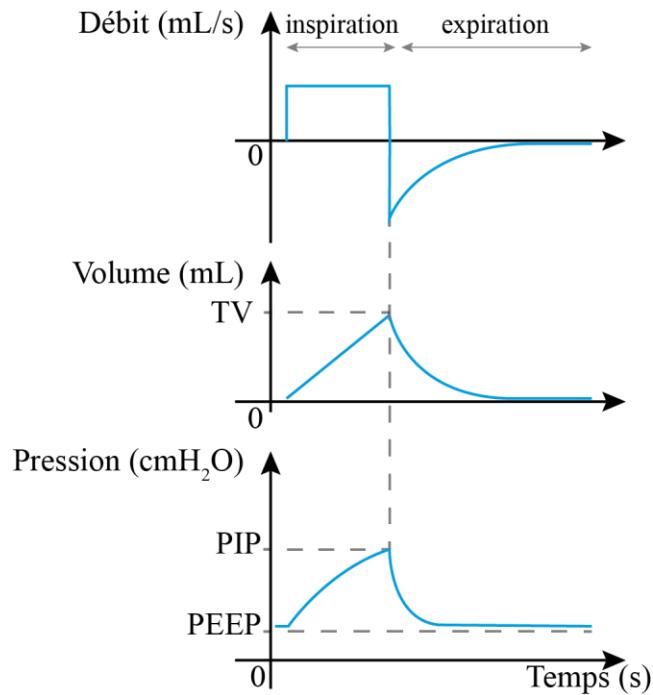


Figure 2.7: Graphique du débit, du volume et de la pression en fonction du temps dans le cadre d'une ventilation mécanique. TV volume envoyé dans les poumons au cours de la ventilation mécanique. La pression évolue entre un maximum (PIP) à l'inspiration et un minimum positif (PEEP) à l'expiration.

### 2.2.3 La compliance

La compliance quantifie la capacité d'un organe à changer de volume en réponse à une variation de pression. La compliance totale du système respiratoire détient une composante de compliance de la cage thoracique et une composante pulmonaire. La compliance pulmonaire (mL/cmH<sub>2</sub>O) est une propriété structurelle des poumons. Elle représente la relation entre le volume et la pression dans le processus respiratoire. L'inverse de la compliance correspond à l'élastance (cmH<sub>2</sub>O/mL),

qui fait référence à la capacité d'un organe à revenir à son état initial après déformation. En d'autres mots, l'élastance pulmonaire quantifie la rigidité du tissu pulmonaire et la compliance sa flexibilité.

La compliance du système respiratoire, combinaison des courbes de compliance de la cage thoracique et du poumon, est une courbe sigmoïde<sup>3</sup> montrant deux points d'inflexion<sup>4</sup> (Figure 2.8). La CRF est visible sur la Figure 2.8 comme le volume auquel existe un équilibre en pression entre la cage thoracique et les poumons. En ce qui concerne la courbe de compliance pulmonaire, en dessous de la pression PEEP, les alvéoles s'affaissent sous la tension superficielle. Généralement, le ventilateur maintient une PEEP fixée par le clinicien d'environ 3 cmH<sub>2</sub>O. Au-delà de PIP, les alvéoles subissent de la sur-distension. Pour une grande variation de pression, les alvéoles sur-distendues n'ont qu'une petite variation de volume comparativement à la zone linéaire. Il n'est donc pas utile d'augmenter la pression plus haut que PIP au risque de provoquer un barotraumatisme. Généralement, la PIP se situe autour de 20-40 cmH<sub>2</sub>O. La compliance pulmonaire se calcule comme la pente de la courbe *Volume-Pression* des poumons, soit la variation de volume des poumons suite à une variation de pression. Pour la portion linéaire,  $C = \frac{TV - CRF}{PIP - PEEP}$ .

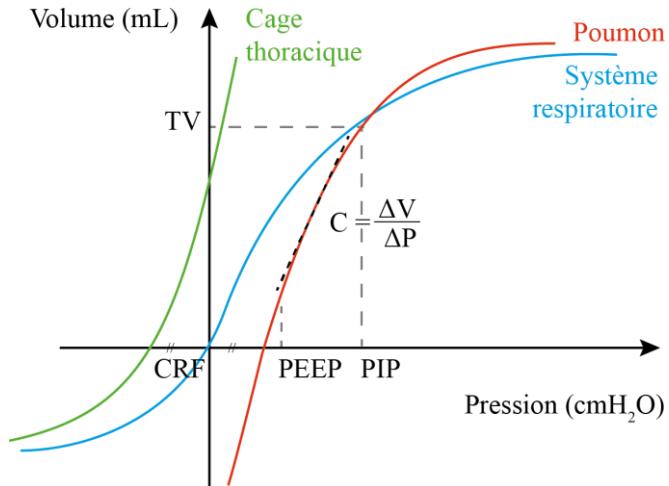


Figure 2.8: Courbes de compliance du système respiratoire, de la cage thoracique et des poumons. La pente de la courbe *Volume-Pression* des poumons est notée  $C$  pour compliance pulmonaire. Adapté de [11], [24].

<sup>3</sup> En forme de « S ».

<sup>4</sup> Point où s'opère un changement de concavité.

La compliance est un indicateur médical permettant d'identifier certaines pathologies ou troubles physiologiques affectant la qualité du tissu pulmonaire. Par exemple, en cas d'emphysème, les poumons se rigidifient à cause de la destruction de l'élastine et donc la compliance diminue [25]. Des études montrent qu'en régime dynamique à faible débit constant ( $< 1.7 \text{ L/min}$ ), la courbe de compliance pulmonaire est légèrement déplacée vers la droite lors de l'inflation et sur la gauche lors de l'expiration comparativement à la compliance statique équivalente [26], ce qui implique que le calcul de la compliance pulmonaire peut être réalisé de manière précise quelque soit le régime (statique ou dynamique à faible débit) utilisé. L'anatomie et la mécanique ventilatoire parcourue, la structure du parenchyme pulmonaire ainsi que ces principales propriétés mécaniques représentent les connaissances de base pour comprendre les études ciblées sur le sujet de ce mémoire.

## 2.3 Les propriétés mécaniques pulmonaires

### 2.3.1 Essais mécaniques

Les essais mécaniques pour caractériser le tissu pulmonaire sont généralement réalisés *in vitro* en traction uniaxiale [27]–[36]. Ces essais requièrent la manipulation des tissus mous biologiques ce qui demande de relever quelques défis<sup>5</sup> :

- comment conserver (état frais, fixé ou congelé) les tissus biologiques pour ne pas altérer leurs propriétés mécaniques ?
- faut-il humidifier le tissu et se placer à la température du corps humain ?
- le test va-t-il endommager le tissu ?
- la méthodologie de test présente-t-elle des effets de bords ou la charge est répartie de manière homogène sur le spécimen ?
- dans quels axes principaux doit être appliquée la charge ?

---

<sup>5</sup> La méthodologie utilisée (section 4.4) a été construite, en partie, grâce aux réponses de la littérature à ces défis.

Le Tableau 2.1 résume différents essais de caractérisation mécanique réalisés sur du tissu pulmonaire [27]–[36]. La conservation du tissu se fait préférentiellement autour de 6°C. Cependant, pour obtenir des échantillons de petites tailles avec des coupes de précision, la découpe se fait sur un échantillon fixé ou semi-décongelé altérant ses propriétés mécaniques [37]. Le tissu baigne dans une solution saline afin de le maintenir hydraté et est testé dans les 48h post-mortem. Le type de test réalisé est généralement une traction uniaxiale. Le système d'attache de l'échantillon à tester doit s'adapter à un tissu humide, mou, frais, de petite taille sans le détériorer. Généralement, les pinces métalliques sont recouvertes de papier de verre et de colle cyanoacrylate pour permettre la fixation et l'adhésion maximale. Les pinces doivent maintenir l'échantillon en place mais ne doivent pas trop être serrées pour éviter les effets de bords (la concentration des forces au niveau des bords) jusqu'à la rupture. Parfois, des fils reliés à des crochets sont utilisés comme système d'attache mais pour les grandes déformations, l'échantillon peut présenter des déchirures locales. La technique de mesure fait souvent appel à un capteur de déplacement dont les valeurs pourraient être erronées si l'échantillon a glissé dans les pinces et donc leurs résultats sont critiquables. Les tests de traction uniaxiale en quasi-statique visent à déterminer la loi de comportement du matériau ou d'en étudier la viscoélasticité. La vitesse de l'essai est faible pour rester en statique et la rupture n'est pas atteinte pour étudier le comportement élastique du matériau. Les résultats obtenus peuvent être ensuite utilisés dans des modèles prédictifs par éléments finis pour simuler la réponse du matériau à une déformation imposée ou un choc [27]–[36].

Tableau 2.1 : Comparatif de différents essais mécaniques pour caractériser le tissu pulmonaire.

Auteur	Objectif	Type de test	Conservation du tissu	Protocole	Modèle animal
Jamal [28]	Comment les composants du tissu conjonctif contribuent à la viscoélasticité du poumon ?	traction uniaxiale verticale pinces et colle	frais 6°C, dégazé, KREBS solution, T° = 37°C, sans plèvre	préconditionnement 3 cycles à 2 g de tension puis contrainte calculée autour de 30 g/cm <sup>2</sup>	rat 280 g 1.5x1.5x12 mm parallèle à la plèvre
Yuan [29]	Rôle de la matrice extracellulaire dans la viscoélasticité du poumon ?	traction uniaxiale verticale pinces et fils	frais, perfusé, oxygéné, testé en 1h post-mortem, sans interface air-liquide, T° pièce	traction lente à 2 g de force moyenne. oscillation à 1 Hz pendant 5 min	cochon d'inde, 4.5x4.5x10 mm
Fukaya [30]	Quelles sont les propriétés mécaniques des parois alvéolaires ?	traction uniaxiale, verticale, incrémentale micropinces	frais, bain de saline sans plèvre, T° pièce, sans interface air-liquide	stress-relaxation à différents pourcentages de la longueur initiale	chat 30x30x200 micron
Mijailovich [31]	Dépendance du module d'Young à la fréquence d'oscillation et à l'amplitude.	traction uniaxiale horizontale incrémentale suture et colle	frais bain de KREBS T° 37°C	préconditionnement en cyclant jusqu'à 0.4x10 <sup>4</sup> Pa.	lapin 20x4x4 mm
Sugihara [32]	Propriétés de la longueur des parois alvéolaires vis-à-vis de la tension.	traction, uniaxiale, verticale, incrémentale, pinces	frais (<36h) bain de saline température de la pièce	préconditionnement de 10 cycles pour obtenir une relation $\sigma/\varepsilon$ constante	humain, 30x30x300 microns

Sata [33]	Comportement élastique du tissu pulmonaire périphérique.	traction uniaxiale, verticale	frais, bain de saline sans plèvre, T° 37°C	traction relaxation à vitesse constante jusqu'à 40 mg. 6 réalisations avant mesure.	hamster 50x50x500 microns
Vawter [34]	Déterminer une loi de comportement pour le matériau.	biaxial vidéo mesure déformation au centre	frais, bain de saline, dégazé puis Oxygéné, T° 37°C, sans interface air-liquide	taux de déformation 0.03 /s pour des cycles de 60 s. 10 cycles réalisés.	chien 5x5x0.5 m décongélation
Hoppin [35]	Déterminer une loi de comportement pour le matériau rempli d'air vs de saline lors d'une distorsion.	triaxial crochets	frais après décongélation. sans plèvre	préconditionnement : cycles entre 2-30 cmH <sub>2</sub> O. Puis étude de la réponse du spécimen à différentes charges.	chien, 1x1x1 cm cube découpé sur tissu congelé
Gao [36]		biaxial, horizontal	congelé (<5 mois) bain de saline T° pièce		humain, 50x50x4 mm
Lai-Fook [38]	Déterminer les lois de comportement mécanique du tissu pulmonaire	revue de littérature analyse mécanique des milieux continus	-	-	-
Tomoda [39]	Quantifier l'orientation des fibres de collagènes du tissu pulmonaire par les mouvements de la respiration	découpe lobe complet histologie	tissu fixé dans de la formalin.	-	humain, coupe frontale 1mm épaisseur

Cependant, ces techniques ne tiennent pas compte de l'hétérogénéité des tissus demandant des mesures plus locales et requièrent un contact avec le tissu biologique, ce qui altère forcément sa réponse. Il existe également des techniques sans contact, basées sur un essai filmé avec tissu recouvert de marqueurs. Les marqueurs peuvent être sous forme de motifs réguliers ou bien de motifs aléatoires appelés mouchetis. Dans ce dernier cas, un logiciel de corrélation d'images permet de mesurer les déplacements du mouchetis pour ensuite déduire les déformations locales ce qui nécessite une vitesse de déformation lente.

La corrélation d'images numériques (CIN) est une méthode optique sans contact qui analyse des déplacements et des déformations à la surface des matériaux. Cette approche tridimensionnelle utilise deux caméras pour l'analyse stéréoscopique des surfaces (Figure 2.9). En biologie, la surface est préparée avec un motif aléatoire noir et blanc très contrasté appelé mouchetis qui se déforme avec le tissu biologique. Les caméras capturent des séries d'images à intervalles de temps réguliers et réalisent une mesure en plein champ du déplacement du mouchetis. Le capteur code chaque pixel de l'image acquise sur une échelle binaire de niveau de gris (0 = noir, 255 = blanc). Lors de l'analyse, le logiciel d'analyse fractionne l'image globale en blocs de quelques pixels pour comparer l'image du mouchetis déformé à son image de référence (non déformée). La taille des points du mouchetis détermine la taille des blocs. L'espace entre deux points analysés pendant la corrélation définit la taille du pas. Le niveau de bruit est basé sur la mesure effectuée sur les images prises à l'état de repos. Ces paramètres déterminent donc la précision et la résolution des mesures de position, déplacement et déformation à la surface de l'échantillon

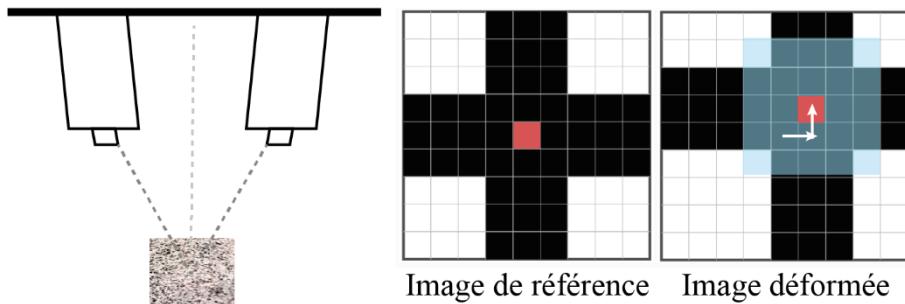


Figure 2.9: Principe de la corrélation d'images numériques. Deux caméras observent une surface mouchetée à gauche. À droite, le carré bleu représente le bloc de taille minimal utilisable pour repérer dans l'image déformée le mouchetis noir déformé de l'image de référence. Le centre du mouchetis est en rouge et le déplacement calculé est repéré par les flèches blanches [40].

La CIN est une méthode efficace pour la caractérisation mécanique du comportement des tissus mous. Palanca *et al.* montrent l'utilité de cette technique dans diverses applications biomédicales et donne des principes à respecter pour l'obtention de résultats précis [40] :

- La surface observée doit être identifiable par une distribution aléatoire du motif,
- Le motif doit avoir de préférence avec un ratio noir / blanc de 50 :50,
- Le motif doit présenter un très bon contraste
- La taille des points du motif doit concorder avec la précision de ce qu'il faut observer.

Soltani *et al.* mettent l'accent sur la dynamique des déformations des tissus cardiaques *in vivo* pour aider les cliniciens à choisir leur stratégie chirurgicale afin de préserver la fonction cardiaque. Le système de corrélation d'imagerie numérique (CIN) calcule la réponse biomécanique du ventricule droit pendant une chirurgie à cœur ouvert [41]. La CIN s'est récemment développée pour mesurer avec précision la contrainte à la surface des matériaux biologiques [42], [43]. À notre connaissance aucune étude n'utilise cette technique pour étudier les interactions entre le tissu pulmonaire recouvert de plèvre et les agrafes à l'échelle macroscopique ou microscopique.

### 2.3.2 Propriétés mécaniques

Les propriétés mécaniques du tissu pulmonaire ont été déterminées par le passé par les tests mécaniques usuels en traction uni, bi ou triaxiale. Leurs résultats sont présentés ci-dessous. Cependant, la variabilité des résultats et leur échelle suggèrent qu'il reste encore matière à comprendre sur la dynamique du poumon complet lors de la respiration.

Rausch *et al.* [27] compare les relations contrainte-déformation obtenues de différentes études utilisant des protocoles similaires, qui sont résumés par le Tableau 2.1 sauf [38], [39] (Figure 2.10). Une fine bande de tissu pulmonaire animal obtenu par une coupe de précision est testée en traction uni-, bi- ou tri-axiale. Les courbes de contrainte - déformation (Figure 2.10) possèdent un point d'inflexion avec deux portions linéaires montrant que le tissu pulmonaire a un comportement mécanique non linéaire. En effet, pour les déformations faibles ( $\varepsilon < 20\%$ ), l'élastine du tissu pulmonaire et, en partie, les fibres de collagène (mais aussi de la plèvre viscérale) soutiennent les chargements puisque les fibres de collagène ne sont pas totalement recrutées. Une fois les fibres de

collagène droites et alignées ( $\varepsilon > 30\%$ ), elles offrent une résistance mécanique optimale pour soutenir davantage de chargements conférant au tissu plus de rigidité [33]. Les fibres de collagène sont 100 à 10 000 fois plus rigides que l'élastine [16]. Cela s'observe sur la Figure 2.10 par une pente plus élevée de la relation contrainte-déformation pour la zone avec  $\varepsilon > 30\%$ . Les fibres n'agiraient ni en série, ni en parallèle pour soutenir les contraintes mais transfèreraient la contrainte d'une fibre à l'autre [16], [33]. Les études choisissent cependant un domaine de déformation spécifique afin de pouvoir appliquer la loi de Hooke des matériaux élastiques isotropes :  $\sigma = E * \varepsilon$  où  $\sigma$  est la contrainte (Pa),  $\varepsilon = \frac{l-l_0}{l_0}$  la déformation,  $E$  le module d'Young (Pa),  $l_0$  longueur initiale de la bande et  $l$  la longueur sous contrainte. La pente de ces portions linéaires donne accès au module d'Young ( $E=4200$  Pa, Tableau 2.2) qui a pour ordre de grandeur le kiloPascal, rendant très élastique le tissu comparativement aux matériaux habituels (module d'Young de l'os 20 GPa) [31]. L'altération structurelle du réseau de fibres, par exemple lors d'une fibrose, diminue le module d'Young [29].

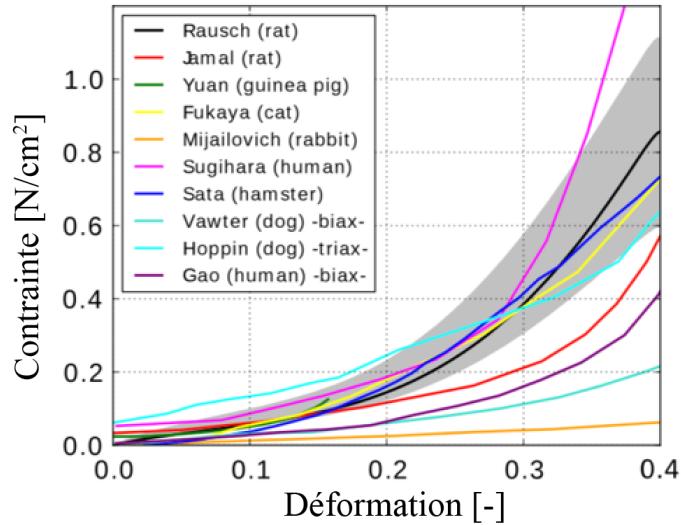


Figure 2.10: Comparaison de courbes de contrainte-déformation pour le poumon pour différentes études [27]–[36], en plus de la courbe noire représentant la moyenne des courbes contrainte-déformation pour les 47 spécimens de rats testés dans l'étude de Rausch *et al.* Adapté de [27].

Tableau 2.2 : Résumé des caractéristiques mécaniques du parenchyme pulmonaire obtenues de la littérature [25], [26], [35], [44].

Propriété mécanique	Définition	Valeurs	Réf
Module d'élasticité (d'Young)	Propriété mécanique intrinsèque d'un matériau élastique isotrope reliant sa contrainte à sa déformation (mesure de sa rigidité).	$E = 1000-5000 \text{ Pa}$ (pour $P < 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ , $\varepsilon < 20 \%$ )	[35]
Cisaillement	Propriété mécanique intrinsèque d'un matériau élastique isotrope qui caractérise les déformations de cisaillement.	$\mu = \frac{E}{2(1+\nu)} = 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ (pour $P < 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ , $\varepsilon < 20 \%$ )	[45]
Coefficient de Poisson	Ratio du rétrécissement transversal relatif sur l'allongement longitudinal relatif. Qualifie la contraction du matériau perpendiculairement à la direction de l'effort appliqué	$\nu = 0.2 - 0.4$	[35], [44]
(An)isotropie	Matériau qui présente des propriétés physiques sont (in)variantes quelle que soit la direction	Linéaire (an)isotrope	[25], [26]

Le comportement élastique linéaire n'étant pas valable pour toute la plage de déformation (0-100%) et d'autres études ont décrit différemment les propriétés mécaniques du tissu pulmonaire (Tableau 2.2). Le matériau peut aussi être considéré comme viscoélastique [45], ayant à la fois les propriétés des matériaux élastiques (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) et les propriétés des matériaux visqueux. La réponse du matériau à une sollicitation évolue donc avec le temps. La viscoélasticité dépend de l'interaction des fibres du tissu pulmonaire avec les autres composantes

biologiques qui l'entourent [28]. Lors de maladie comme l'emphysème<sup>6</sup>, les fibres d'élastine changent de longueur initiale par déformation plastique et la courbe contrainte-déformation non linéaire change de pente car les fibres de collagène sont recrutées plus rapidement [32]. Ce réseau de fibres est aussi en partie responsable de l'hystérésis<sup>7</sup> existant entre l'étirement et le relâchement du tissu pulmonaire [30]. Les fibres de collagène soutenant l'effort mécanique, observées sur une coupe histologique du poumon, sont orientées parallèlement à l'axe vertical de la colonne vertébrale indiquant une anisotropie (une direction de déformation privilégiée) du tissu pulmonaire [39]. Une étude récente de Bel-Brunon *et. al.* [46] rappelle que la littérature à ce sujet reste à être étoffée.

