



**HAL**  
open science

## Imagerie spirale du tenseur de diffusion à 7T: application au cerveau de rat traumatisé.

Yohan van de Looij

► **To cite this version:**

Yohan van de Looij. Imagerie spirale du tenseur de diffusion à 7T: application au cerveau de rat traumatisé.. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2006. Français. NNT : . tel-00296800

**HAL Id: tel-00296800**

**<https://theses.hal.science/tel-00296800>**

Submitted on 15 Jul 2008

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

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

# Thèse

présentée par

**Yohan van de Looij**

pour obtenir le titre de

**Docteur de l'Université Joseph Fourier – Grenoble I**

(Arrêtés ministériels du 5 juillet 1984 et du 30 mars 1992)

Spécialité : **Imagerie Biomédicale**

---

## **Imagerie spirale du tenseur de diffusion à 7-T : application au cerveau de rat traumatisé**

---

Soutenue le 20 décembre 2006

Composition du jury :

Rapporteurs : A. Constantinesco, Professeur

P. Meric, Directeur de recherche

Examineurs : F. Estève, Professeur

J-M. Franconi, Professeur

H. Lahrech (co-directrice de thèse), Chargée de recherche

C. Segebarth (co-directeur de thèse), Directeur de recherche

Thèse préparée au sein du laboratoire mixte INSERM/UJF U594  
Neuroimagerie Fonctionnelle et Métabolique - CHU, Pavillon B - Grenoble



## Table des matières

<b><u>Introduction générale</u></b> .....	<b>1</b>
<b><u>Chapitre 1. Théorie de l'imagerie RMN</u></b> .....	<b>5</b>
<b>1. Le signal RMN</b> .....	<b>5</b>
1.1. Le <i>spin</i> .....	5
1.2. La polarisation .....	6
1.3. Le champ radiofréquence (RF) .....	7
1.4. Les temps de relaxation .....	8
<b>2. Codage spatial du signal RMN</b> .....	<b>9</b>
2.1. Le gradient de champ magnétique .....	9
2.2. L'espace- <i>k</i> .....	10
2.3. L'imagerie rapide .....	12
<b>3. L'imagerie spirale</b> .....	<b>14</b>
3.1. Généralités .....	14
3.2. Avantages du balayage spiral de l'espace- <i>k</i> .....	15
3.2.1. Insensibilité aux artefacts de mouvement et de flux .....	15
3.2.2. Temps d'écho .....	16
3.2.3. Efficacité de la trajectoire .....	17
3.3. Limites du balayage spiral de l'espace- <i>k</i> .....	17
3.3.1. Complexité de reconstruction des images spirales .....	17
3.3.2. Déviation entre trajectoire théorique et réelle .....	17
3.3.3. Sensibilité aux effets <i>off resonance</i> .....	18
3.4. Balayage spiral à densité variable .....	19
3.5. Calibration de trajectoire .....	26
3.6. Reconstruction des images .....	28
<b><u>Chapitre 2. Imagerie de diffusion</u></b> .....	<b>31</b>
<b>1. La diffusion</b> .....	<b>31</b>
1.1. Le phénomène de diffusion .....	31
1.2. La séquence Stejskal-Tanner .....	37
1.3. Imagerie de diffusion .....	40
<b>2. Imagerie du tenseur de diffusion</b> .....	<b>41</b>
2.1. Anisotropie de la diffusion .....	42
2.2. Mathématiques du tenseur de diffusion .....	45
2.3. Acquisition du tenseur .....	46
2.4. Échantillonnage de la sphère de diffusion .....	48
2.5. Le paramètre <i>b</i> et le temps de diffusion .....	53

2.6.	Visualisation et indices déduits du tenseur de diffusion. . . . .	56
2.6.1.	Représentation graphique du tenseur. . . . .	56
2.6.2.	Images pondérées diffusion. . . . .	57
2.6.3.	Images du tenseur de diffusion. . . . .	58
2.6.4.	Indices et cartes d'anisotropies. . . . .	58
2.6.5.	Cartes couleur. . . . .	62
2.6.6.	Vecteurs propres principaux. . . . .	63
2.6.7.	Imagerie <i>fiber tracking</i> . . . . .	64
<b>3.</b>	<b>DTI : Etat de l'art des applications. . . . .</b>	<b>69</b>
	<b>Chapitre 3. Implémentation expérimentale. . . . .</b>	<b>77</b>
<b>1.</b>	<b>Caractéristiques de la plateforme expérimentale. . . . .</b>	<b>77</b>
<b>2.</b>	<b>Implémentation des séquences d'imagerie de diffusion. . . . .</b>	<b>78</b>
2.1.	Les courants de Foucault. . . . .	78
2.2.	Caractérisation des courants de Foucault sur notre système. . . . .	81
2.3.	Séquence <i>Twice Refocused Spin Echo</i> (TRSE). . . . .	85
2.4.	Calcul du facteur de gradient $b$ de la séquence TRSE. . . . .	88
2.4.1.	Calcul à partir du $b$ de la séquence Stejskal-Tanner. . . . .	89
2.4.2.	Calcul de $b$ dans le cas général. . . . .	91
2.4.3.	Contribution des gradients d'imagerie à l'atténuation du signal. . . . .	94
2.4.4.	Précision de la mesure : ajout des temps de montée. . . . .	96
<b>3.</b>	<b>Imagerie spirale du tenseur de diffusion : implémentation</b>	
	<b>en fonction des caractéristiques du système. . . . .</b>	<b>97</b>
3.1.	Avantages du balayage spiral en diffusion. . . . .	97
3.2.	Échantillonnage de la sphère de diffusion. . . . .	97
3.2.1.	Schéma d'échantillonnage à 6 directions. . . . .	98
3.2.2.	Schéma d'échantillonnage à 21 directions. . . . .	99
3.3.	Calcul de la matrice- $[b]$ par expérience. . . . .	101
3.4.	Calcul de la matrice- $[B]$ généralisée. . . . .	103
3.5.	Contraintes expérimentales. . . . .	106
3.5.1.	Haut champ magnétique statique. . . . .	107
3.5.2.	Bobines radiofréquences. . . . .	108
3.6.	Contraintes <i>in-vivo</i> . . . . .	108
3.6.1.	Temps d'écho. . . . .	108
3.6.2.	Système de gradient. . . . .	110
3.6.3.	Artefacts <i>off-resonance</i> . . . . .	112
3.6.4.	Temps d'acquisition. . . . .	114

3.7.	Expérimentations préliminaires : constantes de calibration. . . . .	114
3.8.	Minimisation des courants de Foucault dans les expériences du tenseur de diffusion. . . . .	117
3.9.	Cyclage de phases. . . . .	120
<b>4.</b>	<b>Validations expérimentales. . . . .</b>	<b>125</b>
4.1.	Validations sur fantôme d'eau. . . . .	125
4.1.1.	Paramètres d'imagerie. . . . .	126
4.1.2.	Résultats. . . . .	127
4.1.3.	Discussion. . . . .	127
4.2.	Validations sur Kiwi. . . . .	129
4.2.1.	Paramètres d'imagerie. . . . .	129
4.2.2.	Résultats. . . . .	130
4.2.3.	Discussion . . . . .	133
4.3.	Validations sur Céleri. . . . .	133
4.3.1.	Paramètres d'imagerie. . . . .	133
4.3.2.	Résultats. . . . .	134
4.3.3.	Discussion. . . . .	134
4.4.	Imagerie spirale du tenseur de diffusion sur cerveau de rat sain. . . . .	135
4.4.1.	Calibration de trajectoire. . . . .	135
4.4.2.	Paramètres d'imagerie. . . . .	137
4.4.3.	Traitement des images. . . . .	137
4.4.4.	Images du <i>fiber tracking</i> . . . . .	138
4.4.5.	Résultats et discussion. . . . .	138
	<b>Chapitre 4. Applications <i>in-vivo</i>. . . . .</b>	<b>149</b>
<b>1.</b>	<b>Caractérisation de l'œdème cérébral post-radiothérapie microfaisceaux chez la souris saine. . . . .</b>	<b>149</b>
1.1.	Introduction et position du problème. . . . .	149
1.2.	Matériel et méthode. . . . .	150
1.2.1.	Irradiation. . . . .	150
1.2.2.	Imagerie du tenseur de diffusion. . . . .	150
1.2.3.	Microgravimétrie spécifique. . . . .	152
1.2.4.	Représentation des résultats et statistiques. . . . .	152
1.3.	Résultats. . . . .	153
1.3.1.	Diffusion. . . . .	153
1.3.2.	Contenu en eau cérébrale. . . . .	155
1.4.	Discussion et conclusion. . . . .	155