## 2.4 Le cancer du poumon

Le cancer représente la prolifération anormale de cellules cancéreuses dans un tissu sain, créant ainsi un amas appelé tumeur maligne. Le cancer est la deuxième source de décès au monde. En particulier, le cancer du poumon est le plus meurtrier des cancers au monde [1]. Le cancer du poumon représente 22,5 pour 100 000 des nouveaux cas de cancer dans le monde en 2018 et 18,6 pour 100 000 de mortalité [47]. La prise en charge rapide de ce cancer après diagnostic est essentielle pour la survie des patients.

### 2.4.1 Les traitements

Le diagnostic du cancer du poumon est souvent tardif [48]. Lorsque le cancer peut être traité, la solution la plus efficace d'amélioration de la survie du patient est l'ablation de la tumeur par une chirurgie de résection pulmonaire [2]. Dans la mesure du possible, le chirurgien exécute une

---

<sup>6</sup> Maladie pulmonaire des voies aériennes observée après inhalation de substances toxiques (fumée, cigarette, ...) créant une réponse inflammatoire localisée au niveau des alvéoles et détruisant les murs alvéolaires et changeant l'architecture pulmonaire.

<sup>7</sup> La réponse d'un système diffère sur le chemin aller et le chemin retour formant une boucle plutôt qu'une ligne droite.

chirurgie à thorax fermé via une thoracotomie assistée par vidéo (VATS<sup>8</sup>, Figure 2.11), sinon la chirurgie se fait à thorax ouvert. La VATS est une chirurgie peu invasive. Le chirurgien insère ses instruments dans deux des trois petites incisions faites sur le patient et se repère grâce à une caméra endoscopique insérée dans la troisième incision [49]. La VATS entraîne peu de complications, une durée d'hospitalisation inférieure à la thoracotomie ouverte [50] ainsi qu'une convalescence plus rapide chez les patients [51].

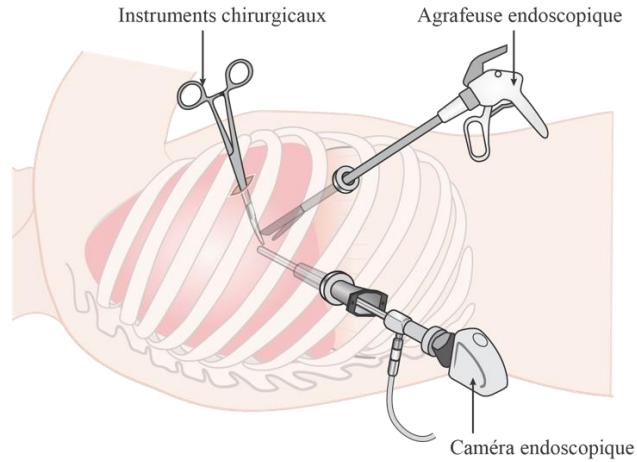


Figure 2.11: Chirurgies VATS vs thoracotomie ouverte. Adapté de [52].

Licence CC-SA4.0: credit à l'auteur Cancer Research UK, modifications de la couleur des poumons en rouge, ajout de flèches et des étiquettes de noms appropriés.

## 2.4.2 La chirurgie de résection pulmonaire

La chirurgie de résection pulmonaire consiste à retirer une portion plus ou moins significative de tissu pulmonaire. Le chirurgien planifie cette chirurgie suivant la localisation de la tumeur observée sur les imageries médicales des patients. La chirurgie peut retirer une portion de tissu pulmonaire, un lobe (lobectomies, Figure 2.12), plusieurs lobes (bi-lobectomie, ...) ou un poumon entier (pneumectomie). Ce mémoire se concentre uniquement sur les lobectomies.

---

<sup>8</sup> Video-assisted thoracoscopic surgery

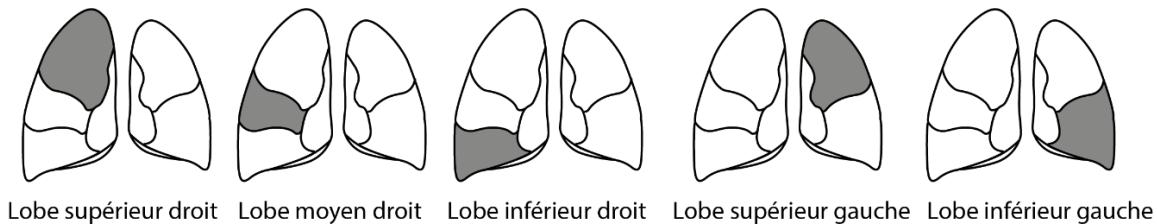


Figure 2.12: Schéma des lobes ciblés dans les différentes lobectomies. Adapté de [53].

La chirurgie de résection comprend les étapes suivantes :

- Le poumon opéré est dégonflé, l'autre poumon étant ventilé pour assurer la respiration.
- Le tissu sain est scellé puis séparé de la portion de tissu cancéreux contenant la tumeur grâce à une agrafeuse chirurgicale (Figure 2.13) [3].
- L'ablation inclut une marge de sécurité autour de la tumeur. Pour déterminer le succès de cette chirurgie, la marge de sécurité sera analysée par le service de pathologie pour vérifier qu'aucune cellule cancéreuse n'est demeurée dans le corps du patient ; la marge est alors dite « négative » [54].
- Le poumon opéré est ensuite regonflé à une pression empirique de 20 cmH<sub>2</sub>O. Parfois, l'utilisation d'eau permet d'observer visuellement par des bulles d'air des fuites éventuelles. L'eau est par la suite aspirée.
- Un drain thoracique est placé dans l'espace interpleural pour :
  - drainer l'air résiduel dû au retrait d'une portion de poumon ;
  - éviter l'accumulation d'air si fuite, pouvant entraîner des problèmes respiratoires ;
- Le drain est généralement retiré après quelques jours post-opératoires, sous les indications du chirurgien, si le drain n'indique aucune fuite conséquente [55].

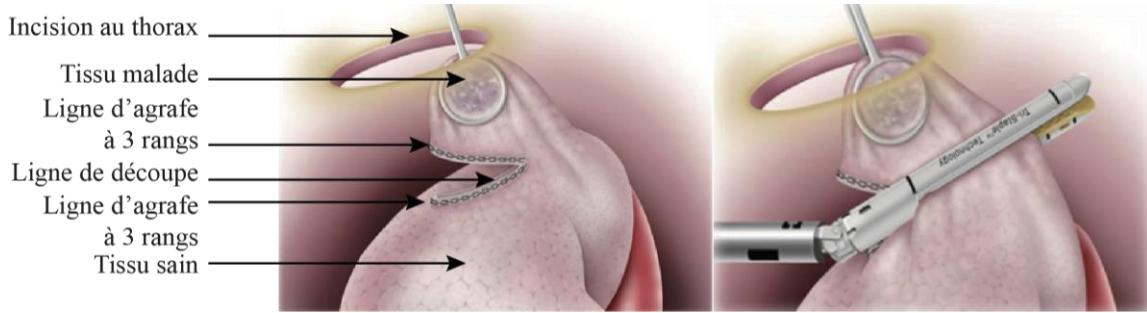
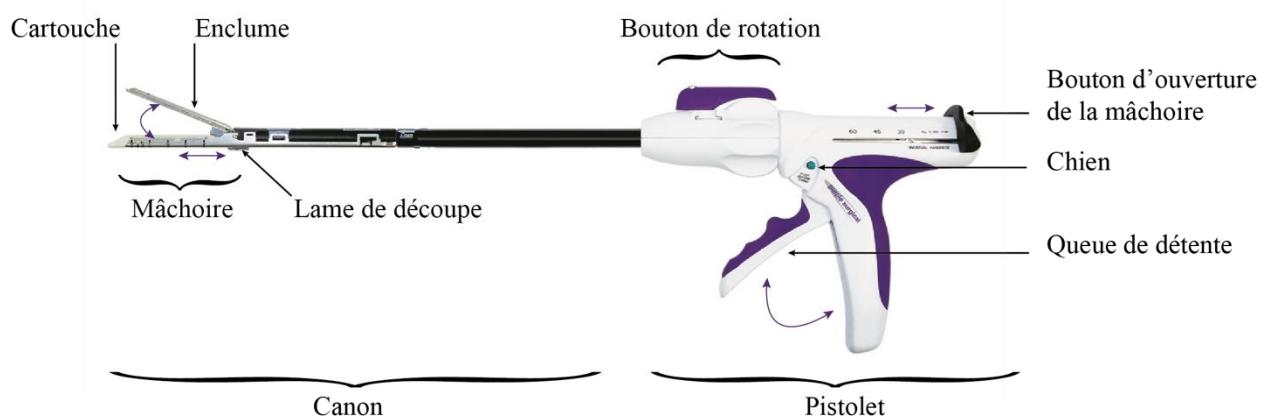


Figure 2.13: Schéma d'une résection pulmonaire. Adapté de [56], [57].

### 2.4.3 Les agrafeuses chirurgicales

Historiquement, l'agrafeuse chirurgicale a été conçue pour les chirurgies gastro-intestinales puis leur concept a été transféré pour les chirurgies pulmonaires. Uniquement le principe de l'agrafeuse chirurgicale, appliqué au modèle utilisé dans ce travail de recherche, sera présenté ici. L'agrafeuse se présente sous la forme d'un pistolet dont le canon ressemble à une mâchoire (Figure 2.14). La mâchoire est articulée et peut accommoder différentes angulations grâce au bouton de rotation. Il faut actionner plusieurs fois la queue de détente pour bien serrer le tissu dans la mâchoire entre la cartouche et l'enclume. Pour agrafe, il faut tirer sur le chien puis les agrafes sont insérées à mesure que la queue de détente est actionnée. En même temps, une lame de découpe se déplace le long de la ligne d'agrafe pour séparer le tissu en deux sections distinctes. Pour finir, il faut pousser le bouton d'ouverture de la mâchoire et recharger, si requis, l'agrafeuse d'une nouvelle cartouche<sup>9</sup>.



<sup>9</sup> Vidéo explicative : <https://www.youtube.com/watch?v=CXMvYBM0lcU>

Figure 2.14: Schéma d'une agrafeuse chirurgicale linéaire. Adapté de [58].

Depuis 1989, les agrafes sont en titane. Elles sont réparties en plusieurs rangées parallèles et disposées en quinconce pour ne laisser aucun espace vide dans la suture. Ces rangées sont séparées à leur moitié par une ligne servant de guide pour la découpe avec un couteau intégré (Figure 2.15). L'ensemble des agrafes, des rangées d'agrafes, de la ligne de découpe et du couteau forment la cartouche. Le choix de la longueur de la cartouche dépend de la longueur de la suture à réaliser alors que la taille des pattes des agrafes dépend de l'épaisseur du tissu à agrafer [59].

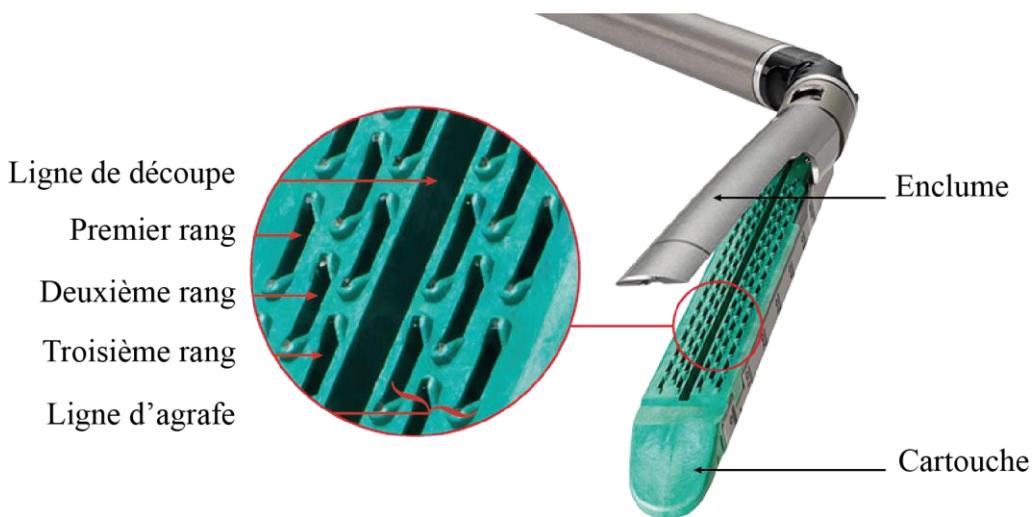


Figure 2.15: Cartouche pour agrafeuse chirurgicale linéaire. Adapté de [60].

Il existe plusieurs types de cartouche (Figure 2.16) :

- Les cartouches standard, dont les agrafes ont toutes la même hauteur de pattes (Figure 2.16 A)

- Les cartouches à taille graduelle, dont les agrafes ont une taille graduelle de pattes, qui diminue à mesure qu'on s'approche de la ligne de découpe (Figure 2.16 B).

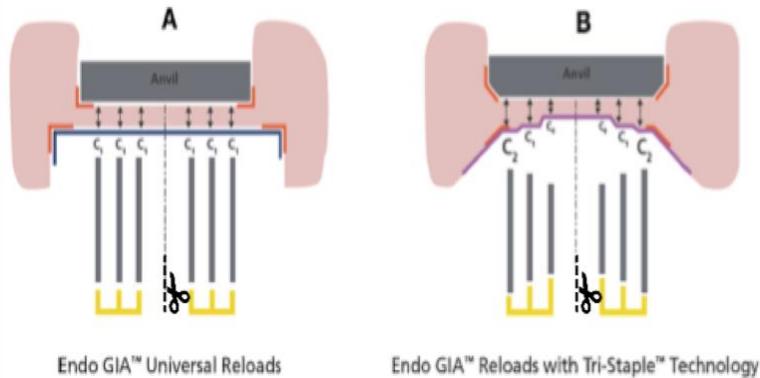


Figure 2.16: Schéma de différents modèles de cartouches : (A) technologie Endo GIA™ avec recharge universelle, (B) technologie Endo GIA™ avec recharge Tri-Staple™ à taille graduelle.

Adapté de [3].

Après le déclenchement de l'agrafeuse, les agrafes transpercent le tissu pulmonaire. Elles se referment ensuite en forme de B (Figure 2.17) [61]. Cette forme permet à la ligne d'agrafe de réaliser les objectifs suivants :

- restaurer la fonction pulmonaire de respiration par la connexion physique entre les deux plèvres viscérales (paroi costale et paroi médiastinale) entourant le tissu pulmonaire;
- maintenir l'hémostase, i.e. les processus physiologiques permettant d'éviter les saignements;
- minimiser le trauma infligé au tissu pour prévenir les ischémies (diminution de l'apport sanguin au tissu), les infections post-opératoires, les contaminations et la morbidité.



Figure 2.17 : Forme acceptable en « B » d'une agrafe fermée. Adapté de [61].

Ces objectifs ne sont cependant pas toujours atteints. Les conséquences possibles suite à l'agrafage sont les infections, les saignements et les fuites d'air [11], [55], [62]. La seule conséquence traitée en détail dans ce mémoire est la fuite d'air.

## 2.5 La fuite d'air

Une fuite d'air est définie par l'air présent dans l'espace interpleural à la suite d'une chirurgie thoracique quelconque, cet air s'échappant du tissu pulmonaire dont l'herméticité a été compromise suite à la résection chirurgicale [5].

### 2.5.1 Physiopathologie de la fuite

Les fuites d'air induisent une gêne et un inconfort du fait d'un drainage et d'une hospitalisation prolongée. Les coûts d'hospitalisation augmentent aussi afin d'assurer les soins et de compenser l'augmentation de l'utilisation des ressources hospitalières par le patient [63]. D'autres conséquences sont l'augmentation du temps des opérations chirurgicales et l'augmentation de la mortalité chez les patients liées avec le prolongement de l'hospitalisation [5].

Les facteurs de risques associés au développement d'une fuite d'air sont : le sexe, la présence d'un pneumothorax ou autres problèmes relatifs au tissu pulmonaire ou à la plèvre, la résection du lobe supérieur, la présence de maladie chronique obstructive, la fragilité du parenchyme pulmonaire, l'âge du patient et la technique chirurgicale. Ces facteurs ne sont pas prédictifs. Les auteurs réclament plus de recherche sur l'étiologie de la fuite d'air [63].

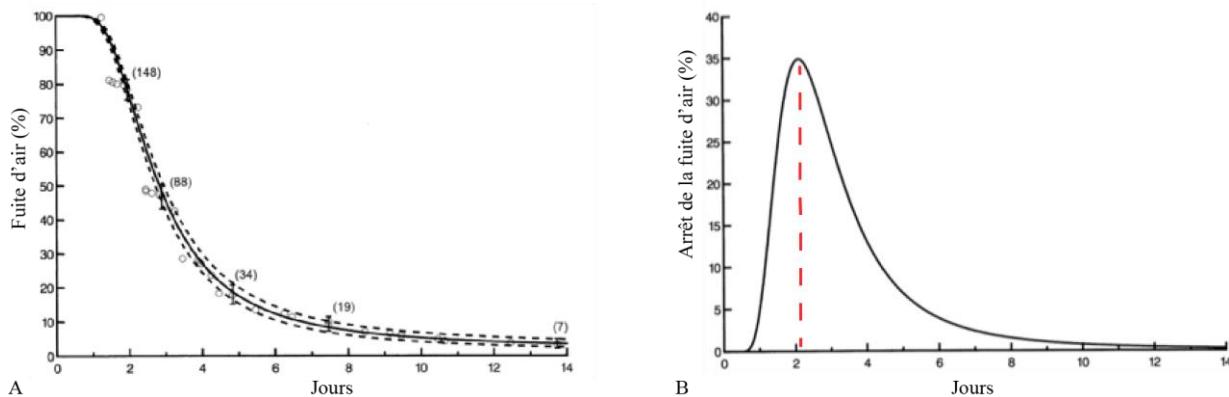


Figure 2.18: Durée de la fuite d'air parmi 186 patients. A - Pourcentage de patients ayant une fuite d'air en fonction des jours post-opératoire. B – Densité de probabilité montrant le

pourcentage de patient dont la fuite d'air a cessé en fonction des jours post-opératoires.

Adapté de [6].

Okereke *et al.* [6] s'intéressent à l'étiologie de la fuite d'air dans le cadre de lobectomies sur un échantillon de 319 patients entre les années 1998 et 2001. Dans leur étude, la prévalence des fuites d'air était de 58 % (186 patients). Cette valeur est très discutée suivant les études et peut varier entre 28-60 % [5], [6], [10], [64]. Toutes s'accordent cependant pour dire qu'il s'agit d'une conséquence majeure des chirurgies thoraciques. Pour les patients de l'étude, la fuite d'air survient majoritairement dans les trois premiers jours post-opératoires (Figure 2.18 A), puis s'affaiblit et cesse majoritairement autour du 2<sup>ème</sup> jour (Figure 2.18 B).

Baker *et al.* [7] expliquent la biomécanique de l'agrafage des tissus mous en s'appuyant sur l'étude de poches gastriques artificielles. Selon leur étude, les causes d'une fuite de liquide au niveau de la ligne d'agrafes sont de deux ordres : soit mécanique, soit ischémique. La plupart des fuites surviennent dans les deux jours post-opératoires et sont associées à des problèmes mécaniques. En effet, la pression interne est supérieure à la force de compression des agrafes sur le tissu, créant une fuite. Les fuites persistantes sur de plus longues durées, autour de 5 à 7 jours post-opératoires, sont associées à des problèmes d'ischémie. L'enjeu des agrafes est donc de soutenir une pression interne suffisante sans déchirer le tissu, tout en lui permettant de cicatriser et se renforcer après la chirurgie. Leur conclusion expose l'intérêt d'un approfondissement de l'interaction mécanique entre tissu et agrafes, bien que les situations d'ischémie tissulaire soient rares en chirurgie thoracique [7].

Dans le cadre des résections pulmonaires mettant en jeu des agrafeuses chirurgicales, la fuite est décrite comme se produisant au niveau des trous que percent les agrafes en traversant le parenchyme pulmonaire [12]. Cependant, à notre connaissance, la littérature ne fournit aucune preuve tangible de visualisation de l'origine de ce phénomène.

La chirurgie thoracique perturbe également le couplage mécanique entre le tissu pulmonaire et la cage thoracique puisqu'un poumon plus petit doit assurer la respiration. Par conséquent, les propriétés de compliance du tissu pulmonaire changent [65]–[67]. Les constats cliniques liés à ces modifications varient en fonction de l'emplacement de la chirurgie effectuée [13].