<b>2.</b>	<b>Caractérisation de l'œdème cérébral post traumatique sur un modèle de rat traumatisé.</b>	<b>157</b>
2.1.	Introduction et position du problème.	157
2.2.	Traumatisme crânien.	160
2.2.1.	Modèle de traumatisme crânien.	160
2.2.2.	Préparation des animaux.	161
2.3.	Matériel et méthode.	162
2.3.1.	Protocole expérimental.	163
2.3.2.	Analyse statistique.	164
2.4.	Résultats.	164
2.4.1.	Résultats des paramètres physiologiques.	165
2.4.2.	Résultats en microgravimétrie spécifique.	165
2.4.3.	Résultats en imagerie du tenseur de diffusion.	166
2.4.3.a.	<i>Diffusivité.</i>	166
2.4.3.b.	<i>Anisotropie et ellipsoïdes.</i>	167
2.4.3.c.	<i>Cartes couleur et tracé des vecteurs propres principaux.</i>	169
2.4.3.d.	<i>Images du fiber tracking.</i>	170
2.5.	Discussion et conclusion.	171
<b>3.</b>	<b>Imagerie de diffusion pour l'étude de l'Érythropoïétine comme agent neuroprotecteur post-traumatique chez le rat.</b>	<b>175</b>
3.1.	Introduction et position du problème.	175
3.2.	Modèle de traumatisme crânien et groupes de rats.	175
3.3.	Matériel et méthode.	176
3.4.	Résultats.	177
3.5.	Discussion et conclusion.	178
	<b><u>Conclusion générale.</u></b>	<b>181</b>
	<b>Références.</b>	<b>185</b>
	<b>Liste des symboles et abréviations</b>	<b>197</b>
	<b>Liste des travaux relatifs à cette thèse.</b>	<b>201</b>
	<b>Annexe 1.</b>	<b>205</b>
	<b>Annexe 2.</b>	<b>209</b>
	<b>Annexe 3.</b>	<b>214</b>
	<b>Annexe 4.</b>	<b>216</b>

## Introduction générale

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) nucléaire est une technique d'imagerie médicale qui permet d'obtenir des informations sur les tissus sains et pathologiques. La première image par résonance magnétique nucléaire a été produite par Paul Lauterbur en 1973. Cette technique non invasive a rapidement évolué pour devenir aujourd'hui un puissant outil, incontournable en neuroimagerie. Ses capacités d'exploration sont très étendues avec notamment l'IRM de perfusion, l'IRM fonctionnelle ou encore l'IRM de diffusion qui fait l'objet de ce manuscrit.

La diffusion moléculaire est un processus dynamique associé aux mouvements de translation aléatoire des molécules. En raison de l'agitation thermique, les molécules s'entrechoquent et diffusent de manière plus ou moins aléatoire selon le milieu dans lequel elles se trouvent. Ce phénomène physique, découvert en primeur par Robert Brown en 1827<sup>1</sup>, est appelé mouvement Brownien et a fait l'objet de la thèse de doctorat d'Albert Einstein en 1905<sup>2</sup>.

En 1965, Stejskal et Tanner<sup>3</sup> ont développé une technique RMN permettant de mesurer le coefficient de diffusion basée sur l'application de gradients de champ magnétique pulsés. Notons que la sensibilité du signal RMN à la diffusion moléculaire a d'abord été analysée par Hahn en 1949<sup>4</sup> qui a constaté l'atténuation de l'écho de spin en présence d'inhomogénéités de champ magnétique statique. Avec l'arrivée de l'imagerie par résonance magnétique, l'imagerie de diffusion s'est rapidement développée et a conduit à de nombreux travaux de recherche qui ont permis d'accéder à des informations microscopiques sur les mécanismes physiologiques et physiopathologiques dans les tissus vivants. Une des applications récentes de cette technique est la reconstruction des fibres de la matière blanche du cerveau (« *fiber tracking* ») qui permet, d'une façon non invasive, d'imager la connectivité cérébrale. L'ensemble de ces caractéristiques font que l'imagerie du tenseur de diffusion a un grand potentiel pour l'étude d'un bon nombre de pathologies neurologiques dont, notamment, l'ischémie cérébrale, les maladies de la matière blanche, les tumeurs cérébrales ou encore le traumatisme crânien. De plus, cette méthode est également utilisée pour l'étude du développement du tissu sain avec la maturation cérébrale et la dégénérescence lors du vieillissement.