## 2.5.2 Études cliniques

Les études cliniques relatives aux fuites d'air dans le cadre de résections pulmonaires s'intéressent à trois grands thèmes : l'efficacité des colles chirurgicales [68], l'efficacité du renforcement des lignes d'agrafes par du tissu biologique appelé « buttressing » [69], l'efficacité des drains thoraciques traditionnels vs électroniques [70], [74-77] dans la gestion de l'espace résiduel post-chirurgie dû au retrait d'une section de tissu [7, 9]. Elles présentent plusieurs stratégies peropératoires ou post-opératoires pour prévenir l'apparition de fuites d'air recensées ci-dessous :

- Les colles chirurgicales : pendant la chirurgie de résection, le chirurgien dépose une colle synthétique ou biologique (exemple : à base de fibrine) sur la ligne d'agrafes. Dans la plus récente étude de Cochrane Review [72], basée sur une analyse des bases de données électroniques entre 1966 et 2008, les auteurs concluent que les colles chirurgicales réduisent significativement (du point de vue statistique) les fuites d'air post-opératoires et accélèrent le retrait des drains thoraciques mais ne réduisent pas forcément la durée d'hospitalisation.
- Le « buttressing » : la ligne d'agrafe est renforcée, d'un côté ou des deux côtés, par des bandes de tissus animal ou biologique (généralement du péricarde bovin). Dans Baker *et al.*, la ligne d'agrafes apposée sur du tissu gastrique montre une meilleure résistance à la fuite liquide [7]. Dans Miller *et al.*, le traitement par renforcement de la ligne d'agrafes avec du péricarde bovin diminue la durée de la fuite d'air de manière non statistiquement significative par rapport au traitement standard sur un groupe de 80 patients ayant subi une résection pulmonaire [73]. Cette technologie plus dispendieuse n'est donc pas préférée au traitement standard.
- Le drainage thoracique : en fin d'opération, le chirurgien pose généralement un tube à travers la peau du thorax, au niveau de l'espace inter-pleural, branché à un système de drainage. Cet assemblage permet de vider la cage thoracique de tout air excédentaire. Le drain applique un différentiel de pression, historiquement choisi de manière empirique à une pression

subatmosphérique de succion d'environ - 20 cmH<sub>2</sub>O (10 cmH<sub>2</sub>O en dessous de la pression pleurale normale au cours d'une respiration) [74], [75]. Un excédent de pression de succion pourrait détériorer la plèvre localement et boucher le drain [74]. L'utilisation de drains thoraciques digitaux est donc préférable [76] car elle adapte la pression de succion en fonction des variations de pression dans la cavité pleurale au cours de la respiration [70]. Le drainage thoracique permet aussi l'expansion du tissu pulmonaire pour combler le vide laissé par l'ablation de tissu mais n'empêche pas l'apparition de fuite d'air. Les conséquences de ces fuites sont une durée d'hospitalisation prolongée, des coûts croissants de soins médicaux et des risques plus élevés de développer une infection [10], [62], [74], [5].

Dans Brunelli *et al.* [62], un système de score basé sur 657 cas de lobectomie regroupe les patients par niveau de risque de développer une fuite d'air prolongée de manière à adopter une stratégie peropératoire différente pour prévenir la fuite d'air. Les résultats de cette étude donnent les facteurs de risques cliniques (résection du lobe supérieur, résection à droite, le genre masculin du patient, ...) associés au développement d'une fuite, sans étudier l'origine biomécanique de la fuite. Dans la plupart des cas, les études cliniques visent à prouver l'avantage d'une technique sur une autre en regardant l'effet statistiquement significatif sur la réduction des fuites d'air. Elles ont pour but d'améliorer la connaissance autour des soins prodigues aux patients en se basant sur une multitude de cas et des résultats statistiques. Il en ressort que l'urgence du soin demande à ce qu'on s'intéresse à l'effet sur la conséquence plutôt qu'à l'origine du problème. Il est donc important de s'intéresser aux études numériques et expérimentales qui s'interrogent sur « pourquoi » la fuite d'air se développe.

### 2.5.3 Études biomécaniques

Les études biomécaniques s'intéressent davantage à l'explication des constats cliniques : pourquoi et comment la fuite d'air peut-elle être réduite ? Elles tentent de répondre à ces questions grâce à des modèles numériques, simulant les contraintes des poumons dans la cage thoracique à partir des connaissances des propriétés mécaniques du tissu pulmonaire, ou bien par des manipulations expérimentales effectuées dans les meilleures conditions physiologiques possibles pour documenter par l'observation et par des mesures des paramètres explicatifs du phénomène observé.

#### 2.5.3.1 Numérique

Une seule étude numérique a pu être répertoriée ; elle tente une explication d'observations cliniques sur les fuites d'air post-résection pulmonaires par un modèle numérique. Casha *et al.* [10] mettent en évidence le rôle de la contrainte appliquée à la plèvre viscérale dans l'apparition d'une fuite d'air par une analyse par éléments finis. Cette étude se base sur des données pré- et post-opératoires de 367 VATS consécutives d'un même centre hospitalier de janvier 2014 à mars 2017. L'analyse statistique des données montre une fuite d'air plus grande pour les résections des lobes supérieurs ainsi que pour les résections du côté droit. Pour expliquer ces constats cliniques, une analyse par éléments finis est conduite. Dans cette analyse, le poumon est modélisé comme un récipient sous pression (Figure 2.19). Sa géométrie est une ellipsoïde de hauteur 24 cm, de rayon transverse 8 cm et de rayon antéro-postérieur 6 cm. Les seules propriétés données dans cette étude modélisent le tissu pulmonaire comme un matériau linéaire élastique avec un coefficient de Poisson de 0.3, aucune autre donnée matériau n'est spécifiée dans l'étude. Le modèle géométrique du poumon est ensuite maillé par des éléments tétraèdres quadratiques et soumis à un chargement sous forme de pression interne de 40 cmH<sub>2</sub>O dans les conditions aux frontières suivantes :

- Le modèle géométrique est contraint verticalement.
- Les mouvements des plans médiolatéraux et antéropostérieurs sont libres pour reproduire les mouvements d'inflations normaux de la respiration.

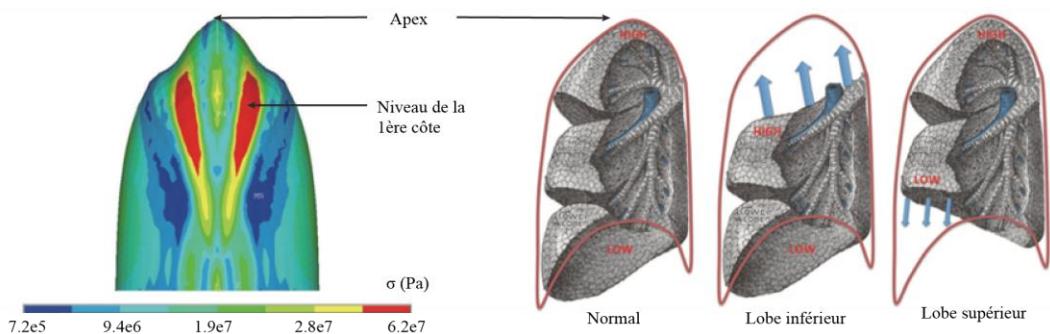


Figure 2.19: À gauche : contrainte pleurale multipliée par 80 à l'apex du poumon. À droite : illustration de la localisation et de l'importance de la contrainte pleurale associées avec leur degré de fuite d'air dans différents cas de résection. Adapté de [10].

Dans cette simulation, la partie apicale en forme d'ogive subit 80 fois plus de contraintes que la base du poumon au niveau de la plèvre viscérale (Figure 2.19 gauche). Cela expliquerait pourquoi le lobe inférieur fuit plus facilement que le lobe supérieur : une fois le lobe supérieur retiré, le lobe inférieur doit prendre la forme d'ogive de la cage thoracique augmentant alors la contrainte au niveau de la ligne d'agrafe. De même, le poumon droit subit plus de contraintes que celui de gauche de par sa taille plus importante. Les deux cas cités, les contraintes pleurales plus élevées expliquent une incidence plus grande de la fuite d'air.

Cependant, cette étude ne prend pas en compte le caractère anisotrope du tissu pulmonaire ou encore le comportement non linéaire en déformation de celui-ci. Les conditions frontières appliquent déjà une contrainte linéaire sur le tissu favorable avec la conclusion à obtenir. Enfin, l'expansion du tissu et le basculement post-opératoire des organes ne sont pas considérés et modifient le profil de pression qui s'applique en réalité sur le tissu résiduel. Il est donc nécessaire de poursuivre les études dans cette direction : comportement macroscopique en déformation du poumon lors de la respiration avec les profils des courbes compliances.

### 2.5.3.2 Expérimentales

Deux études majeures s'intéressent aux fuites d'air post-résection. La première compare les pressions qui déclenchent les fuites pour montrer qu'une nouvelle technologie d'agrafes minimise le risque de fuite d'air par rapport à une ancienne génération d'agrafes [3]. La deuxième s'intéresse à la pression et au débit de fuite pour déterminer le moment d'apparition de la fuite d'air en fonction de différents types de ventilation [63].

L'étude de Imhoff *et al.* [3] compare les pressions de fuite en fonction du type de cartouches d'agrafes utilisées. Basé sur un protocole déjà établi dans Marvel *et al.* [12], qui compare les techniques de résections thoraciques (différentes agrafeuses, sutures, ...) et qui conforte la possibilité d'utiliser les agrafeuses chirurgicales pour sceller le poumon de chien, dix-huit lobes de poumon cadavériques de chien sont testés *ex vivo*. Chaque spécimen subit une intubation, une inflation jusqu'à 10 cmH<sub>2</sub>O et une résection en périphérie à 3 cm de son bord (Figure 2.20). L'agrafeuse chirurgicale réalise la résection à l'aide d'une cartouche choisie aléatoirement parmi les trois modèles suivants : Endo GIA™ 45-2.5 (longueur de la ligne d'agrafe – hauteur des pattes des agrafes [mm]) recharges universelles comprimant uniformément le tissu jusqu'à 1 mm d'épaisseur (une fois l'agrafe refermée); Tri-Staple™ medium/thick 4.0-3.5-2.0 mm comprimant graduellement le tissu entre 2.25 et 1.5 mm d'épaisseur; Tri-Staple™ vascular/medium 3.0-2.5-2.0 mm comprimant graduellement le tissu entre 1.8 mm et 0.88 mm d'épaisseur.

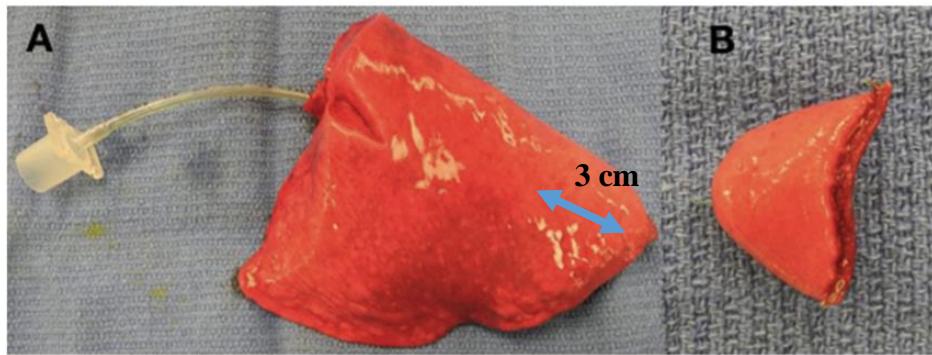


Figure 2.20: A : Lobe de poumon de chien intubé. B : Résection du lobe en A avec une cartouche Tri-Staple™. Adapté de [3].

Pour déterminer la pression de fuite, l'opérateur plonge le lobe agrafé sous l'eau puis augmente la pression d'insufflation jusqu'à observer des bulles au niveau de la ligne d'agrafe. La fuite se produit au niveau des trous des agrafes et au niveau des extrémités de la ligne d'agrafes. L'analyse statistique des résultats de pression ne montre pas que les cartouches graduelles scellent plus efficacement les poumons que les cartouches universelles. Parfois, les cartouches graduelles fuient autour de 17-20 cmH<sub>2</sub>O, valeurs de pression considérées comme normales pour une ventilation en pression positive.

L'étude présente certaines limitations. En effet, la résection semble avoir été faite sur un lobe gonflé ce qui n'est pas le cas des résections faites en chirurgie endoscopique où le poumon est dégonflé. En effet, le tissu gonflé déchire plus facilement. De plus, les conclusions portent sur une comparaison de biopsie de taille identique mais sur des lobes différents (droit, gauche, supérieur, inférieur, ...) en taille et en épaisseur. D'autres études sont nécessaires pour connaître l'effet de l'orientation de la ligne d'agrafes lors de la biopsie et l'effet des agrafes sur le tissu pulmonaire, en veillant à limiter les variables de l'expérience à un seul et même segment de poumon.

Plus récemment, l'étude de Klassen *et al.* [63] s'est intéressée aux conditions cliniques permettant d'atténuer le risque de fuite d'air et ainsi d'améliorer la compréhension de ce phénomène. Une chambre pulmonaire reproduit les conditions peropératoires du poumon : la ventilation naturelle à pression négative, la ventilation artificielle à pression positive, une combinaison des deux, les respirations profondes et la toux survenant généralement lors de l'extubation du patient. Dans cette chambre, les poumons sont perfusés pour maintenir leurs propriétés physiologiques, et leur environnement *in vivo* est reproduit par des équipements mécaniques pour simuler la pression négative de l'espace interpleurale, les mouvements du diaphragme et la compliance de la cage thoracique. Un système complexe similaire aux drains thoraciques mesure la fuite d'air des poumons. Pour valider la chambre, la fuite d'air est évaluée sur neuf poumons de porcs ayant subi une blessure standardisée créant une fuite d'air d'environ 250 mL/min. Le taux de fuite est ensuite calculé dans les conditions peropératoires. Les auteurs concluent que le passage d'une ventilation positive et à une ventilation négative, ou inversement, influence le développement de la fuite d'air. Cependant, la méthode ne s'intéresse pas spécifiquement à l'interaction des agrafes avec le tissu ni aux conditions peropératoires influençant le développement de la fuite pour un tissu agrafé. L'étude rappelle néanmoins l'importance de s'interroger sur les pressions utilisées post-résection et l'éventuelle implication de ces pressions dans la création de la fuite d'air.

Pour conclure cette section, il existe des constats cliniques comme le fait que les lobes inférieurs fuient plus facilement que les lobes supérieurs qui restent sans réponse. La littérature manque de preuves tangibles d'observation des fuites d'air pulmonaire pour donner une description claire de l'origine du problème. Une étude effectuée sur l'estomac suppose que les fuites post-opératoires à court terme seraient d'ordre biomécanique, une piste qu'il reste à investiguer.

## CHAPITRE 3 RATIONNELLE DU PROJET

La revue de littérature du chapitre précédent a permis d'identifier la direction à prendre pour ce projet de recherche. Les points critiques sont synthétisés ci-dessous :

- La chirurgie de résection pulmonaire permet de retirer une portion de tissu pulmonaire contenant une tumeur cancéreuse à l'aide d'une agrafeuse chirurgicale. La ligne d'agrafe doit sceller le poumon pour restaurer sa fonction respiratoire mais une fuite d'air peut se produire.
- La fuite d'air est une conséquence qui survient dans 28 à 60 % des cas des résections pulmonaires. Elle allonge l'hospitalisation des patients, les exposant à des infections et générant davantage de frais hospitaliers.
- La littérature sur le sujet se concentre sur l'étude des traitements de la fuite plutôt qu'à sa cause. Cependant, les données cliniques apportent des connaissances sur les facteurs de risque au déclenchement d'une fuite d'air, comme la chirurgie de résection du lobe supérieur, ainsi que sur l'influence d'une fuite d'air sur la compliance, indicateur de la qualité du tissu pulmonaire.
- Les études expérimentales portent sur les fuites d'air dans les viscères de l'abdomen suite à une résection avec une agrafeuse chirurgicale et suggèrent une origine biomécanique de la fuite au niveau des trous des agrafes en comparant les pressions de fuite. La littérature expérimentale et numérique commence à s'intéresser à la cause de la fuite d'air dans le tissu pulmonaire, qui est encore très peu documentée.

Suite à cette revue de littérature, des questions se posent sur la localisation de la fuite, le moment de son apparition en fonction de la pression et du volume, et la façon dont elle se produit en lien avec le système d'agrafeuse chirurgicale.

### 3.1 Questions recherche

Ce projet cherche à répondre à la question suivante :

*« Comment les paramètres physiologiques du complexe « tissu pulmonaire / agrafes » décrivent-ils la fuite d'air dans les résections pulmonaires effectuées à l'aide d'agrafeuses chirurgicales ? »*

Les paramètres physiologiques investigués incluront la pression et le volume, la compliance et les déformations principales.

## 3.2 Objectif général

L'objectif de ce projet de maîtrise est de caractériser expérimentalement la réponse biomécanique du tissu pulmonaire porcin, avec et sans agrafes, afin de caractériser le phénomène de fuites d'air apparaissant à la suite d'une résection pulmonaire.

## 3.3 Objectifs spécifiques

Trois objectifs spécifiques sont déterminés pour permettre la réalisation de l'objectif général :

1. « Où ? » : caractériser expérimentalement la fuite d'air, i.e. l'origine de la fuite (trous des agrafes ou au niveau de la ligne de découpe) et la portion de la ligne d'agrafes où se déploie la fuite (aux extrémités, au centre, ...).
2. « Quand ? » : caractériser expérimentalement à quelle pression pulmonaire débute la fuite d'air ainsi que la variation de compliance pulmonaire (« quelles conséquences ») dans les conditions physiologiques de ventilation en fonction de l'état du poumon (agrafé vs non agrafé) pour évaluer les conséquences de la fuite d'air.
3. « Comment ? » : caractériser expérimentalement les patrons de déformation d'un tissu pulmonaire agrafé en comparaison avec un tissu pulmonaire non agrafé lorsque les poumons sont soumis à la ventilation mécanique simulée *ex vivo* pour émettre des hypothèses en lien avec l'apparition de la fuite d'air.

## 3.4 Organisation du mémoire

Ce mémoire se divise en 6 chapitres. Le Chapitre 2 recense les notions nécessaires tirées de la littérature et permettant au lecteur de saisir le sujet traité dans sa globalité. Le Chapitre 3 expose la rationnelle du projet, mettant en évidence la question de recherche scientifique du projet, et les objectifs global et spécifiques. Le Chapitre 4 inclut article scientifique présentant le cœur des travaux de recherche réalisés dans le cadre de cette maîtrise. Ce chapitre comprend des parties de méthodologie, résultats et discussion. Le Chapitre 5 présente la discussion générale autour du projet de recherche ainsi que les perspectives futures. Le Chapitre 6 apporte les conclusions de ce projet de recherche et conclut ce mémoire.

## CHAPITRE 4 ARTICLE 1: AIR LEAKS: STAPLING AFFECTS LUNGS BIOMECHANICS

### 4.1 Présentation de l'article

L'article présenté dans la section 4.2 porte sur l'étude biomécanique expérimentale de la fuite d'air et permet ainsi d'aborder les objectifs spécifiques présentés au Chapitre 3. Cet article intitulé « Air leaks : stapling affects lungs biomechanics », et a été soumis pour publication à la revue « Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials » au mois de février 2020. Le premier auteur a contribué à environ 90% à la rédaction de l'article. La contribution des différents auteurs se résume ainsi :

**Bénédicte Bonnet** : Conceptualisation, Méthodologie, Logiciel, Validation, Analyse formelle, Investigation, Rédaction - Projet original

**Ilyass Tabiai** : Méthodologie, Logiciel, Validation, Analyse formelle, Ressources, Rédaction - Révision et édition

**George Rakovich** : Conceptualisation, Ressources, Analyse formelle, Rédaction - Révision et édition, Projet, Supervision, Administration du projet Acquisition de fonds

**Frédéric Gosselin** : Conceptualisation, Ressources, Analyse formelle, Rédaction - Révision et édition, Projet, Supervision, Administration du projet Acquisition de fonds

**Isabelle Villemure** : Conceptualisation, Ressources, Analyse formelle, Rédaction - Révision et édition, Projet, Supervision, Administration du projet Acquisition de fonds

## 4.2 Abstract

During thoracic operations, surgical staplers resect cancerous tumors and seal the spared lung. However, post-operative air leaks are undesirable clinical consequences: staple legs wound lung tissue. Subsequent to this trauma, air leaks from lung tissue into the pleural space. This affects the lung's physiology and patients' recovery.

The objective is to biomechanically and visually characterize lung tissue with and without staples in order to gain knowledge on air leakage following pulmonary resection. Therefore, a syringe pump filled with air inflates and deflates eleven porcine lungs cyclically without exceeding 10 cmH<sub>2</sub>O of pressure. Cameras capture stereo-images of the deformed lung surface at regular intervals while a microcontroller simultaneously records the alveolar pressure and the volume of air pumped. The raw images are then used to compute tri-dimensional displacements and strains with the Digital Image Correlation method (DIC).

Air bubbles originated at staple holes of inner row from exposed lung tissue due to torn pleural on costal surface. Compared during inflation, left upper or lower lobe resections have similar compliance (slope of the pressure vs volume curve), which are 9% lower than healthy lung compliance. However, on average, lower lobes statistically burst at lower pressures than upper lobes ( $p$ -value<0.046) in *ex vivo* conditions confirming previous clinical *in vivo* studies. In parallel, the lung deformed mostly in the vicinity of staple holes and presented maximum shear strain near the observed leak location. To conclude, a novel technique DIC provided concrete evidence of the post-operative air leaks biomechanics. Further studies could investigate causal relationships between the mechanical parameters and the development of an air leak.

### **Keywords:**

lung biomechanics, pulmonary resection, air leak, staple, digital imaging correlation

### Highlights:

- Air leaks at staple holes of inner row from exposed lung tissue due to torn pleura, on costal surface.
- Compared to upper lobes, lower lobes statistically burst at lower pressures in *ex vivo* conditions.
- Left upper or lower lobe resections have similar compliance results but lower than healthy lung.
- Observed leak site corresponds to zones of maximum principal strain at the staple line.

### 4.3 Introduction

To treat patients with lung cancer, thoracic surgeons remove the cancerous tumor. This resection surgery cuts out a segment, a lobe or several lobes to a whole lung. To do so, a surgical stapler squeezes tissue around the tumor to cut and seal the healthy tissue from the tumor bearing one. After chest surgery, 28-60% of patients suffer from air leaks [1]–[4]. Patients routinely require a chest tube (drain) until the leak resorbs [2], [5], which results in longer hospital stays and increased care costs [6].

A postoperative air leak was defined by Mueller et. al. [2] as “air escaping the lung parenchyma into the pleural space after any kind of surgery in the chest”. However, very few *ex vivo* studies described the origin of the leak [2], [4], [7]–[10]. Imhoff *et. al.* [7] resected 18 dog lung lobes with a surgical stapler, 3 cm away from their edges while being under 10 cmH<sub>2</sub>O of pressure and further immersed them to observe the leak. They stated that leak is observed with bubbles at the staple holes and at the extremities of the staple line [8]. The main limitations of this study are that: different lobes were tested regardless of whether they came from the left or right lung nor their size; the lobes were inflated during stapling as opposed to normal surgical stapling conditions where the lung is deflated, which may contribute to poor sealing at the staple line; the pressure was increased instead of being cycled to better mimic ventilation conditions; they mentioned that the leak happened at staple lines but did not provide evidence for this claim [9], [11], [12].

At the clinical level, data suggest that the incidence of air leaks varies with the type, extent and location of the resection [13]–[15]. In particular, air leak risks increase with upper lobectomies [16]–[18]. This last statement was investigated in the only available numerical study done by Casha *et. al.* [1]. They concluded that lower lobes leak most because they need to reshape to fit the rib cage bullet-shape exposing them to higher mechanical stress. Other clinical studies explored the consequences of stapling. Resections were found to reduce the respiratory system compliance  $C = \Delta V / \Delta P$  (mL/cmH<sub>2</sub>O), decreasing the lung's ability to deform with the rib cage [19]–[21]. Finally, short time post-operative air leaks supposedly originate from biomechanical causes, suggesting that they are related to staple and mechanical parameters such as pressure and volume [22]. Considering the field of air leaks after lung surgery, there are very few published fundamental research studies investigating the biomechanics of the problem [7], [8], [23], [24]. Recently, Digital Image Correlation (DIC) has been a technique of choice for accurately measuring the strain on the surface of biological materials [24]–[26]. To our knowledge, DIC is a novel approach for studying interactions between pleura-covered lung tissue and staples at staple or whole organ scale.

Based on these published findings, we have hypothesized as follows: the air leakage would be the result of the development of a crack in the pleura, due to its perforation by the staple legs, exposing lung tissue that would then not prevent air from escaping. Taken together, these studies highlight the importance of investigating the biomechanics of the stapling-induced leakage. Therefore, this article tackles the following question: how do the mechanical parameters of the “lung tissue/staples” complex, i.e. volume, pressure and strain, influence air leakage in lung resections with surgical staplers? The purpose of this paper is to biomechanically and visually characterize lung tissue with and without staples in order to gain knowledge on air leakage following pulmonary resection. The next sections of this paper present a description of the experimental methods, including the positive pressure ventilation mechanism, the optical method for strain fields measurements, results analyses and statistical tests, the qualitative and quantitative results concerning air leakage, a discussion section including limitations, and a conclusion.

## 4.4 Material and methods

This section describes the experimental setup used to ventilate the lung and monitor its volume and pressure as well as the optic method that measures the strain of the lung surface. The protocol described below was approved by Research Department of Polytechnique Montreal (BIO-1819-09) prior to experiments.

### 4.4.1 Tissue preparation

Porcine red offal was obtained immediately after the death of the animals from a local slaughterhouse. Pig lungs were chosen for their anatomic resemblance to human lungs and ease of procurement. Among this offal, thirty-two lungs from medium to large pigs stored in a cooler at 4°C were received. To limit the study parameters, the left lung, which has only two lobes, was selected to simulate two surgeries (section 4.4.4). Unlike the right lung, the bronchial structure of the left lung allows straightforward access for ventilation. The condition of the left lung was visually checked and any specimen showing a scratch of the visceral pleura or lung tissue was rejected. The tissue was then prepared for the experiment, carried out within 48 hours of the animal's sacrifice.

Specimens were stored at 4°C to preserve their mechanical properties [27], [28]. A scalpel separated the left lung from the rest of the lung complex (trachea, right lung, pulmonary ligament) and a scale weighed the sample. The lobar bronchi were dissected from the lung parenchyma. A cyanoacrylate glue bonded the flexible PVC tube connected to the syringe pump to the left main bronchus (Figure 4.1). The left lung was positioned on a stainless-steel table protected by two layers of protective absorbent paper and a layer of aluminum foil. This allowed the lung to freely move while protecting the material from biological contamination. The mediastinal side rested on the table.

### 4.4.2 Experimental setup

A microcontroller (Arduino UNO, Figure 4.1) controlled a linear actuator (C-Beam<sup>®</sup> XLarge Linear Actuator Bundle, OpenBuilds) assembled with a cylinder (30" long, 4"

diameter). A flexible PVC tubing (Figure 4.1) connected the pump (Figure 4.1) to the lung passing through an in-line filter (Figure 4.1) that prevented the contamination of the material with biological particles. A calibrated differential pressure sensor (MPX5010DP, NXP, Figure 4.1) measured the air pressure delivered by the syringe pump relative to the atmospheric pressure, which was equal to the alveolar pressure in quasi-static conditions (5 mL/s). This measurement was made downstream of the syringe pump before the air reached the lung (Figure 4.1) through the flexible PVC tube. A coaxial cable transmitted the measured pressure values to the microcontroller and the acquisition board in analog signal. The Arduino controlled air supply (Figure 4.1) from or to the lung as a function of the alveolar pressure of the lung (Figure 4.1). The Arduino acquires volume and pressure data at 30 Hz. The custom designed syringe pump therefore inflated and deflated the porcine lung to simulate positive-pressure ventilation.

Two 5 Megapixels Pointgrey™ cameras (acquired from Correlated Solutions Inc.) were attached over the experimental setup in order to observe the curved costal surface of the left lung as seen from above. The field of view was aligned with the center of the specimen. To prepare the lung surface for DIC, an absorbent paper pad first dried out the curved costal surface of the left lung. A first layer of white foundation (Snazaroo™, UK) covered this studied portion of the specimen at rested state. A second layer was applied while the lung was inflated at a pressure of 10 cmH<sub>2</sub>O. Then, an airbrush (0.2 mm nozzle diameter, 0.2 mm needle diameter, Gocheer™, China) painted on this white background a random pattern of black dots with a black water-based paint (Golden Artist Colors, Inc., USA) called a speckle. Several diffuse light sources were chosen to illuminate the specimen homogeneously while minimizing reflections.

The VIC-Snap software (Correlated Solutions Inc., South Carolina, Figure 4.1) gave real-time feedback on the quality of the contrast, focus and lighting of the setup. The DIC method compared a subdivision (section 4.4.5) taken from the reference image (at resting state) to all the subdivisions of the deformed image until the subdivision of the deformed image matched the reference subdivision. It also estimated the quality of the speckle pattern and experimental setup with the correlation error (one standard-deviation confidence interval), before acquiring any data. Contrast, focus and lighting were adjusted to obtain the lowest correlation error. A calibration plate of 20.9 mm x 15.3 mm with dot spacing of

14 mm was used to calibrate the DIC-system. The VIC-Snap software controlled image acquisition at 3 Hz by the cameras. At the same time, the software saved pressure values sent to the acquisition board by the pressure sensor. The DIC captured the displacements of the black speckle pattern during the test (Figure 4.1) and thereafter analysis computed the strain patterns of the costal surface of the lung.

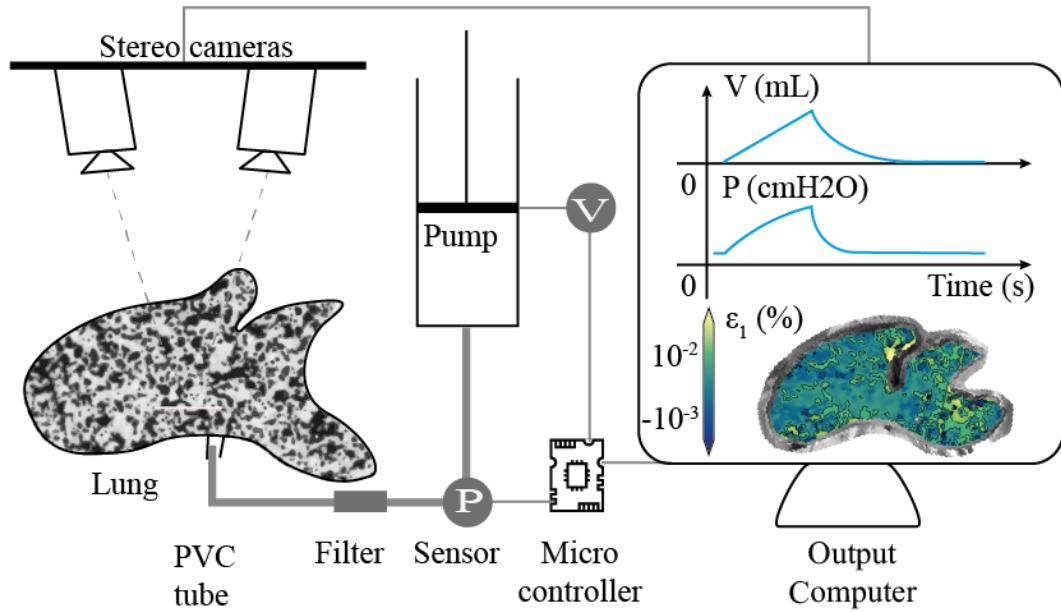


Figure 4.1: Experimental setup. Arduino-controlled syringe-pump delivers air to a left porcine lung passing through an in-line filter via a PVC flexible tubing. Arduino microcontroller collects pressure measurements from a pressure sensor and volume measurements from piston position. Two cameras record from above the 3D curved costal surface of the lung. The screen shows an example the pressure and volume versus time curves recorded by the microcontroller as well as the strain patterns obtained by DIC.

#### 4.4.3 Ventilation procedure

Once the left lung was prepared with its speckle pattern, it was placed under the DIC cameras. To restore the mechanical equilibrium of the lung ( $P_{\text{sensor}} = 0 \text{ cmH}_2\text{O}$ ), the specimen was disconnected from the syringe pump at the end of each experiment and reconnected before a new experiment begins. Lung preconditioning (Figure 4.2) consisted of 10 breathing cycles, including one inhalation followed by one exhalation per cycle, between pressures of 2 and 5  $\text{cmH}_2\text{O}$ . Pressure controlled ventilation was preferred because the animal's weight was not precisely known and necessary to assess the volume of a breath to perform volume controlled ventilation. The positive end-expiratory pressure was chosen to avoid atelectasis as alveoli collapse under 2  $\text{cmH}_2\text{O}$ . The peak inspiratory pressure (PIP) was first set at 5  $\text{cmH}_2\text{O}$  for removal of residual atelectasis. The respiration flow was constant at 5 mL/s during inhalation and at 2.5 mL/s during exhalation, followed by a 5 second pause before the next cycle, approximating physiological conditions [29]. The healthy lung subsequently underwent three different tests, in which the PIP was incremented from 5  $\text{cmH}_2\text{O}$  to 10  $\text{cmH}_2\text{O}$  as follows: 10 breathing cycles between 2 and 5  $\text{cmH}_2\text{O}$ , 10 breathing cycles between 2 and 7  $\text{cmH}_2\text{O}$ , 10 breathing cycles between 2 and 10  $\text{cmH}_2\text{O}$  (Figure 4.2). The chosen PIP values correspond to normal PIP ventilating pressures and were set to remain within the linear portion of the compliance curve estimated from preliminary results. It also allowed to measure lung compliance and to ensure that the displacement magnitude remained within the DIC working span (< 10 %) to avoid the loss of correlation in DIC measurements. In addition, it preserved the integrity of staple lines because an air leak at this point in the experiment would have made it impossible to obtain intended measurements.

Then, the healthy lung underwent the resection surgery (section 4.4.4). The same testing procedure (Figure 4.2) was applied separately to the lower and upper lobes. If a portion of the speckle pattern was altered by the resection surgery, then it was redone completely to allow proper measurements with DIC. Finally, each lobe was inflated separately up to 60  $\text{cmH}_2\text{O}$  to replicate high physiological pressure and measure the burst pressure of the staple line identified by a change in volume or reaching a pressure plateau during ventilation. Once the test procedure was completed, the lung tissue was cleaned with water.

A compressed air source then inflated the lung in a water tank to visually observe air bubbles, thus identifying the specificity of location of the air leak.

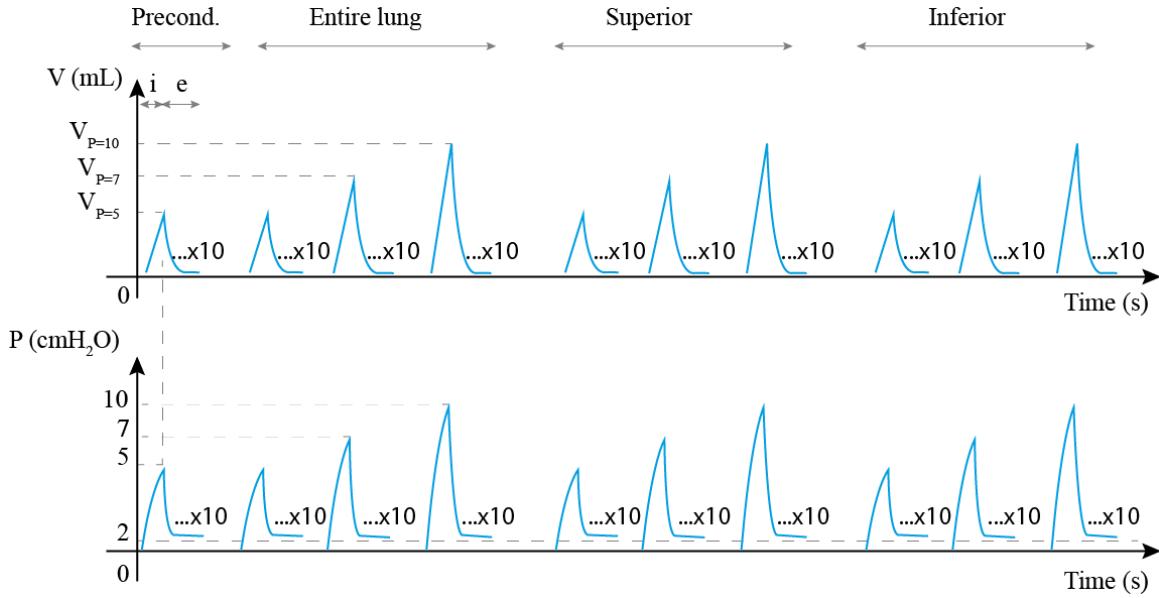


Figure 4.2: Schematics of the testing procedure. Volume (mL) and pressure (cmH<sub>2</sub>O) curves as a function of time for preconditioning, ventilation of the entire healthy lung, ventilation of the superior lobe and of inferior lobe alone. Each ventilation, including inflation followed by exhalation, is cycled 10 times.

#### 4.4.4 Resection procedure

A thoracic surgeon trained the experimenter to perform a division of the fissure between the lobes while isolating the uninjured lobar bronchi. This procedure [30] uses an EndoGIA™ linear surgical stapler and two green universal cartridge reloads (length 60 mm – width 4.8 mm, EndoGIA™, Medtronic) obtained from a product donation of Medtronic (Medical and Regulatory Affairs, Canada). Each cartridge consists of two sets of three staggered rows of staples positioned on either side of a linear guide that is traversed by the stapler's cutter. During the surgery, a small caliber rubber tube guided the anvil of the stapler atraumatically between the bronchial bifurcation and the lung tissue. The stapler was then fired to divide the lung parenchyma along the interlobar fissure. Staples were fired on the costal surface of the lung, from the outside toward the bronchus completing the natural separation (fissure) of the lung to separate the left upper lobe from the left lower lobe. After stapling, each lobe is sealed with a set of three rows of staples called a staple line. The inner row is in contact with the lung tissue, which swells when breathing, while the furthest row is close to the cutting line made by the cutter. Although two cartridges usually sufficed to divide the entire fissure, the last few millimeters of tissue were stapled, if necessary, with available universal vascular cartridges (30 mm - 2.0 mm, EndoGIA™, Medtronic) as the supply of green cartridges was limited. The division exposes the bronchial bifurcation between the upper and the lower lobar bronchus. The lobar bronchi are alternatively clamped to allow individual ventilation of each lobe, reproducing the conditions of lobectomy.

#### 4.4.5 DIC parameters

DIC was performed simultaneously with the ventilation tests (section 4.4.3). The VIC3D commercial software suite (version 7.2.4, Correlated Solutions Inc.) analyzed a series of image using a *subset-based* approach. The density and average dot size of the speckle pattern restricted the size of the subset and therefore the accuracy and resolution of the measurements. The best subset size (Table 4.1) was calculated by the software. To do so, it digitally applied a known strain with noise to the reference image of the sample. It then

scanned the deformed image with different window size, called subset size, until the calculated strain on the deformed image and the known strain applied to the reference image matched. This subset size minimized the correlation error.

The software interpolates the displacement of the pixels in between the analyzed points. The *step size* is the space in pixels between two data points analyzed during correlation. To achieve a compromise between the computational time and the smoothing effects due to interpolation, the analysis used a step size of 2 (Table 4.1). An optimized 8-tap interpolation scheme measured the sub-pixels displacement. The Lagrangian strain computation used a *filter size* window of 15 data points to smooth the results, which represents an area of 30 pixels (step\*filter size). The filter size was chosen inferior to 1/3<sup>rd</sup> of the subset size to avoid over-smoothing the computed strains. The distance between two independent displacement measurements defines the displacement spatial resolution  $Sr^d$  while the distance between two independent measurements of strain measurements defines the strain spatial resolution  $Sr^e$  calculated as  $Step \times (Strain\ Filter\ -1) + Subset$ . The noise of the DIC measurement depends on the cameras focus and lenses, lighting, glare, angle between cameras, subset size and speckle pattern quality. The noise level is evaluated on the measurement done on images taken at a resting state (unloaded specimen) at  $\pm 6.75 \mu\text{m}$  on the displacement measurement and of  $\pm 0.06 \%$  on the strain measurement. The noise values are significantly lower than the measured displacements and strains. A custom algorithm [31] was developed in Python (version 3.0) to reproduce all results obtained by DIC [30].

The cameras capture the 3D area of interest (AOI, Table 4.1) representing the whole lung of approximately  $234568 \pm 51169 \text{ px}^2$  (mean  $\pm$  sd) with a pixel resolution of about  $(0.155 \times 0.155) \pm (0.004 \times 0.003) \text{ mm}^2/\text{px}^2$ . The average subset size on the performed experiments is  $64 \pm 12$  pixels ( $\sim 10 \text{ mm}$ , Table 4.1) and represents about 1/10<sup>th</sup> of the length of the staple line ( $\sim 120 \text{ mm}$ , section 43).

Table 4.1 : DIC parameters. Mean and standard deviation (SD) of the subset size, step and spatial resolution of displacement and of deformation for the analyzed samples.

<b>DIC Param.</b>	<b>Resolution (mm)</b>		<b>Step (px)</b>	<b>Strain filter (data points)</b>	<b>Sr<sup>d</sup> = Subset (px)</b>			<b>Sr<sup>f</sup> (px)</b>			<b>AOI (px<sup>2</sup>)</b>		
	<i>healthy</i>	<i>inferior</i>	<i>superior</i>		<i>healthy</i>	<i>inferior</i>	<i>superior</i>	<i>healthy</i>	<i>inferior</i>	<i>superior</i>	<i>healthy</i>	<i>inferior</i>	<i>superior</i>
<b>Mean</b>	0,155	0,155	2	15	61,4	67,2	63,5	89,4	926,3	1004,1	234568	146542	86512
<b>SD</b>	0,004	0,003	0	0	9,6	14,5	12,5	9,6	14,5	12,5	51169	30246	21376

#### 4.4.6 Compliance evaluation and statistical analysis

The lung compliance represents the slope of the linear portion of the pressure-volume curve [32]. As the portion of the pressure-volume inflation curves was not linear before 5 cmH<sub>2</sub>O, only pressure data above 5 cmH<sub>2</sub>O was used for the compliance calculation. Also, since the system took about two cycles to reach a stable volume, data after the 3<sup>rd</sup> cycle was used in the compliance calculation. A custom algorithm [30] was developed in MATLAB (version R2018b) to calculate the slope of the linear regression of pressure-volume inflations, kriging pressure values against raw volume values without considering data drifting due to leakage. If the maximum volume data of the considered cycle was 5% above the maximum volume of the 3<sup>rd</sup> cycle, then data of that cycle was removed as considered drifting due to a leak. On Python 3.0, a right tailed paired Wilcoxon sign test (with no continuity correction) allowed statistical comparison ( $\alpha = 5\%$ ) of lung compliance before and after resection on a sample population of 9 specimens to confirm the statistical inequalities shown in clinical studies. Specimen #1, #5 were eventually removed from this analysis as they leaked at a healthy state or presented extreme volume values. Burst pressures were also recorded and analyzed. On Python 3.0, a left tailed paired Wilcoxon sign test (with no continuity correction) allowed statistical comparison ( $\alpha = 5\%$ ) of lobes burst pressure with sample #2 burst pressure approximated to 60 cmH<sub>2</sub>O to confirm the statistical inequality shown in clinical studies.

### 4.5 Results

This section focuses first on a detailed visual description of the air leak obtained after pulmonary resection and then on a quantitative description of the physiological parameters, volume, pressure and strain, influencing the leak.

#### 4.5.1 Physiology of the leak

Observation of the lung tissue provides a visual characterization of the leak (Figure 4.3). First, the stapler seals the lungs tightly at the cutting line, where no air bubbles are observed

(Figure 4.3–B). Then, a dark red coloring appears along the staple line (Figure 4.3–C). The lung tissue is bruised: it bleeds and the blood spreads under the pleura suggesting that stapling locally traumatizes lung tissue. Generally (7/8 specimens, Table 4.2), leaks occur at the perforation of the pleura and lung tissue made by the staple legs (Figure 4.3–A) as shown in Figure 4.3–D, E. The eighth specimen (specimen #2, inferior lobe) showed a leak from a tear in the pleura, not related to stapling but probably due to mishandling of the tissue (Table 4.2). The pleura does not retract from the cut-line to expose the lung tissue: the intact pleura is easily recognizable between the staple rows as a smooth glistening membrane covering the lung surface (Figure 4.3–F). The pleura of the previously cited specimens tears locally, from a staple hole of the inner row (furthest from the cutting line), over a length of several staples, exposing the lung tissue (Figure 4.3–E). The observation of the leak corresponds to the corner between the torn pleura and the staple hole (Figure 4.3–D, E), the tissue portion on the costal surface of the staple line leaked (8/8 specimens, Table 4.2).

Table 4.2 : Experimental results of the burst pressure (cmH<sub>2</sub>O), visual location of the leak and the quality of the staple line for all the tested specimens.