Les techniques d'imagerie du tenseur de diffusion sont basées sur des séquences utilisant des gradients de champ magnétique pulsés à l'origine de l'atténuation du signal. L'utilisation de ces séquences est souvent sujette à un compromis entre le rapport signal sur bruit, la résolution spatiale et le temps total d'acquisition.

Le signal mesuré est souvent faible, à cause de la sensibilité de la séquence à la diffusion moléculaire et à la décroissance en  $T_2$  qui interviennent durant le temps d'application des gradients de champ magnétique.

Une possibilité pour accroître le rapport signal sur bruit est de travailler à haut champ magnétique statique mais ceci a le désavantage d'augmenter les artefacts de susceptibilité magnétique.

La réduction de ces artefacts nécessite l'utilisation de temps d'échos et de temps d'acquisition du signal RMN aussi courts que possible, et requiert donc un système de gradients de champ magnétique très performant, caractérisé d'une part par de fortes intensités de gradients de champ magnétique et d'autre part par des commutations très rapides.

Ces variations rapides de champ magnétique peuvent être à l'origine de courants de Foucault qui se créent à la surface des conducteurs et affectent la valeur à la fois du champ magnétique statique  $B_0$  et des gradients appliqués. Malgré l'utilisation de systèmes de gradients activement blindés qui réduisent ces effets de courants induits, ces problèmes persistent souvent en imagerie de diffusion à cause des fortes intensités couplées à de longues durées d'application des gradients de champ magnétique utilisés.

En outre, pour l'acquisition complète du tenseur, les gradients de champ magnétique sont appliqués dans au moins six directions spatiales différentes, requérant un minimum de sept images avec l'image de référence. Il est donc important de pouvoir réduire au maximum le temps total d'acquisition en utilisant des techniques d'imagerie rapide. Les techniques d'imagerie rapide, qui balayent l'espace- $k$  après une seule excitation radiofréquence (type imagerie *echo planar* ou spirale), utilisent des temps de lecture du signal longs et sont donc plus sensibles aux effets *off-resonance* à cause de la décroissance du signal en  $T_2^*$ .

Enfin, les mesures d'anisotropie dans le cerveau de rat nécessitent des résolutions spatiales élevées à cause du faible ratio matière blanche/matière grise.

À partir de ces considérations on ressent aisément que des mesures en imagerie rapide du tenseur de diffusion à haut champ magnétique sur le cerveau de rat représentent un véritable challenge technique et méthodologique.

Ce manuscrit présente les travaux effectués au sein de l'unité mixte INSERM/UJF U594 de Grenoble sur le sujet : « Imagerie spirale du tenseur de diffusion à 7-T : application au cerveau de rat traumatisé ».

Ce projet de recherche s'inscrit dans la thématique biologique « œdème cérébral post-traumatique » qui a débuté peu avant mon arrivée dans le laboratoire. La finalité est d'explorer les apports potentiels de l'imagerie du tenseur de diffusion dans le cas de la pathologie traumatique au stade précoce.

Dans ce travail très expérimental, nous avons implémenté une séquence d'imagerie rapide du tenseur de diffusion sur un imageur 7-T. Une fois implémentée, calibrée et validée, la technique a permis d'effectuer l'imagerie *fiber tracking* sur cerveau de rat. Enfin une application a révélé des lésions au niveau des fibres du corps calleux chez le rat traumatisé.

Le premier chapitre présente quelques brefs rappels de RMN et d'IRM qui permettent d'introduire la technique d'imagerie spirale à densité variable utilisée dans ce travail.