Specimen	P burst (cmH <sub>2</sub> O)		Location of the leak		Quality of SL
	inferior	superior	inferior	superior	
1	5	5	c, m	c, ne	***
2	10	>60	c, ne	no leak	***
3	30	30	c, e	c, m	**
4	7	25	c, m	c, ne	**
5	5	50	c, m	c, ne	***
6	10	10	c, m	c, ne	***
7	25	20	c, m, ne	c, ne	***
8	45	29	c, m	c, m	**
9	10	45	N.A.	N.A.	***
10	10	60	N.A.	N.A.	**
11	10	7	N.A.	N.A.	***
<b>Mean</b>	15.2	31.0			

N.A. Not Available

SL: Staple Line

c = costal side

m = middle of SL

ne = near-end of SL

\* poor

\*\* acceptable

\*\*\* good

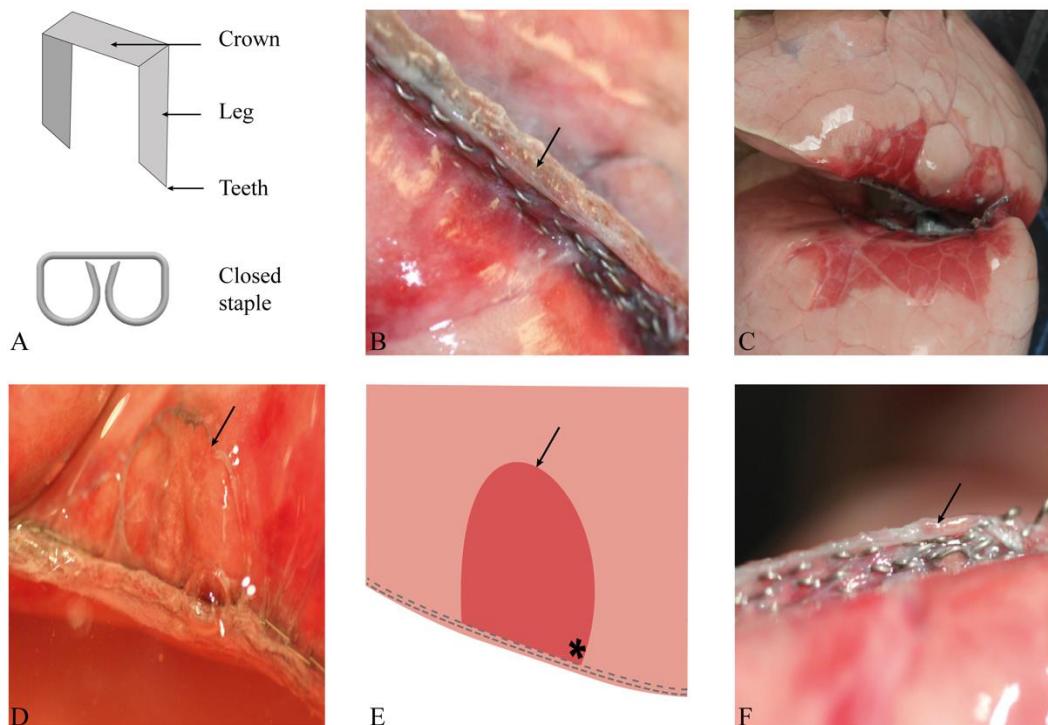


Figure 4.3: Visualization of an air leak on a stapled lung. A – Nomenclature of a staple shown before and after stapling. B – Exposed lung tissue at the cut-line, sandwiched in between the two visceral pleura by the stapling mechanism. Arrow points to the lung tissue at the cut line. C – Trauma of the lung tissue localized around the staple line. D – Air bubble leaking at staple hole near the exposed lung parenchyma because of a torn visceral pleura. Arrow shows tearing contour of the visceral pleura. E – 2D schematic of picture D. Arrow points to the torn visceral pleura exposing the lung tissue. Star sign indicates the leak site. F – Bulge of pleura near the cut-line indicated by arrow.

### 4.5.2 Compliance

After examining where the leak develops, this subsection focuses on whether the lung tissue reacts differently in terms of pressure and volume depending on its state: healthy (entire lung) or stapled (superior or inferior).

If the mean Area Of Interest (AOI, Table 4.1) of the entire lung represents 100% (234568 px<sup>2</sup>), the lower lobe therefore accounts for 2/3rds (146542 px<sup>2</sup>) of the total lung area compared to 1/3rd for the upper lobe (86512 px<sup>2</sup>). The bursting pressure (Table 4.2, Figure 4.4-f) represents the pressure at which the inferior or superior lobe leaked during the experiment. The lower lobe statistically leaked at a smaller burst pressure (*p*-value<0.046, Figure 4.4-f) than the upper lobe.

One may wonder why the larger lower lobe leaks more easily than the smaller upper lobe if both lobes are considered to have the same mechanical properties and elasticity. Compliance assessing the relationship between pressure and volume is therefore an interesting indicator to complement this result. The lung compliance evaluates the ability of the lung to deform in response to a variation of pressure. Comparing healthy vs inferior/superior compliances quantifies the effect of pulmonary resection on the lung tissue (Figure 4.4, Table 4.3). First, compliance curves present a hysteresis behavior: the inflation curve is lower than the expiration curve. Secondly, the preconditioning led to the overlap of compliance curves after the 5<sup>th</sup> cycle, confirming that there are no leaks in the system. And finally, the compliance of the healthy lung is statistically superior to that of the upper lobe (*p*<0.025, Figure 4.4) and of the inferior lobe (*p*<0.033, Figure 4.4). However, there was no significant difference between lobar compliances (*p*<0.524, Figure 4.4).

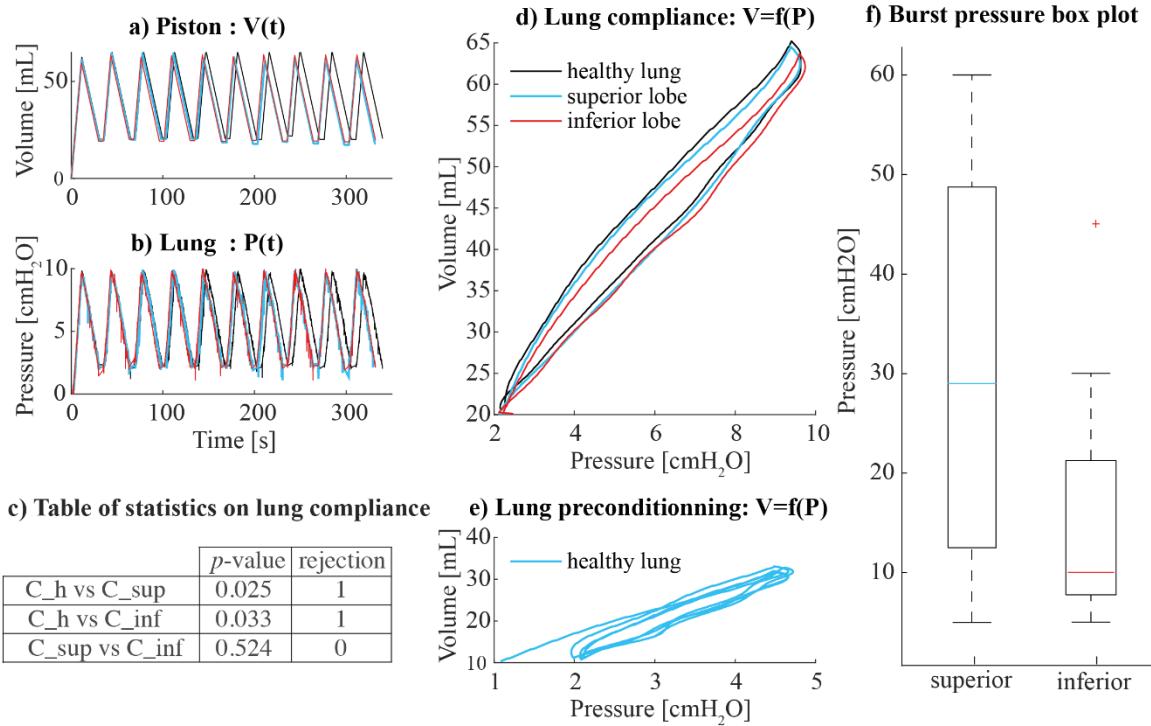


Figure 4.4: Typical experimental results (specimen #7). a) Volume (mL) delivered by the piston to the lung over time (s); b) corresponding lung pressure (cmH<sub>2</sub>O) over time (s); c) table of statistics on lung compliance results; d) lung compliance hysteresis curves: pressure (after kriging) against volume curves of the 3rd cycle (to avoid plot overload), for the healthy lung (black), superior (blue) and inferior lobes (red); e) plot of the lung compliance curves of the odd cycles for the healthy lung preconditioning; f) burst pressure box plot of inferior and superior lobes.

Table 4.3 : Experimental ventilation and strain data for the healthy lung, as well as for inferior and superior lobes: compliance C ( $mL/cmH_2O$ ), last cycle number used in the compliance calculation, maximum principal strain  $\epsilon_1$  (%) at staple line calculated with DIC at the maximum pressure of the last cycle before leakage.

Specimen	C ( $mL/cmH_2O$ )			Last cycle number			$\epsilon_1$ max at staple line (%)		
	healthy	inferior	superior	healthy	inferior	superior	healthy	inferior	superior
1	4.81	N.A.	N.A.	6	3	3	0.39	0.32	0.39
2	4.74	4.64	4.67	10	5	10	0.36	0.35	0.66
3	4.64	4.77	4.62	10	10	10	0.15	0.48	0.20
4	4.71	4.67	4.61	10	7	10	0.44	0.30	0.51
5	4.91	N.A.	4.47	4	N.A.	10	1.40	0.50	0.25
6	5.73	3.83	3.94	6	4	3	4.43	0.40	0.34
7	4.95	4.85	4.86	10	10	10	0.33	0.57	0.66
8	4.8	3.80	4.56	10	10	10	0.74	0.48	0.94
9	4.86	4.51	4.20	10	8	10	0.70	0.32	0.39
10	5.09	4.18	3.90	5	6	10	2.17	0.70	3.10
11	4.97	5.02	5.30	5	8	3	0.44	1.30	0.50
<b>Mean</b>	4.93	4.48	4.51				1.05	0.52	0.72
<b>SD</b>	0.3	0.44	0.42				1.27	0.29	0.82

N.A. Not Available

#### 4.5.3 Strain field analysis

This subsection first describes the biomechanics of the healthy lung, inferior lobe and superior lobe. Then, the location of maximum major principal and shear strains on the resected specimens obtained by DIC are compared to the observed leaking area to determine a possible co-localization between the two.

The DIC measures the strain of the lung during the experiment at different pressures (Figure 4.5). Especially, major principal strain ( $\epsilon_1$ ) corresponding to the maximum strain and in-plane shear strain  $\gamma_{max} = (\epsilon_1 - \epsilon_2)$  for each analyzed point. The major principal strain is increasing with pressure as the lung inflates. The lung edges inflate first as the principal strain  $\epsilon_1$  is higher on the edge areas ( $>0.6\%$ ) versus in central areas near the air supply tube ( $\sim 0.1\%$ ). The shear strain is also higher on the edges. For each state of the lung, the shear strain is not equal to zero ( $>0.1\%$ ) meaning the principal strains are not equal: lung does not inflate like a party balloon which stretches under

equibiaxial strain (Figure 4.5). Note that on Figure 4.5, a smoothing filter hided the small scale variations in the strain fields to highlight the whole lung scale mechanics.

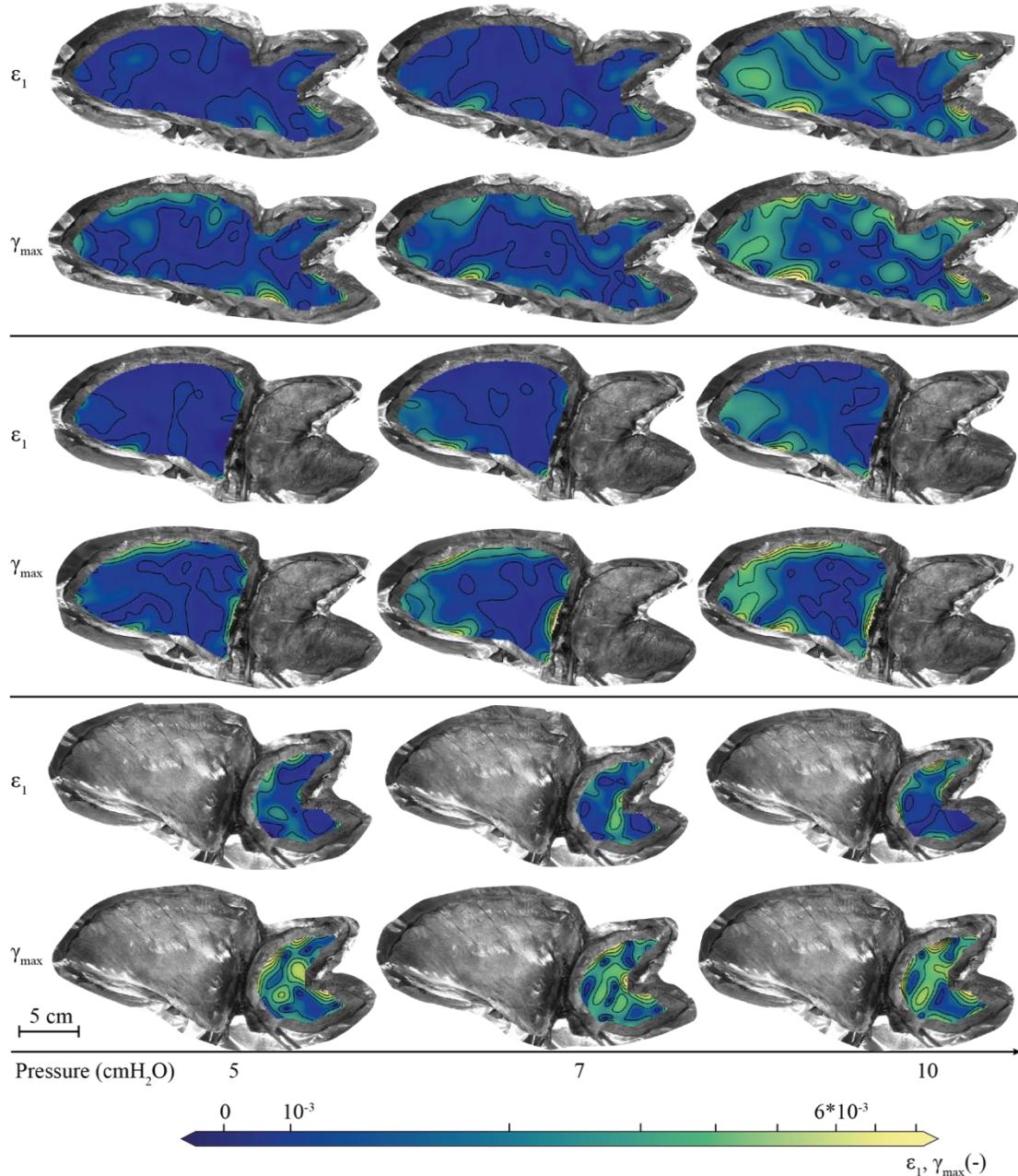
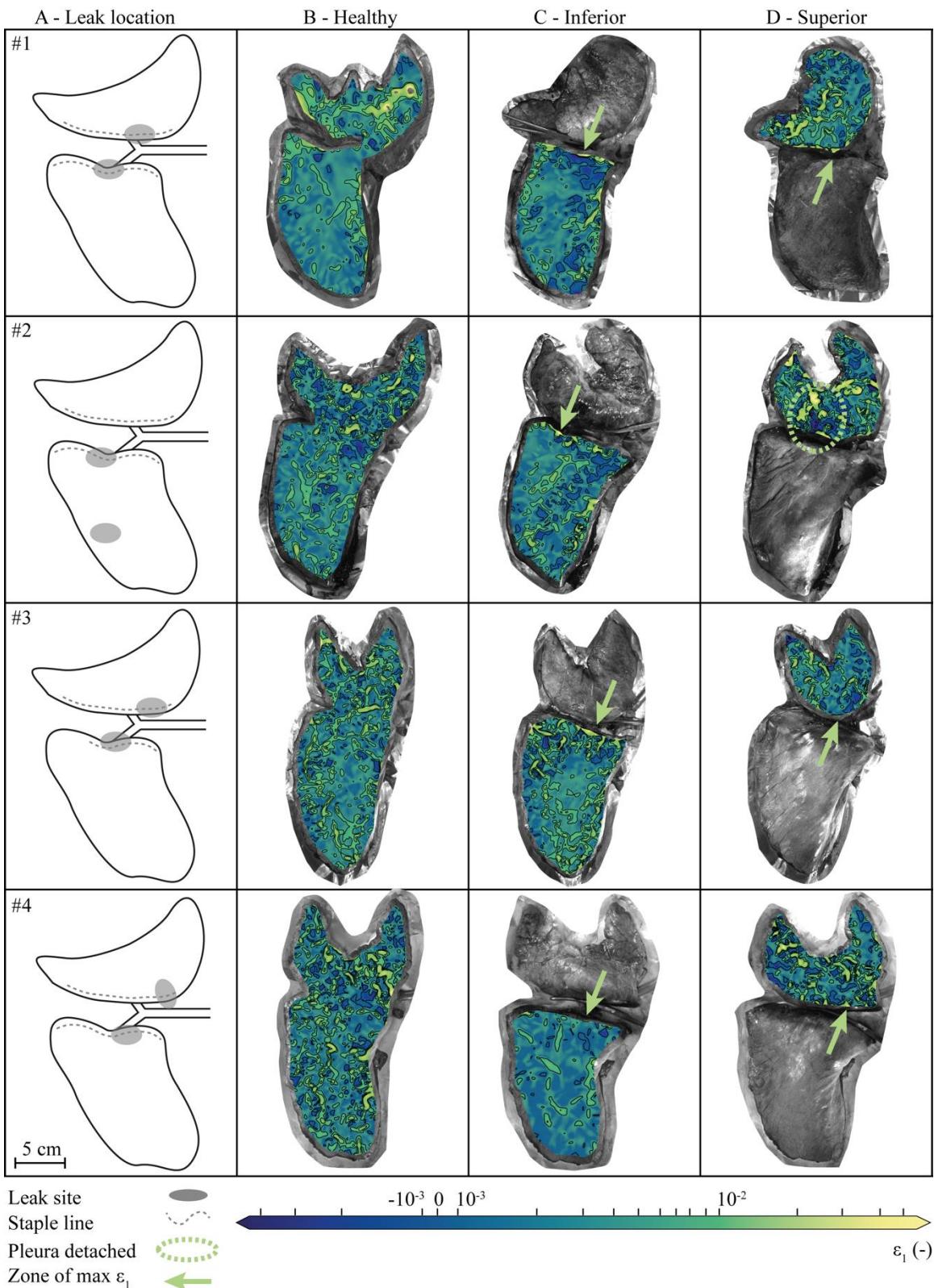


Figure 4.5 : Time lapse of smoothed major principal ( $\epsilon_1$ ) and shear ( $\gamma_{\max}$ ) strains developing in the healthy lung (top panel) as well as in its inferior lobe (central panel), and its superior lobe (bottom panel) for different pressure levels (specimen #3). The strain patterns were smoothed with a subset of 101 px, a strain filter of 15 and a step of 7.

After DIC measurements, the immersed inflated lung presented air bubbles at specific locations noted on a 2D schematic in Figure 4.6-A. The leak site was along the staple line for 7/8 samples (1/8 did not present leaks but pleura detachment). Among these, the air leak happened at the center of the staple line for the lower lobe and at the near the posterior end of the staple line for the upper lobe in 5/8 cases. The leaks were also only observed along the costal surface of the staple line for all leaking specimens (Figure 4.6-A, Table 4.3).

A comparative analysis between the strain patterns of the healthy lung and those of the resected lobes was carried out to study the biomechanical interaction of staples with the lung tissue. For each specimen, the principal strain ( $\epsilon_1$ ) patterns are plotted for its three states (healthy lung, superior lobe, inferior lobe) at 10 cmH<sub>2</sub>O and presented using the same strain scale (Figure 4.6-B, C and D). The major principal strain ( $\epsilon_1$ ) scale ranges from less than -0.1%, representing tissue contraction, to more than 1%, representing tissue elongation. The maximum principal strain is on average 1.05%, 0.52%, 0.72% at 10 cmH<sub>2</sub>O of pressure for the healthy lung, inferior lobe and superior lobe respectively (Table 4.3). The same comparative analysis is conducted for the shear strain ( $\gamma_{max}$ ) patterns (Figure 4.7). Specimen #5 (Figure 4.7-D) did not exhibit a leak and showed a uniform distribution of shear strain along the staple line contrary to leaking specimen, which have shear strain concentration superior to 1% at the staple line (ex: #2, Figure 4.7-C). The zone of maximum major principal strain and shear strain at staple line are indicated with green arrows and corresponds to the observed leak location (Figure 4.6, Figure 4.7).



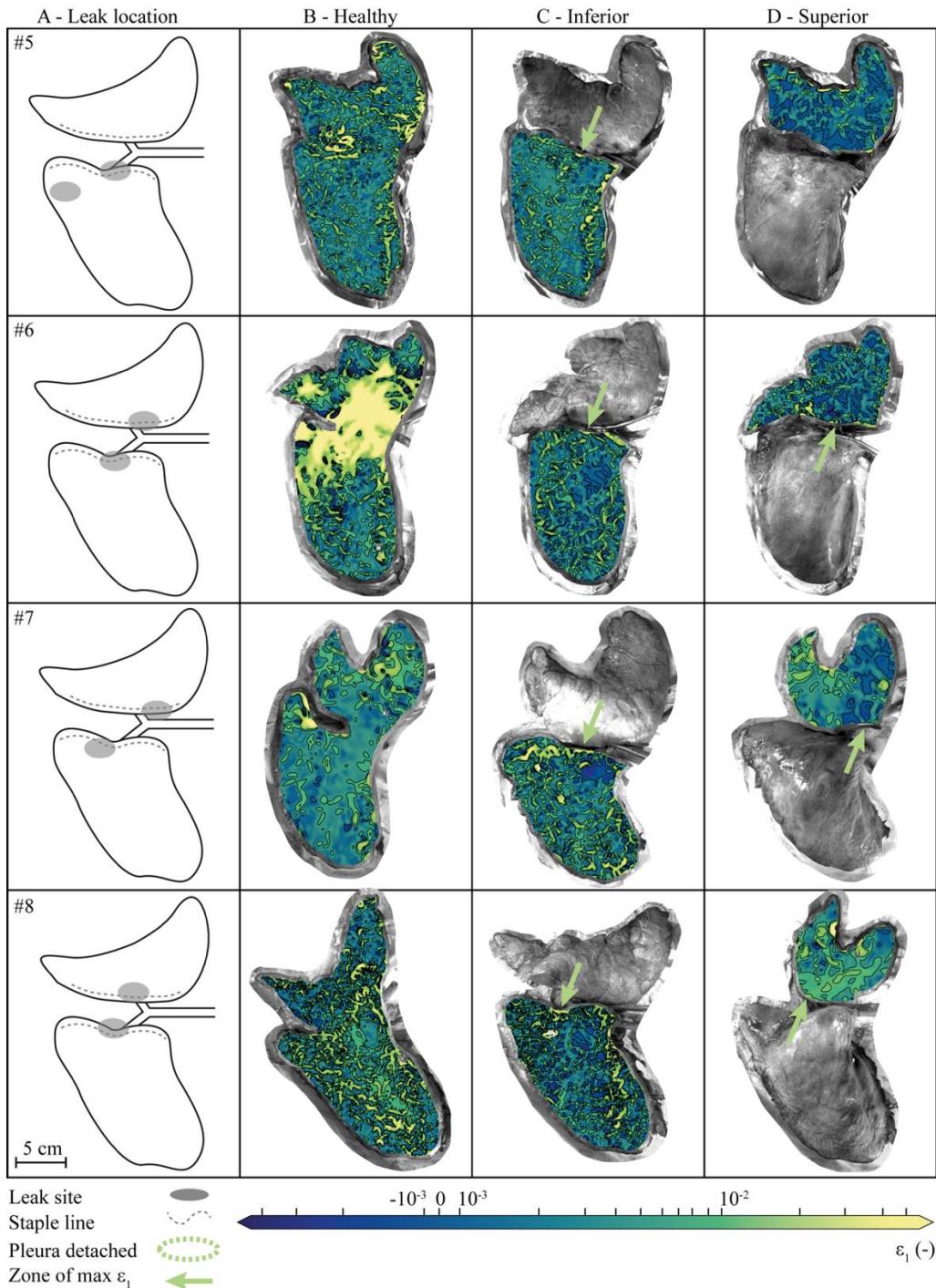
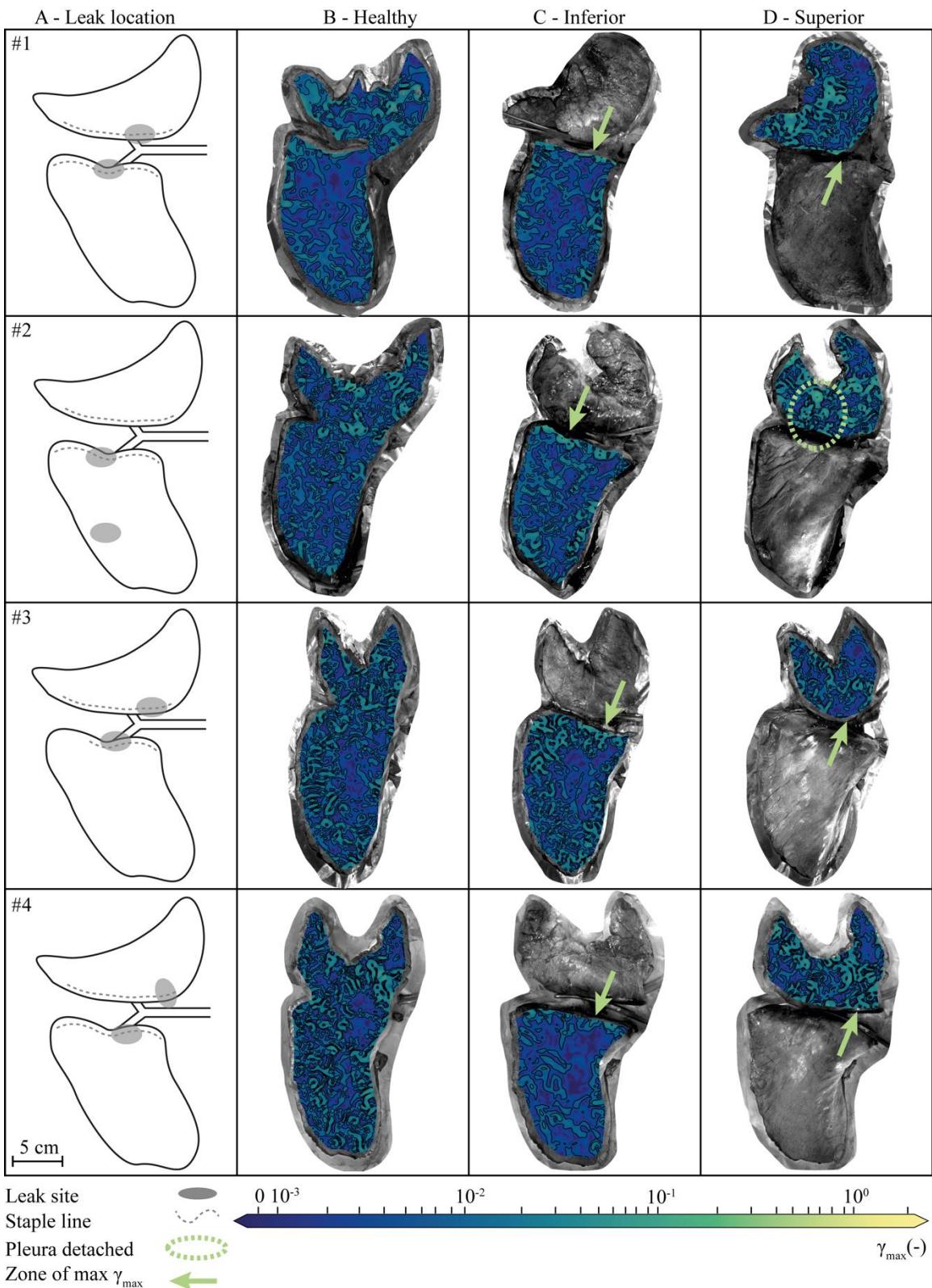


Figure 4.6 : Leak sites and lung principal strain ( $\epsilon_1$ ) patterns. Schematic localization of observed leak site on the porcine left lung (A). Principal strain contour plots for the entire lung (B), inferior (C) or superior lobe (D) independently inflated with green arrows pointing to zones of maximum major principal strain at staple line. The same symmetrical logarithmic principal strain scale is used for all specimens.



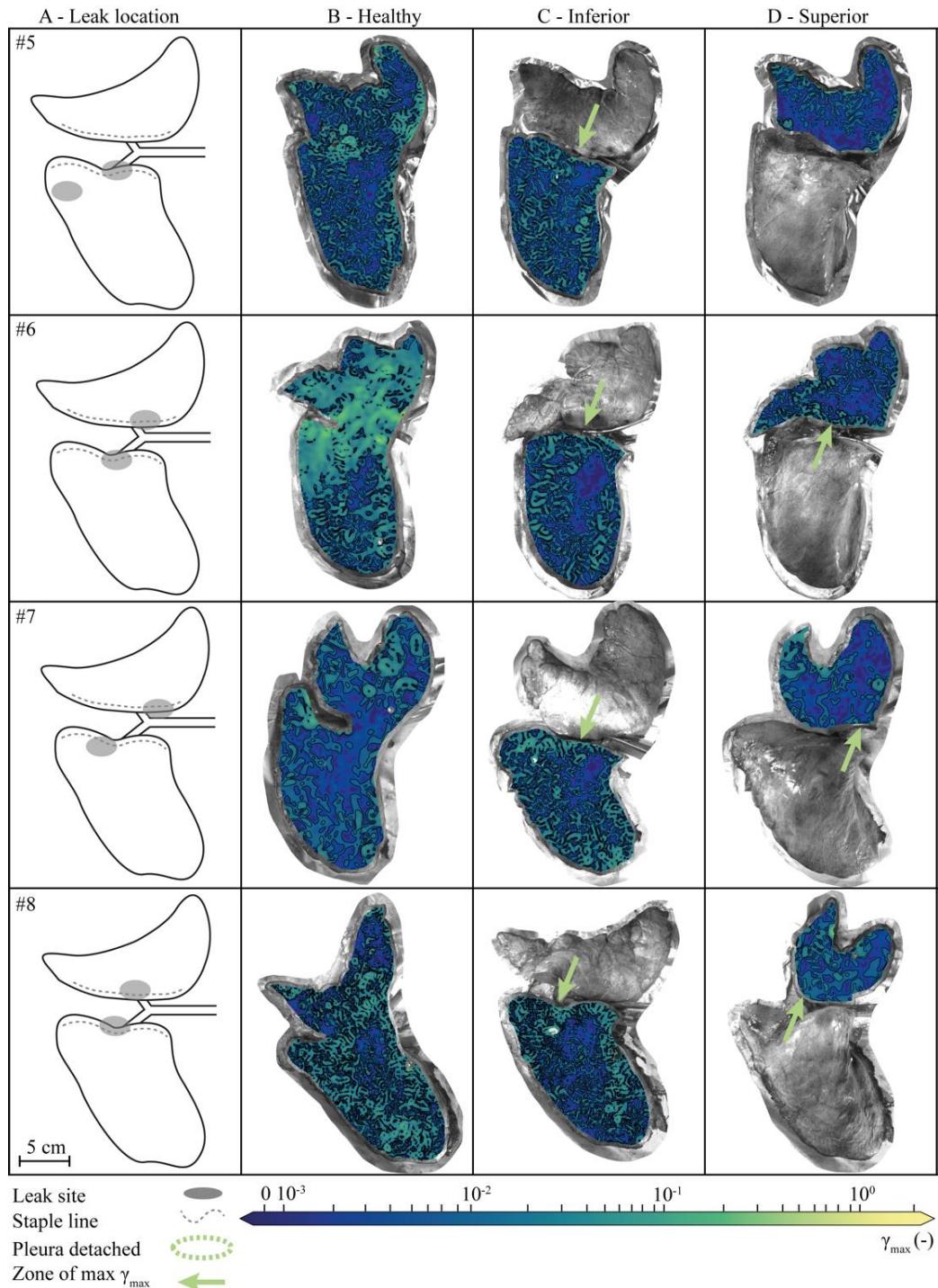


Figure 4.7 : Leak sites and lung maximum shear strain ( $\gamma_{\max} = \epsilon_1 - \epsilon_2$ ) patterns. Schematic localization of observed leak site on the porcine left lung (A). Shear strain contour plots for the entire lung (B), inferior (C) or superior lobe (D) independently inflated with green arrows pointing to zones of maximum shear strain at staple line. The same symmetrical logarithmic principal shear scale is used for all specimens.

## 4.6 Discussion

In this study, lung tissues with and without staples were biomechanically and visually characterized in order to gain knowledge on air leakage following pulmonary resection. This discussion is meant to provide new insights on potential relationships between leak sites, lung compliance and strains development in healthy lung as well as in its superior and inferior lobes following stapling. These results could be used as a basis for future investigations on how to minimize air leakage by changing the stapling devices or techniques.

### 4.6.1 Air leaks at staple holes of inner row from exposed lung tissue due to torn pleura, on the costal side.

The visual characterization of the leak (Figure 4.3) is evidence to support that the cut line is not leaking. The visceral pleura is locally torn around the staple holes from the inner row of the staple line and these holes present leak because the lung tissue is exposed and traumatized. The costal surface is identified as the most vulnerable to leakage. The observation of a leak on the costal surface is consistent with anatomy since this surface inflates most even in physiological conditions. Indeed, the mediastinal part of the lung is anatomically constrained by mediastinal structures such as the heart [33], inducing less deformation to the mediastinal lung tissue. In our experimental conditions, the weight of the lung constrained the mediastinal surface against the table replicating the physiological conditions. However, no test was performed by turning the stapler or the lung over to ensure that these parameters do not impact this result.

Regarding the leak observation sites, the presented results are generally consistent with the literature: leaks occur at staple lines. However, the study of Imhoff *et. al.* reports leakage at extremities of the staple line [7], [8]. In our experiment, leakage is observed in the center of the staple line for the lower lobe and near the posterior extremity end for the upper lobe (Table 4.2). Any technical defect would be expected to affect corresponding staple lines on each lobe in a similar way, and thus result in symmetrical air leaks on either side, which was not the case. The leak location could also correspond to the location of the application of the second staple cartridge and possible overlaps or misalignments (Figure 4.8-a) or misconnections between successive staple lines (Figure 4.8-b) of the staple line. At the extremities it may be that the last staples do not always

cling well (Figure 4.8-b), not always find lung tissue for both legs to cling to, reducing their effectiveness. To avoid these technical issues, a thoracic surgeon trained the experimenter to obtain accurate and clean staple lines. Once the lung tissue was stapled, the quality of the staple line was visually assessed by the experimenter using a scoring system (Figure 4.8). No specimen was rejected for its score. This score was not able to identify a relationship between the leakage and a technical problem. This study provided concrete evidence on the location and origin of air leaks as a knowledge base for further research on post-operative air leaks.

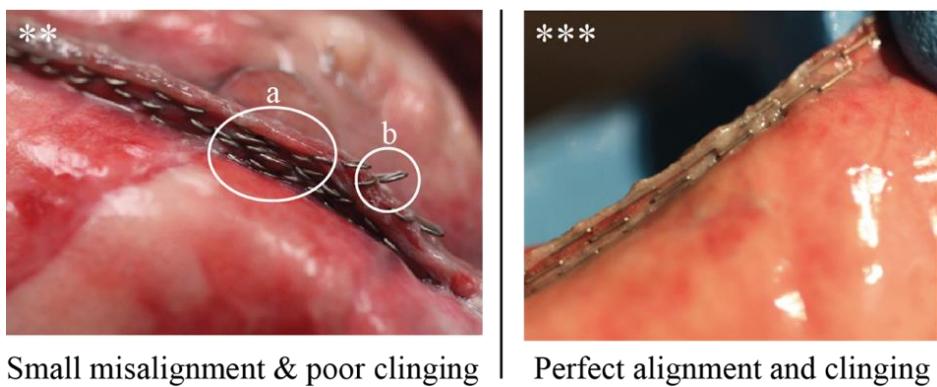


Figure 4.8 : Staple-line nomenclature and scoring system: \*Poor: very poor clinging or alignment combined with misconnections of the staple line (no specimen), \*\*Acceptable: (a) small misalignment or (b) poor clinging of the staple line (4/11), \*\*\*Good: perfect alignment and clinging of the staple line (7/11).

#### 4.6.2 Observed leak site corresponds to zones of maximum principal strain at the staple line.

To investigate the localization of leak at the staple line, one can visually compare the staple line leak sites on each specimen (Figure 4.6-A) with the sites where the maximum principal strain is concentrated at the staple line (Figure 4.6-C, D, green arrows). Best example: specimen #5D exhibits a uniform distribution of the principal strain along the staple line and one concentration point of principal strain that turned out to be the same location as its leak. Moreover, two specimen (specimen 5 & 6, Figure 4.6) globally exhibited higher principal strains ( $\epsilon_1$ ) at healthy state, which is compatible with the relatively high compliance (more flexible to deformation) of the two specimens (4.912 & 5.726 compared to an average of 4.774 for the other specimens, Table 4.3). For each lobe, this trend repeats: the major strain concentration occurred at the leak observation

site (Figure 4.6-C, D). However, more than one area of maximum principal strain can be identified on the strain pattern of each specimen but not all of them were reported to be leak sites. On specimen #7D, the arrow supposedly points to the maximum strain area corresponding to the leak site but there is no visible maximum strain. Furthermore, principal strain concentrations (Figure 4.6) seem to be a better indicator of air leak location than maximum shear (Figure 4.7). The DIC technique requires several measurement points (almost half of a subset) to compute the strain. This is why the strain contour plot is smaller than the photographed lung, which could explain the unseen point of maximum principal strain concentration on specimen #7D. Maximum major principal strain area can also be explained by a detached visceral pleura near the staple line as seen in specimen #2D. Another limitation could be the position of the staple line relatively close to the air input however the lobar bronchus delivers air first to the lung edges as shown by the higher major principal strain at the edges (Figure 4.5). As the lung was checked for misplaced tubing in the main bronchus, it should have no apparent reason to leak except for a torn visceral pleura near the staple holes. This study compared results of major strain site with leak observation site and cannot conclude to a causal relationship, perhaps further research could focus on investigating this causal relationship.

#### **4.6.3 Left upper or lower lobe resections have similar compliance results but lower than healthy lung.**

There is a minimal change in compliance between whole lung and individual lobes (Table 4.3). Indeed, healthy lung compliance decreases to 91% of its prior value after upper or lower resection. There was no statistical difference between the compliance of the left upper lobe and left lower lobe. Studies reported a proportional decrease in respiratory system compliance relative to the amount of resected tissue assuming no change in the chest wall compliance, which means that the lung compliance would follow the trend of the respiratory system compliance [19]–[21]. Although compliance decreases in this experiment, the actual difference is minimal: if added, the volume sent to each lobe represents almost twice the volume sent to the healthy lung to obtain the same pressure in quasi-static conditions. This result is surprising: it is counterintuitive and goes against the conclusions of previous studies. Our experiments were not designed to assess why this would be the case, but it is reasonable to infer that it may be related to internal pulmonary architecture or alveolar ultrastructure. The alveoli are more numerous and smaller in the lower lobe and less

numerous and larger in the upper lobe, which can complicate interpretations of compliance results. The mechanical behavior of the healthy lung was assessed only on the basis of low pressure and therefore low deformation values. This behavior could change for larger deformation values since the lung tissue has a non-linear mechanical behavior. The elastin fibers that compose the lung tissue support the efforts during low deformations while the collagen fibers support the efforts for higher deformations [34]. This study provides new data to the literature on changes in lung compliance at low pressures in positive-pressure ventilation. Further studies should aim to validate these results and investigate how compliance is related to strain patterns at different ventilation pressures. This could influence the pressure practices applied to post-operative chest drains to avoid imposing too much pressure that would imply a strong change in compliance.

#### **4.6.4 Compared to upper lobes, lower lobes statistically burst at lower pressures in *ex vivo* conditions.**

This experiment measured the burst pressure of both left upper and lower lobes (Table 4.2, Figure 4.4-f). The left lower lobe statistically leaked at lower pressures ( $p$ -value<0.046). In several studies, upper lobectomy, which correspond to the remaining of the lower lobe, was associated with a higher risk of developing a leak [16], [17], [35], [36]. More specifically, Casha *et. al.* conducted a finite element analysis on a simplified lung model and suggested that the lower lobe is more prone to leakage because it has to reshape itself to fit the bullet shape of the ribcage [1]. However, with the present results, the conclusion that the lower lobe of the left lung leaks at lower pressures is not dependent on the rib cage since the study was conducted *ex vivo*. Rather, this difference in leak burst pressures may be related to the unequal distribution of overall strains along staple lines in the superior and inferior lobes. One specimen did not leak and exhibited a more uniform distribution of maximum shear strain and major principal strain. In fracture mechanics, there is a concentration of higher major principal strain ahead of crack tip that will eventually result in the growth of the crack [37]. If the visceral perforation is considered as a crack there may be a causal relationship between the development of air leaks and the major principal strain patterns observed. Taken together, these results suggest that strain patterns are crucial to understanding the mechanisms of staple line disruption and should be the focus of further investigation.

#### 4.6.5 Limitations.

The experiment has some methodological limitations. Porcine lungs may have a different mechanical behavior from that of humans. Pigs also have an additional lobe that does not exist in humans, which did not interfere in the dissection of the left lung. However, it is an animal model widely used in experimental studies seeking to understand lung biomechanics [38]. In addition, there were 8 valid specimens out of the 11 tested specimens, mainly due to missing information regarding the leak site, leading to a relatively small sample size. This study nevertheless provided statistical trends that could be compared with the literature. Finally, the experiment applied positive pressure insufflation, which does not represent physiological breathing but rather a physiological response to mechanical ventilation. In addition, lungs function within the physiological constraints of the chest cavity, trapped between the ribs and the diaphragm. In this experiment, the lungs were laid flat and horizontally in the open air rather than vertically and subjected to gravity under their own weight. These choices may have influenced the results. However, they were chosen to replicate the ventilation conditions of the lungs during surgery while giving visual access to the lung for DIC measurements. This is the first time that DIC was applied to the whole lung; this novel technique yielded valuable results for the lung biomechanics of stapling.

### 4.7 Conclusion

This experimental work describes with precision the physiology of air leakage following lung resection. Air leaks originate from staple holes with a locally torn visceral pleura. They occur at the near end of the staple line of the upper lobe and at the center of the staple line for the lower lobe, both on the costal surface. The leak site is coupled with a concentration of major principal strain rather than a high shear strain developing at the staple line. In practice, this stapled region of the tissue would require more attention from the surgeons to minimize strain concentrations, associated to air leaks, and consequent clinical complications.

### 4.8 Supplementary materials

Additional data associated with this article can be found in the online version at DOI: 10.5281/zenodo.3690200, type: dataset [30].

## 4.9 Acknowledgment

The authors acknowledge helpful contributions and technical skills of team members from the laboratory for multiscale mechanics (LM2) as well as Maisonneuve-Rosemont Hospital's laboratory manager Josée Tessier. This research was conducted as part of the activities of the TransMedTech Institute, thanks in part to the financial support of the Fonds de recherche du Québec and financial support of Mitacs (IT14660).