Le second chapitre détaille le phénomène de la diffusion moléculaire et de l'imagerie du tenseur de diffusion. Dans ce chapitre se trouve également une synthèse des différentes interprétations des variations des paramètres déduits du tenseur de diffusion dans le cas de pathologies cérébrales ainsi que les questions qui demeurent.

Le troisième chapitre s'attache à décrire les implémentations expérimentales sur notre imageur 7-T, à savoir, l'implémentation de l'imagerie spirale du tenseur de diffusion et les validations de la séquence compensant les effets de courants de Foucault. Il expose les résultats obtenus sur différents fantômes puis sur cerveau de rat sain. On y trouve également les premiers résultats de reconstruction des fibres dans le cerveau du rat sain.

Le dernier chapitre est consacré aux applications *in-vivo* réalisées au cours de cette thèse, centrées autour de l'œdème cérébral : œdème cérébral post-radiothérapie microfaisceaux chez la souris ; œdème cérébral et lésions axonales diffuses post-traumatiques chez le rat et une dernière application relative à l'évaluation d'un agent neuroprotecteur.



# Chapitre 1. Théorie de l'imagerie RMN

## 1. Le signal RMN

Ce chapitre rappelle brièvement le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN) et décrit les bases physiques de l'IRM qui nous permettent d'introduire ensuite l'imagerie de diffusion par résonance magnétique nucléaire.

### 1.1. Le *spin*

Le signal de résonance magnétique nucléaire (RMN) a pour origine les noyaux des atomes. Les noyaux sont constitués d'un ensemble de protons et de neutrons autour desquels gravitent des électrons. Les protons et les neutrons sont animés d'un mouvement collectif complexe, comportant notamment une rotation individuelle et caractérisé par un moment cinétique ( $\vec{L}$ ) ou *spin* (tourner sur soi-même en anglais). Comme toutes les charges électriques en mouvement, ces *spins* génèrent un champ magnétique caractérisé par un moment magnétique  $\vec{\mu}$ . Seuls les atomes comportant un nombre impair de nucléons (protons et/ou neutrons) ont un moment magnétique total dit intrinsèque ou élémentaire. Au sein de l'ensemble des noyaux magnétiques ayant un rapport gyromagnétique non nul, le noyau de l'hydrogène (le proton ou,  $^1\text{H}$ ) présente un intérêt particulier dans le domaine des applications médicales : c'est par son intermédiaire que l'on peut détecter par RMN les signaux des molécules d'eau dans les tissus biologiques. Ces signaux sont d'une extrême importance puisque les molécules d'eau sont abondantes dans le tissu vivant, représentant 2/3 de son volume total.

Le noyau d'hydrogène qui possède un moment magnétique élevé donne lieu, dans un champ magnétique, au phénomène de résonance magnétique qui est à l'origine du signal RMN. Très schématiquement on représente le proton de l'eau comme un aimant microscopique qui tourne autour de son centre animé d'un moment cinétique  $\vec{L}$  et créant un moment magnétique colinéaire  $\vec{\mu}$  tel que :

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{L}$$

Équation 1-1

où  $\gamma$  est le rapport gyromagnétique du noyau,  $42.58 \times 2\pi$  MHz/T pour l'hydrogène.

En règle générale, la description fine des phénomènes physiques de la RMN exige le recours à la théorie de la physique quantique. Cependant, la grande majorité des phénomènes observés en RMN peuvent être expliqués sur la base d'une formulation classique de la RMN basée sur les équations de Bloch.

## 1.2. La polarisation

Cette étape est la première étape d'une expérience RMN. Considérons maintenant une population de *spins* contenus dans un élément de volume (ou voxel). En l'absence de champ magnétique, l'orientation des *spins* est aléatoire et la somme résultante des moments magnétiques de chaque *spin* est nulle. En présence d'un champ magnétique permanent  $\vec{B}_0$ , les *spins* sont polarisés et s'orientent parallèlement à la direction du champ  $\vec{B}_0$ . La somme résultante des moments magnétiques de chaque *spin* est une aimantation macroscopique  $\vec{M}_0$  orientée dans la direction de  $\vec{B}_0$  (axe noté Z par définition) qui, à l'équilibre thermodynamique, est donnée par :

$$\vec{M}_0 = \rho\chi\vec{B}_0 = \frac{\rho\mu^2}{4k_B T}\vec{B}_0$$

Équation 1-2

où  $\chi$  est la susceptibilité magnétique du milieu considéré,  $\rho$  est la densité de *spins*,  $k_B$  la constante de Boltzmann et  $T$  la température absolue.