## 4.10 References

- [1] A. R. Casha *et al.*, “Pathophysiological mechanism of post-lobectomy air leaks,” *J. Thorac. Dis.*, vol. 10, no. 6, pp. 3689–3700, May 2018.
- [2] M. R. Mueller and B. A. Marzluf, “The anticipation and management of air leaks and residual spaces post lung resection,” *J. Thorac. Dis.*, vol. 6, no. 3, pp. 271–284, Dec. 2013.
- [3] I. Okereke, S. C. Murthy, J. M. Alster, E. H. Blackstone, and T. W. Rice, “Characterization and Importance of Air Leak After Lobectomy,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 79, no. 4, pp. 1167–1173, Apr. 2005, doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.08.069.
- [4] C. E. Eckert *et al.*, “Preclinical quantification of air leaks in a physiologic lung model: effects of ventilation modality and staple design,” *Med. Devices Evid. Res.*, vol. Volume 11, pp. 433–442, Dec. 2018, doi: 10.2147/MDER.S184851.
- [5] R. J. Cerfolio and A. S. Bryant, “The Benefits of Continuous and Digital Air Leak Assessment After Elective Pulmonary Resection: A Prospective Study,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 86, no. 2, pp. 396–401, Aug. 2008, doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.04.016.
- [6] A. Yoo, S. Ghosh, W. A. Danker III, E. Kassis, and I. Kalsekar, “Burden of air leak complications in thoracic surgery estimated using a national hospital billing database,” *Clin. Outcomes Res.*, vol. Volume 9, pp. 373–383, Jun. 2017, doi: 10.2147/CEOR.S133830.
- [7] D. J. Imhoff and E. Monnet, “Inflation Pressures for Ex Vivo Lung Biopsies After Application of Graduated Compression Staples,” *Vet. Surg.*, vol. 45, no. 1, pp. 79–82, Jan. 2016, doi: 10.1111/vsu.12420.

- [8] S. Marvel and E. Monnet, “Ex Vivo Evaluation of Canine Lung Biopsy Techniques,” *Vet. Surg.*, vol. 42, no. 4, pp. 473–477, May 2013, doi: 10.1111/j.1532-950X.2013.01108.x.
- [9] M. Eschbach *et al.*, “Micro-CT imaging as a method for comparing perfusion in graduated-height and single-height surgical staple lines,” *Med. Devices Evid. Res.*, vol. Volume 11, pp. 267–273, Aug. 2018, doi: 10.2147/MDER.S171357.
- [10] R. E. Merritt, S. Singhal, and J. B. Shrager, “Evidence-Based Suggestions for Management of Air Leaks,” *Thorac. Surg. Clin.*, vol. 20, no. 3, pp. 435–448, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.thorsurg.2010.03.005.
- [11] J. Okami *et al.*, “Randomized Study Comparing Equal Height Staples With Graduated Height Staples in Bronchial Closure,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 104, no. 3, pp. 1012–1019, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.02.070.
- [12] M. Yano *et al.*, “Complications of Bronchial Stapling in Thoracic Surgery,” *World J. Surg.*, vol. 38, no. 2, pp. 341–346, Feb. 2014, doi: 10.1007/s00268-013-2292-2.
- [13] L. Jiang, G. Jiang, Y. Zhu, W. Hao, and L. Zhang, “Risk Factors Predisposing to Prolonged Air Leak After Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for Spontaneous Pneumothorax,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 97, no. 3, pp. 1008–1013, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.10.031.
- [14] S. Gilbert *et al.*, “Randomized trial of digital versus analog pleural drainage in patients with or without a pulmonary air leak after lung resection,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 150, no. 5, pp. 1243–1251, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.051.
- [15] R. J. Cerfolio, C. S. Bass, A. Harrison Pask, and C. R. Katholi, “Predictors and treatment of persistent air leaks,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 73, no. 6, pp. 1727–1731, Jun. 2002, doi: 10.1016/S0003-4975(02)03531-2.
- [16] A. Brunelli, M. Monteverde, A. Borri, M. Salati, R. D. Marasco, and A. Fianchini, “Predictors of prolonged air leak after pulmonary lobectomy,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 77, no. 4, pp. 1205–1210, Apr. 2004, doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.10.082.
- [17] A. Abolhoda, D. Liu, A. Brooks, and M. Burt, “Prolonged Air Leak Following Radical Upper Lobectomy,” *Chest*, vol. 113, no. 6, pp. 1507–1510, Jun. 1998, doi: 10.1378/chest.113.6.1507.

- [18] J. Hunter, “Chest drain removal,” *Nurs. Stand.*, vol. 22, no. 45, pp. 35–38, Jul. 2008, doi: 10.7748/ns2008.07.22.45.35.c6590.
- [19] G. Miserocchi, E. Beretta, and I. Rivolta, “Respiratory Mechanics and Fluid Dynamics After Lung Resection Surgery,” *Thorac. Surg. Clin.*, vol. 20, no. 3, pp. 345–357, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.thorsurg.2010.03.001.
- [20] C. Salito *et al.*, “Experimental model to evaluate the effect of hydrothorax and lobar resection on lung compliance,” *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.*, vol. 45, no. 3, pp. 489–495; discussion 495, Mar. 2014, doi: 10.1093/ejcts/ezt480.
- [21] N. Berend, A. J. Woolcock, and G. E. Marlin, “Effects of lobectomy on lung function.,” *Thorax*, vol. 35, no. 2, pp. 145–150, Feb. 1980, doi: 10.1136/thx.35.2.145.
- [22] R. S. Baker, J. Foote, P. Kemmeter, R. Brady, T. Vroegop, and M. Serveld, “The science of stapling and leaks,” *Obes. Surg.*, vol. 14, no. 10, pp. 1290–1298, 2004.
- [23] C. Klassen *et al.*, “Ex VivoModeling of Perioperative Air Leaks in Porcine Lungs,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 65, no. 12, pp. 2827–2836, Dec. 2018, doi: 10.1109/TBME.2018.2819625.
- [24] A. Soltani *et al.*, “An Optical Method for the In-Vivo Characterization of the Biomechanical Response of the Right Ventricle,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-25223-z.
- [25] M. L. Ruspi *et al.*, “Digital Image Correlation (DIC) Assessment of the Non-Linear Response of the Anterior Longitudinal Ligament of the Spine during Flexion and Extension,” *Materials*, vol. 13, no. 2, p. 384, Jan. 2020, doi: 10.3390/ma13020384.
- [26] M. Palanca *et al.*, “The strain distribution in the lumbar anterior longitudinal ligament is affected by the loading condition and bony features: An in vitro full-field analysis,” *PLOS ONE*, vol. 15, no. 1, p. e0227210, Jan. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0227210.
- [27] N. R. Maiden and R. W. Byard, “Unpredictable tensile strength biomechanics may limit thawed cadaver use for simulant research,” *Aust. J. Forensic Sci.*, vol. 48, no. 1, pp. 54–58, Jan. 2016, doi: 10.1080/00450618.2015.1025842.
- [28] M. T. Dương, N. H. Nguyễn, T. N. Trần, R. H. Tolba, and M. Staat, “Influence of

refrigerated storage on tensile mechanical properties of porcine liver and spleen,” *Int. Biomech.*, vol. 2, no. 1, pp. 79–88, Jan. 2015, doi: 10.1080/23335432.2015.1049295.

[29] J. B. West and A. M. Luks, *West's respiratory physiology: the essentials*, Tenth edition. Philadelphia Baltimore New York: Wolters Kluwer, 2016.

[30] Bénédicte Bonnet, Ilyass Tabiai, George Rakovich, Frédéric P. Gosselin, and Isabelle Villemure, “Additional data for ‘Air leaks: stapling affects lungs biomechanics.’” Zenodo, 27-Feb-2020, doi: 10.5281/zenodo.3690200.

[31] Ilyass Tabiai, Bénédicte Bonnet, and Houda Kaddioui, *ilyasst/pydictoolkit: Air leaks: stapling affects lungs biomechanics - Bonnet2020*. Zenodo, 2020.

[32] G. A. Iotti and A. Braschi, “MEASUREMENTS OF RESPIRATORY MECHANICS DURING MECHANICAL VENTILATION,” p. 156.

[33] D. Shier, J. Butler, and R. Lewis, *Hole's human anatomy & physiology*, 13th ed. New York: McGraw-Hill, 2013.

[34] I. A. Greaves, J. Hildebrandt, and F. G. Hoppin, “Micromechanics of the Lung,” in *Comprehensive Physiology*, American Cancer Society, 2011, pp. 217–231.

[35] R. J. Cerfolio, C. Bass, and C. R. Katholi, “Prospective randomized trial compares suction versus water seal for air leaks,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 71, no. 5, pp. 1613–1617, May 2001, doi: 10.1016/S0003-4975(01)02474-2.

[36] A. Brunelli and A. Fianchini, “Prolonged Air Leak Following Upper Lobectomy,” *Chest*, vol. 116, no. 3, p. 848, Sep. 1999, doi: 10.1378/chest.116.3.848.

[37] P. J. Withers, “Fracture mechanics by three-dimensional crack-tip synchrotron X-ray microscopy,” *Philos. Trans. R. Soc. Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 373, no. 2036, p. 20130157, Mar. 2015, doi: 10.1098/rsta.2013.0157.

[38] J. D. O'Neill *et al.*, “Decellularization of Human and Porcine Lung Tissues for Pulmonary Tissue Engineering,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 96, no. 3, pp. 1046–1056, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.022.

## CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE

Ce travail de recherche répond à l'objectif général du projet à savoir de caractériser expérimentalement la réponse biomécanique du tissu pulmonaire porcin, avec et sans agrafes, afin de caractériser le phénomène de fuites d'air apparaissant suite à une résection pulmonaire. Cette étude novatrice par l'utilisation de la CIN pour quantifier les patrons de déformations à la surface du poumon avec et sans agrafes, a donné lieu à différentes observations :

- Les fuites d'air se produisent au niveau des trous d'agrafes de la rangée intérieure de la ligne d'agrafe, au niveau du tissu pulmonaire de la surface costale qui est exposé en raison d'une déchirure de la plèvre viscérale.
- Par rapport aux lobes supérieurs, les lobes inférieurs fuient statistiquement à des pressions plus faibles dans des conditions *ex vivo*.
- Les résections du lobe supérieur ou inférieur gauche présentent des compliances similaires, mais inférieures à celles d'un poumon sain.
- Le site de fuite observé au niveau de la ligne d'agrafes correspond aux zones de déformations principales maximales.

Une première discussion des résultats est disponible dans le Chapitre 4. La discussion exposée ci-dessous introduit des éléments complémentaires à ceux présent dans l'article.

**L'étude compare le poumon sain et le poumon agrafé, mais sans inclure de poumon témoin.** En effet, les résultats de compliance et de déformations sont comparés entre le poumon sain et agrafé. Cependant, aucun spécimen témoin n'est réalisé. Ce spécimen témoin serait un poumon sain dont l'expérimentateur isolerait les bronches lobaires, sans l'utilisation subséquente d'une agrafeuse. Il les clamerait à tour de rôle pour gonfler indépendamment le lobe supérieur du lobe inférieur ou inversement. Le même protocole expérimental que décrit dans la partie 4.4 de l'article serait appliqué à ce spécimen témoin. Une comparaison des résultats obtenus sur le poumon agrafé par rapport au poumon témoin permettrait d'isoler les effets de la procédure d'agrafage sur le comportement mécanique du poumon, sa compliance ou la présence/absence de fuite. Le protocole expérimental a été cependant créé pour éviter les fuites sur les spécimens non agrafés, en utilisant des plages de pressions faibles ( $< 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ ), ainsi qu'à évaluer l'existence d'une fuite due à un mauvais branchement ou une blessure à la plèvre par le préconditionnement avant d'exécuter toutes

mesures. Il serait judicieux d'inclure ce type d'échantillon témoin dans les prochaines expériences afin de mieux dissocier les effets de la procédure de pressurisation lobaire de celle de l'agrafage, surtout pour des plages de pressions plus élevées.

**Les fuites d'air post-résection pulmonaire sont plus importantes sur le poumon droit, qui est plus gros et anatomiquement différent du poumon gauche [62].** Ce travail de recherche s'est concentré essentiellement sur l'étude de la fuite d'air dans le cadre d'une résection anatomique lobaire sur le poumon gauche et ce, afin de réduire les paramètres d'étude et ainsi les possibles variabilités dans les résultats pour étudier la fuite d'air en elle-même. Des preuves tangibles de cette fuite sont exposées en Figure 4.3. Cependant, la fuite d'air semble multifactorielle et d'autres paramètres mériteraient d'être observés ou contrôlés : l'épaisseur du tissu pulmonaire à l'endroit de l'agrafage car elle peut varier entre d'une extrémité à l'autre de la ligne d'agrafe ; la longueur des pattes des agrafes car ces dernières peuvent être de même taille (cartouche universelle) ou de taille graduelle (section 2.4.3) ; l'angle de découpe des lobes pulmonaires car il varie suivant si la résection est faite sur le poumon gauche, à l'horizontale ou sur le poumon droit, de manière oblique ; et la face (costale ou médiastinale) percée du poumon par les agrafes car la face costale se déforme plus que la partie médiastinale coincée par les structures anatomiques comme le cœur. De futures recherches devraient caractériser ou contrôler ces paramètres afin de mieux cerner leurs impacts sur les fuites d'air post-résections pulmonaires.

**La fuite ne se produit pas toujours clairement aux zones de déformations principales maximales à cause d'une perte de donnée sur les bords.** La méthode CIN utilisée donne des résultats acceptables en termes de résolution spatiale (0.155 mm/px) et de précision sur les mesures de déplacement et de déformation (Table 4.1) pour une observation macroscopique. Comme mentionné dans la discussion de l'article (section 4.6), certains résultats pourraient ne pas être visibles à cause de la perte de données d'environ  $\frac{1}{2}$  *subset* sur la zone délimitant le contour du poumon. Sachant que la fuite se produit généralement au niveau de la ligne d'agrafes, nous pourrions raffiner les observations de fuite avec l'utilisation de la technique de micro-CIN. Le principe de son fonctionnement est le même que celui de la corrélation d'images numériques mais les caméras regardent le spécimen à travers un microscope donnant ainsi un champ d'observation plus restreint mais avec une meilleure résolution spatiale. Cette technique permettrait de caractériser plus finement et localement la zone de fuite puisque le microscope zoomerait sur quelques agrafes.

**Limitations liées au tissu pulmonaire porcin sain utilisé et aux tests *ex vivo*.** Les études sur le tissu pulmonaire citées dans la revue de littérature sont réalisées pour la plupart sur un tissu animal, plus facilement accessible et moins dispendieux que du tissu humain. L'importance du modèle animal utilisé réside entre autres dans la qualité du tissu pulmonaire. Le tissu pulmonaire porcin semble cliniquement et empiriquement plus friable et fragile que le tissu pulmonaire humain. O'Neill *et al.* [92] ont étudié la composition du tissu pulmonaire porcin en comparaison au tissu pulmonaire humain et ont montré que le poumon de porc est un bon substitut pour le poumon humain. La problématique de l'utilisation du poumon humain serait liée à la difficulté d'obtention de tissu frais d'où le compromis choisi pour ce travail de recherche. En revanche, les tissus pulmonaires utilisés provenaient d'animaux en bonne santé. Un tissu pulmonaire malade montrerait encore plus de fragilité et probablement un changement local des propriétés mécaniques. Toutefois, les chirurgiens déposent les agrafes sur une portion « saine » du tissu pulmonaire de manière à retirer les tumeurs avec une marge de sécurité. Enfin, une analyse *in vivo* (sur un animal endormi) n'était pas possible avec la méthode optique de précision choisie. Cependant, cette idée reste pertinente pour étudier la biomécanique du tissu pulmonaire dans son environnement physiologique ou investiguer les effets de la gravité sur le poumon. Suite à l'ablation d'un lobe, le lobe pulmonaire restant se repositionne dans la cage thoracique afin de combler l'espace vide créé par la résection. Cela peut produire un changement d'orientation de la ligne d'agrafe apposée sur le poumon et donc modifier la répartition des forces sur celle-ci ce qui pourrait aussi influencer le développement de fuites d'air [95].

## CHAPITRE 6 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Dans ce projet de maîtrise, un banc expérimental a été développé afin de reproduire la ventilation mécanique existant durant les opérations chirurgicales. Ce montage permet de contrôler le débit et le volume d'air envoyés au poumon, puis de mesurer la pression à l'aide d'un capteur de pression et d'un microcontrôleur Arduino. En parallèle, le tissu pulmonaire a été préparé pour subir une opération de résection pulmonaire par une agrafeuse chirurgicale aux cartouches d'agrafes universelles. La surface costale du poumon gauche est ensuite recouverte d'un motif aléatoire contrasté pour être étudiée par la méthode de corrélation d'images numériques. Cette méthode demande l'utilisation de deux stéréo-caméras calibrées pour permettre l'étude des déplacements tridimensionnels et le calcul des déformations de la plèvre viscérale accolée au tissu pulmonaire. Le même protocole expérimental a été appliqué sur 11 poumons porcins gauches puis sur leurs lobes supérieurs et inférieurs ventilés séparément. La caractérisation de l'origine de la fuite a été appuyée par des photographies claires et précises, répondant à la question « où se produit la fuite » caractéristique de l'Objectif 1 visant à caractériser expérimentalement la fuite d'air. L'analyse des données de pression du microcontrôleur a permis de caractériser expérimentalement la pression pulmonaire menant à une fuite d'air ainsi que d'évaluer la compliance pulmonaire, soit l'Objectif 2 du projet s'interrogeant sur « quand se produit la fuite ? ». Enfin, l'analyse des données de corrélation d'images numériques, qui a fourni des données tant qualitatives que quantitatives de la réponse biomécanique du tissu pulmonaire, a permis de répondre à « comment se produit la fuite ? » en lien avec l'Objectif 3 en caractérisant expérimentalement les patrons de déformation d'un tissu pulmonaire agrafé en comparaison avec un tissu pulmonaire non agrafé.

Les photographies montrent que les fuites d'air se produisent au niveau des trous d'agrafes de la rangée intérieure de la ligne d'agrafe, au niveau du tissu pulmonaire de la surface costale qui est exposé en raison d'une déchirure de la plèvre viscérale. Cette déchirure, à la manière d'une rupture des matériaux, présente des zones de déformation principale maximale, évaluées par la corrélation d'images, correspondant aux zones où sont visuellement observées les fuites. Ces éléments tendent à confirmer les observations de la fuite faites par photographie. De plus, l'observation clinique qui rapporte que les lobes inférieurs fuient statistiquement à des pressions plus faibles a été confirmée par les mesures de pression faites sur les poumons dans des conditions *ex vivo*. Ces résultats suggèrent que la cage thoracique n'est pas un facteur contribuant au développement d'une fuite préférentielle sur le lobe inférieur gauche par rapport au lobe supérieur gauche. Les résultats de

compliances ne permettent cependant pas de clarifier ce constat puisque les résections des lobes supérieurs ou inférieurs gauches ont résulté en des compliances similaires, et inférieures de seulement 9 % aux compliances des poumons sains.

Ces trois objectifs pris ensemble permettent de décrire le phénomène de fuite : les dents des pattes des agrafes traumatisent le tissu pulmonaire et la plèvre ; le rang intérieur d'agrafes étant le plus sollicité par les mouvements de la surface costale pressurisée lors de la respiration, un point de concentration de déformation principale s'observe localement dans cette région, où une fissure s'initie dans la plèvre, qui déchire et laisse alors l'air passer sous forme de fuite visuellement observable ; la compliance (relation pression/volume) post-résection du poumon avant fuite ne semble cependant pas changer par rapport à sa compliance à l'état sain, ouvrant ainsi de nouvelles thématiques de recherche sur les fuites d'air.

Afin de continuer la recherche en lien avec les fuites d'air post-résection pulmonaire, quelques pistes de recherche sont proposées ci-dessous:

- réaliser une étude du développement de la déchirure de la plèvre par micro-CIN pour apporter une preuve visuelle de la déchirure en utilisant le même protocole de préparation et de gonflage du poumon ;
- étudier les directions de découpes chirurgicales à partir des directions de déformations principales du tissu pulmonaire obtenues par le présent mémoire puis les comparer aux lignes de contraintes résiduelles du tissu pulmonaire obtenues par un nouveau protocole et qui reprend le concept des lignes de Langer, qui indique que les incisions chirurgicales parallèles à ces lignes résultent en de meilleures cicatrisations [96]
- étudier plus profondément le concept de compliance par une étude multi-échelles du réseau des alvéoles pour comprendre comment ce réseau se déforme pour ensuite déformer le poumon ;
- mesurer, par la méthode de corrélation d'images numériques, les déformations en toutes régions et surfaces pour décrire la biomécanique macroscopique du poumon, puis développer un modèle numérique du poumon et le valider à l'aide des données obtenues. Éventuellement, coupler ces mesures avec de l'imagerie médicale sur des patients lors de leur respiration.

La méthodologie développée dans ce mémoire a permis d'approfondir les connaissances sur la réponse biomécanique du tissu pulmonaire porcin, avec et sans agrafes, et de caractériser le phénomène de fuites d'air apparaissant suite à une résection pulmonaire. L'intégration de la méthode de corrélation d'images numériques dans le protocole expérimental est novatrice, apportant une contribution d'intérêt dans ce domaine. Les résultats obtenus peuvent être utilisés dans le développement d'un modèle numérique de poumon ou encore dans l'approfondissement de l'étude de la biomécanique de la fuite ou du poumon à l'échelle macroscopique.

## RÉFÉRENCES

- [1] « WHO Cancer ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. [Consulté le: 18-août-2019].
- [2] J. R. Molina, P. Yang, S. D. Cassivi, S. E. Schild, et A. A. Adjei, « Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 83, n° 5, p. 584-594, mai 2008, doi: 10.4065/83.5.584.
- [3] D. J. Imhoff et E. Monnet, « Inflation Pressures for Ex Vivo Lung Biopsies After Application of Graduated Compression Staples », *Vet. Surg.*, vol. 45, n° 1, p. 79-82, janv. 2016, doi: 10.1111/vsu.12420.
- [4] A. Brunelli *et al.*, « A Scoring System to Predict the Risk of Prolonged Air Leak After Lobectomy », *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 90, n° 1, p. 204-209, juill. 2010, doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.02.054.
- [5] M. R. Mueller et B. A. Marzluf, « The anticipation and management of air leaks and residual spaces post lung resection », *J. Thorac. Dis.*, vol. 6, n° 3, p. 271-284, déc. 2013.
- [6] I. Okereke, S. C. Murthy, J. M. Alster, E. H. Blackstone, et T. W. Rice, « Characterization and Importance of Air Leak After Lobectomy », *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 79, n° 4, p. 1167-1173, avr. 2005, doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.08.069.
- [7] R. S. Baker, J. Foote, P. Kemmeter, R. Brady, T. Vroegop, et M. Serveld, « The science of stapling and leaks », *Obes. Surg.*, vol. 14, n° 10, p. 1290–1298, 2004.
- [8] L. Jiang, G. Jiang, Y. Zhu, W. Hao, et L. Zhang, « Risk Factors Predisposing to Prolonged Air Leak After Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for Spontaneous Pneumothorax », *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 97, n° 3, p. 1008-1013, mars 2014, doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.10.031.
- [9] B. Suki et D. Stamenović, « Lung Parenchymal Mechanics », in *Comprehensive Physiology*, R. Terjung, Éd. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2011.
- [10] A. R. Casha *et al.*, « Pathophysiological mechanism of post-lobectomy air leaks », *J. Thorac. Dis.*, vol. 10, n° 6, p. 3689-3700, mai 2018.
- [11] C. Pompili et G. Miserocchi, « Air leak after lung resection: pathophysiology and patients' implications », *J. Thorac. Dis.*, vol. 8, p. 9, 2016.

- [12] S. Marvel et E. Monnet, « Ex Vivo Evaluation of Canine Lung Biopsy Techniques », *Vet. Surg.*, vol. 42, n° 4, p. 473-477, mai 2013, doi: 10.1111/j.1532-950X.2013.01108.x.
- [13] G. Paone, G. De Rose, G. C. Giudice, et S. Cappelli, « Physiology of pleural space after pulmonary resection », *J. Xiangya Med.*, vol. 3, p. 10-10, mars 2018, doi: 10.21037/jxym.2018.03.01.
- [14] A. M. Agur et A. F. Dalley, « Grant's Atlas of Anatomy, 12th Edition », p. 1627.
- [15] D. Shier, J. Butler, et R. Lewis, *Hole's human anatomy & physiology*, 13th ed. New York: McGraw-Hill, 2013.
- [16] G. N. Maksym et J. H. T. Bates, « A distributed nonlinear model of lung tissue elasticity », *J. Appl. Physiol.*, vol. 82, n° 1, p. 32-41, janv. 1997, doi: 10.1152/jappl.1997.82.1.32.
- [17] B. Suki, S. Ito, D. Stamenović, K. R. Lutchen, et E. P. Ingenito, « Biomechanics of the lung parenchyma: critical roles of collagen and mechanical forces », *J. Appl. Physiol.*, vol. 98, n° 5, p. 1892-1899, mai 2005, doi: 10.1152/japplphysiol.01087.2004.
- [18] « 94c84b3c36389ce8554d5eafee7eabad.pdf ».
- [19] K. S. Burrowes, A. Iravani, et W. Kang, « Integrated lung tissue mechanics one piece at a time: Computational modeling across the scales of biology », *Clin. Biomech.*, vol. 66, p. 20-31, juin 2019, doi: 10.1016/j.clinbiomech.2018.01.002.
- [20] J. C. Smith et D. Stamenovic, « Surface forces in lungs. I. Alveolar surface tension-lung volume relationships », *J. Appl. Physiol.*, vol. 60, n° 4, p. 1341-1350, avr. 1986, doi: 10.1152/jappl.1986.60.4.1341.
- [21] W. Mitzner, « Mechanics of the Lung in the 20th Century », in *Comprehensive Physiology*, R. Terjung, Éd. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2011.
- [22] J. Mead, « Mechanical Properties of Lungs », *Physiol. Rev.*, vol. 41, n° 2, p. 281-330, avr. 1961, doi: 10.1152/physrev.1961.41.2.281.
- [23] J. B. West et A. M. Luks, *West's respiratory physiology: the essentials*, Tenth edition. Philadelphia Baltimore New York: Wolters Kluwer, 2016.
- [24] A. Kornecki et D. S. Wheeler, « Mechanical Ventilation », in *Pediatric Critical Care Medicine: Volume 2: Respiratory, Cardiovascular and Central Nervous Systems*, D. S. Wheeler,

- H. R. Wong, et T. P. Shanley, Éd. London: Springer London, 2014, p. 127-161.
- [25] A. Gefen, D. Elad, et R. J. Shiner, « Analysis of stress distribution in the alveolar septa of normal and simulated emphysematic lungs », *J. Biomech.*, vol. 32, n° 9, p. 891-897, sept. 1999, doi: 10.1016/S0021-9290(99)00092-5.
- [26] R. S. Harris, « Pressure-Volume Curves of the Respiratory System », *Respir. CARE*, vol. 50, n° 1, p. 22, 2005.
- [27] S. M. K. Rausch, « Material model of lung parenchyma based on living precision-cut lung slice testing », *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, vol. 4, n° 4, p. 583-592, mai 2011, doi: 10.1016/j.jmbbm.2011.01.006.
- [28] R. Al Jamal, P. J. Roughley, et M. S. Ludwig, « Effect of glycosaminoglycan degradation on lung tissue viscoelasticity », *Am. J. Physiol.-Lung Cell. Mol. Physiol.*, vol. 280, n° 2, p. L306-L315, févr. 2001, doi: 10.1152/ajplung.2001.280.2.L306.
- [29] H. Yuan, S. Kononov, F. S. A. Cavalcante, K. R. Lutchen, E. P. Ingenito, et B. Suki, « Effects of collagenase and elastase on the mechanical properties of lung tissue strips », *J. Appl. Physiol.*, vol. 89, p. 3-14, juill. 2000, doi: 10.1152/jappl.2000.89.1.3.
- [30] H. Fukaya, C. J. Martin, A. C. Young, et S. Katsura, « Mechanical properties of alveolar walls », *J. Appl. Physiol.*, vol. 25, n° 6, p. 689-695, déc. 1968, doi: 10.1152/jappl.1968.25.6.689.
- [31] S. M. Mijailovich, D. Stamenovic, R. Brown, D. E. Leith, et J. J. Fredberg, « Dynamic moduli of rabbit lung tissue and pigeon ligamentum propatagiale undergoing uniaxial cyclic loading », *J. Appl. Physiol.*, vol. 76, p. 773-782, févr. 1994, doi: 10.1152/jappl.1994.76.2.773.
- [32] T. Sugihara, C. J. Martin, et J. Hildebrandt, « Length-tension properties of alveolar wall in man », *J. Appl. Physiol.*, vol. 30, n° 6, p. 874-878, juin 1971, doi: 10.1152/jappl.1971.30.6.874.
- [33] M. Sata, K. Takahashi, S. Sato, et H. Tomoike, « Structural and functional characteristics of peripheral pulmonary parenchyma in golden hamsters », *J. Appl. Physiol.*, vol. 78, n° 1, p. 239-246, janv. 1995, doi: 10.1152/jappl.1995.78.1.239.
- [34] D. L. Vawter, Y. C. Fung, et J. B. West, « Elasticity of excised dog lung parenchyma », *J. Appl. Physiol.*, vol. 45, n° 2, p. 261-269, août 1978, doi: 10.1152/jappl.1978.45.2.261.
- [35] F. G. Hoppin, G. C. Lee, et S. V. Dawson, « Properties of lung parenchyma in distortion »,

*J. Appl. Physiol.*, vol. 39, n° 5, p. 742-751, nov. 1975, doi: 10.1152/jappl.1975.39.5.742.

[36] J. Gao, W. Huang, et R. T. Yen, « Mechanical properties of human lung parenchyma », *Biomed. Sci. Instrum.*, vol. 42, p. 172-180, 2006.

[37] M. T. Dương, N. H. Nguyẽn, T. N. Trần, R. H. Tolba, et M. Staat, « Influence of refrigerated storage on tensile mechanical properties of porcine liver and spleen », *Int. Biomech.*, vol. 2, n° 1, p. 79-88, janv. 2015, doi: 10.1080/23335432.2015.1049295.

[38] S. J. Lai-Fook, « Lung parenchyma described as a prestressed compressible material », *J. Biomech.*, vol. 10, n° 5-6, p. 357-365, janv. 1977, doi: 10.1016/0021-9290(77)90008-2.

[39] K. Tomoda, H. Kimura, et S. Osaki, « Distribution of Collagen Fiber Orientation in the Human Lung: Collagen Fiber Orientation in Human Lung », *Anat. Rec.*, vol. 296, n° 5, p. 846-850, mai 2013, doi: 10.1002/ar.22649.

[40] M. Palanca, G. Tozzi, et L. Cristofolini, « The use of digital image correlation in the biomechanical area: a review », *Int. Biomech.*, vol. 3, n° 1, p. 1-21, janv. 2016, doi: 10.1080/23335432.2015.1117395.

[41] A. Soltani *et al.*, « An Optical Method for the In-Vivo Characterization of the Biomechanical Response of the Right Ventricle », *Sci. Rep.*, vol. 8, n° 1, déc. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-25223-z.

[42] M. Palanca *et al.*, « The strain distribution in the lumbar anterior longitudinal ligament is affected by the loading condition and bony features: An in vitro full-field analysis », *PLOS ONE*, vol. 15, n° 1, p. e0227210, janv. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0227210.

[43] M. L. Ruspi *et al.*, « Digital Image Correlation (DIC) Assessment of the Non-Linear Response of the Anterior Longitudinal Ligament of the Spine during Flexion and Extension », *Materials*, vol. 13, n° 2, p. 384, janv. 2020, doi: 10.3390/ma13020384.

[44] G. C. Lee et A. Frankus, « Elasticity Properties of Lung Parenchyma Derived from Experimental Distortion Data », *Biophys. J.*, vol. 15, p. 481-493, mai 1975, doi: 10.1016/s0006-3495(75)85832-2.

[45] S. J. Lai-Fook, « Elasticity analysis of lung deformation problems », *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 9, n° 5-6, p. 451-462, sept. 1981, doi: 10.1007/BF02364763.

- [46] A. Bel-Brunon, S. Kehl, C. Martin, S. Uhlig, et W. A. Wall, « Numerical identification method for the non-linear viscoelastic compressible behavior of soft tissue using uniaxial tensile tests and image registration – Application to rat lung parenchyma », *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, vol. 29, p. 360-374, janv. 2014, doi: 10.1016/j.jmbbm.2013.09.018.
- [47] « Cancer today ». [En ligne]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>. [Consulté le: 18-août-2019].
- [48] « Lung cancer », *World Cancer Research Fund*, 24-avr-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/lung-cancer>. [Consulté le: 18-août-2019].
- [49] A. D. L. Sihoe, « The Evolution of VATS Lobectomy », *Top. Thorac. Surg.*, févr. 2012, doi: 10.5772/25429.
- [50] R. M. Flores *et al.*, « Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer », *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 138, n° 1, p. 11-18, juill. 2009, doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.03.030.
- [51] G. Rocco, E. Internullo, S. D. Cassivi, D. V. Raemdonck, et M. K. Ferguson, « The Variability of Practice in Minimally Invasive Thoracic Surgery for Pulmonary Resections », *Thorac. Surg. Clin.*, vol. 18, n° 3, p. 235-247, août 2008, doi: 10.1016/j.thorsurg.2008.06.002.
- [52] Cancer Research UK, *Diagram showing video assisted thoracoscopy (VATS) CRUK 378*. 2014.
- [53] « Lung Resection », *Baylor College of Medicine*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.bcm.edu/healthcare/care-centers/general-thoracic-surgery-clinic/procedures/lung-resection>. [Consulté le: 18-août-2019].
- [54] G. C. Roviaro, F. Varoli, C. Vergani, et M. Maciocco, « State of the art in thoracoscopic surgery: A personal experience of 2000 videothoracoscopic procedures and an overview of the literature », *Surg. Endosc.*, vol. 16, n° 6, p. 881-892, juin 2002, doi: 10.1007/s00464-001-8153-3.
- [55] R. Harris, B. Croce, et T. D. Yan, « Minimally Invasive Pulmonary Resection », *Ann. Cardiothorac. Surg.*, vol. 1, n° 1, p. 113, mars 2012, doi: 10.3978/488.
- [56] « Pneumothorax », *Baylor College of Medicine*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.bcm.edu/healthcare/care-centers/general-thoracic-surgery->

clinic/procedures/pneumothorax. [Consulté le: 18-août-2019].

[57] T. Ema, « The experience of using Endo GIA™ Radial Reload with Tri-Staple™ Technology for various lung surgery », p. 3.

[58] « ECHELON FLEX™ GST - Linear stapler / laparoscopic surgery / cutting / articulated by Ethicon | MedicalExpo ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.medicalexpo.com/prod/ethicon/product-74984-729602.html>. [Consulté le: 18-août-2019].

[59] V. Lipscomb, « Surgical staplers: toy or tool? », *In Pract.*, vol. 34, n° 8, p. 472-479, sept. 2012, doi: 10.1136/inp.e5746.

[60] « Shinemed | ShineMed Reloadable Open Cutting Stapler ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.endoshinemed.com/products/shinemed-reloadable-open-cutting-stapler/>. [Consulté le: 18-août-2019].

[61] E. Chekan et R. Whelan, « Surgical stapling device-tissue interactions: what surgeons need to know to improve patient outcomes », *Med. Devices Evid. Res.*, p. 305, sept. 2014, doi: 10.2147/MDER.S67338.

[62] A. Brunelli, M. Monteverde, A. Borri, M. Salati, R. D. Marasco, et A. Fianchini, « Predictors of prolonged air leak after pulmonary lobectomy », *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 77, n° 4, p. 1205-1210, avr. 2004, doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.10.082.

[63] C. Klassen *et al.*, « Ex VivoModeling of Perioperative Air Leaks in Porcine Lungs », *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 65, n° 12, p. 2827-2836, déc. 2018, doi: 10.1109/TBME.2018.2819625.

[64] C. E. Eckert *et al.*, « Preclinical quantification of air leaks in a physiologic lung model: effects of ventilation modality and staple design », *Med. Devices Evid. Res.*, vol. Volume 11, p. 433-442, déc. 2018, doi: 10.2147/MDER.S184851.

[65] N. Berend, A. J. Woolcock, et G. E. Marlin, « Effects of lobectomy on lung function. », *Thorax*, vol. 35, n° 2, p. 145-150, févr. 1980, doi: 10.1136/thx.35.2.145.

[66] C. Salito *et al.*, « Experimental model to evaluate the effect of hydrothorax and lobar resection on lung compliance », *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.*, vol. 45, n° 3, p. 489-495; discussion 495, mars 2014, doi: 10.1093/ejcts/ezt480.

- [67] G. Miserocchi, E. Beretta, et I. Rivolta, « Respiratory Mechanics and Fluid Dynamics After Lung Resection Surgery », *Thorac. Surg. Clin.*, vol. 20, n° 3, p. 345-357, août 2010, doi: 10.1016/j.thorsurg.2010.03.001.
- [68] B. Kılıç *et al.*, « A prospective randomized trial comparing homologous and autologous fibrin sealants for the control of alveolar air leak », *J. Thorac. Dis.*, vol. 9, p. 2915-2922, sept. 2017, doi: 10.21037/jtd.2017.08.02.
- [69] M. Alifano *et al.*, « Medical and Economic Evaluation of FOREseal Bioabsorbable Reinforcement Sleeves Compared With Current Standard of Care for Reducing Air Leakage Duration After Lung Resection for Malignancy: A Randomized Trial », *Ann. Surg.*, vol. 265, n° 1, p. 45-53, janv. 2017, doi: 10.1097/SLA.0000000000001687.
- [70] K. Baringer et S. Talbert, « Chest drainage systems and management of air leaks after a pulmonary resection », *J. Thorac. Dis.*, vol. 9, p. 5399-5403, déc. 2017, doi: 10.21037/jtd.2017.11.15.
- [71] D. G. French *et al.*, « Optimizing postoperative care protocols in thoracic surgery: best evidence and new technology », *J. Thorac. Dis.*, vol. 8, n° Suppl 1, p. S3, 2016.
- [72] J. Belda-Sanchís, M. Serra-Mitjans, M. I. Sentis, et R. Rami, « Surgical sealant for preventing air leaks after pulmonary resections in patients with lung cancer », *Cochrane Database Syst. Rev.*, n° 1, 2010, doi: 10.1002/14651858.CD003051.pub3.
- [73] J. I. Miller, R. J. Landreneau, C. E. Wright, T. S. Santucci, et B. H. Sammons, « A comparative study of buttressed versus nonbuttressed staple line in pulmonary resections », *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 71, n° 1, p. 319-323, janv. 2001, doi: 10.1016/S0003-4975(00)02203-7.
- [74] S. J. Mentzer, A. Tsuda, et S. H. Loring, « Pleural mechanics and the pathophysiology of air leaks », *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 155, n° 5, p. 2182-2189, mai 2018, doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.12.062.
- [75] R. J. Cerfolio, A. S. Bryant, S. Singh, C. S. Bass, et A. A. Bartolucci, « The Management of Chest Tubes in Patients With a Pneumothorax and an Air Leak After Pulmonary Resection », *Chest*, vol. 128, p. 816-820, août 2005, doi: 10.1378/chest.128.2.816.
- [76] R. J. Cerfolio et A. S. Bryant, « The Benefits of Continuous and Digital Air Leak Assessment After Elective Pulmonary Resection: A Prospective Study », *Ann. Thorac. Surg.*, vol.

86, n° 2, p. 396-401, août 2008, doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.04.016.

[77] P. J. Withers, « Fracture mechanics by three-dimensional crack-tip synchrotron X-ray microscopy », *Philos. Trans. R. Soc. Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 373, n° 2036, p. 20130157, mars 2015, doi: 10.1098/rsta.2013.0157.

[78] A. Yoo, S. Ghosh, W. A. Danker III, E. Kassis, et I. Kalsekar, « Burden of air leak complications in thoracic surgery estimated using a national hospital billing database », *Clin. Outcomes Res.*, vol. Volume 9, p. 373-383, juin 2017, doi: 10.2147/CEOR.S133830.

[79] M. Eschbach *et al.*, « Micro-CT imaging as a method for comparing perfusion in graduated-height and single-height surgical staple lines », *Med. Devices Evid. Res.*, vol. Volume 11, p. 267-273, août 2018, doi: 10.2147/MDER.S171357.

[80] R. E. Merritt, S. Singhal, et J. B. Shrager, « Evidence-Based Suggestions for Management of Air Leaks », *Thorac. Surg. Clin.*, vol. 20, n° 3, p. 435-448, août 2010, doi: 10.1016/j.thorsurg.2010.03.005.

[81] J. Okami *et al.*, « Randomized Study Comparing Equal Height Staples With Graduated Height Staples in Bronchial Closure », *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 104, n° 3, p. 1012-1019, sept. 2017, doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.02.070.

[82] M. Yano *et al.*, « Complications of Bronchial Stapling in Thoracic Surgery », *World J. Surg.*, vol. 38, n° 2, p. 341-346, févr. 2014, doi: 10.1007/s00268-013-2292-2.

[83] S. Gilbert *et al.*, « Randomized trial of digital versus analog pleural drainage in patients with or without a pulmonary air leak after lung resection », *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 150, n° 5, p. 1243-1251, nov. 2015, doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.051.

[84] R. J. Cerfolio, C. S. Bass, A. Harrison Pask, et C. R. Katholi, « Predictors and treatment of persistent air leaks », *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 73, n° 6, p. 1727-1731, juin 2002, doi: 10.1016/S0003-4975(02)03531-2.

[85] A. Abolhoda, D. Liu, A. Brooks, et M. Burt, « Prolonged Air Leak Following Radical Upper Lobectomy », *Chest*, vol. 113, n° 6, p. 1507-1510, juin 1998, doi: 10.1378/chest.113.6.1507.

[86] J. Hunter, « Chest drain removal », *Nurs. Stand.*, vol. 22, n° 45, p. 35-38, juill. 2008, doi: 10.7748/ns2008.07.22.45.35.c6590.

- [87] N. R. Maiden et R. W. Byard, « Unpredictable tensile strength biomechanics may limit thawed cadaver use for simulant research », *Aust. J. Forensic Sci.*, vol. 48, n° 1, p. 54-58, janv. 2016, doi: 10.1080/00450618.2015.1025842.
- [88] Bénédicte Bonnet, Ilyass Tabiai, George Rakovich, Frédéric P. Gosselin, et Isabelle Villemure, « Additional data for “Air leaks: stapling affects lungs biomechanics” ». Zenodo, 27-févr-2020, doi: 10.5281/zenodo.3690200.
- [89] Ilyass Tabiai, Bénédicte Bonnet, et Houda Kaddioui, *ilyasst/pydictoolkit: Air leaks: stapling affects lungs biomechanics - Bonnet2020*. Zenodo, 2020.
- [90] G. A. Iotti et A. Braschi, « MEASUREMENTS OF RESPIRATORY MECHANICS DURING MECHANICAL VENTILATION », p. 156.
- [91] I. A. Greaves, J. Hildebrandt, et F. G. Hoppin, « Micromechanics of the Lung », in *Comprehensive Physiology*, American Cancer Society, 2011, p. 217-231.
- [92] R. J. Cerfolio, C. Bass, et C. R. Katholi, « Prospective randomized trial compares suction versus water seal for air leaks », *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 71, n° 5, p. 1613-1617, mai 2001, doi: 10.1016/S0003-4975(01)02474-2.
- [93] A. Brunelli et A. Fianchini, « Prolonged Air Leak Following Upper Lobectomy », *Chest*, vol. 116, n° 3, p. 848, sept. 1999, doi: 10.1378/chest.116.3.848.
- [94] J. D. O'Neill *et al.*, « Decellularization of Human and Porcine Lung Tissues for Pulmonary Tissue Engineering », *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 96, n° 3, p. 1046-1056, sept. 2013, doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.022.
- [95] M. Nonaka *et al.*, « Analysis of the anatomic changes in the thoracic cage after a lung resection using magnetic resonance imaging », *Surg. Today*, vol. 30, n° 10, p. 879-885, oct. 2000, doi: 10.1007/s005950070038.
- [96] R. Reihnsner et E. J. Menzel, « Two-dimensional stress-relaxation behavior of human skin as influenced by non-enzymatic glycation and the inhibitory agent aminoguanidine », *J. Biomech.*, vol. 31, n° 11, p. 985-993, nov. 1998, doi: 10.1016/S0021-9290(98)00088-8.