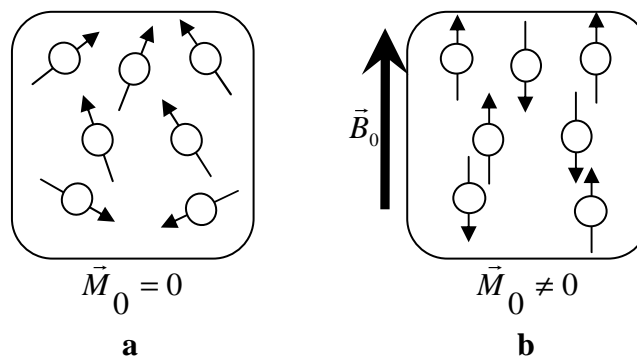


Figure 1-1 : Les *spins* (ici dans le cas des protons de l'eau où le *spin* =  $\frac{1}{2}$ ) (a) aléatoirement orientés dans l'espace (b) s'alignent en présence d'un champ magnétique  $B_0$ , créant ainsi une aimantation macroscopique  $M_0$ .

Dans cet équilibre thermodynamique, les *spins* sont répartis selon différents niveaux d'énergie (deux niveaux dans le cas d'un *spin* ½). En présence de  $\vec{B}_0$ , les *spins* individuels, et par conséquent l'aimantation totale, sont animés d'un mouvement de précession autour de l'axe Z à la fréquence  $f$  appelée fréquence de Larmor et donnée par la relation :

$$f = \frac{\gamma}{2\pi} B_0$$

Équation 1-3

L'intensité des signaux est directement liée à la différence de population entre ces deux niveaux d'énergie et est très faible, c'est pourquoi, pour enregistrer un signal RMN, on a recours au phénomène de la résonance.

### 1.3. Le champ radiofréquence (RF)

L'étape suivante d'une expérience de RMN est la perturbation de l'aimantation à l'équilibre obtenue sous l'effet de  $\vec{B}_0$  par un champ magnétique  $\vec{b}_1$  radiofréquence (RF). La polarisation de l'aimantation créée par le champ magnétique  $\vec{B}_0$  peut être déviée par l'application d'un champ magnétique RF, émis à la fréquence de Larmor et appliqué dans le repère transversal à  $\vec{B}_0$ . Pour comprendre l'effet de cette perturbation, introduisons la notion de référentiel tournant à la fréquence de précession des *spins* (fréquence de Larmor), qui est donc également la fréquence du champ RF  $\vec{b}_1$ . Si on se place dans ce référentiel tournant, l'aimantation bascule de la direction longitudinale vers le plan transversal sous l'influence du mouvement de précession des *spins* autour du champ RF  $\vec{b}_1$ . L'angle de basculement de l'aimantation,  $\psi$ , (Figure 1-2) est déterminé par la puissance de l'onde émise, c'est-à-dire la durée et l'amplitude du champ RF  $\vec{b}_1$ . L'onde étant émise pendant une durée très courte, de l'ordre de la milliseconde, on parle d'impulsion radiofréquence. On la caractérise par l'angle dont elle fait basculer l'aimantation.

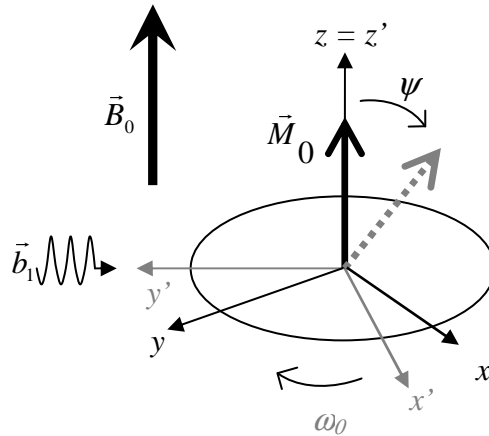


Figure 1-2 : Sous l'effet d'une impulsion radiofréquence  $\vec{b}_1$ , pour un observateur placé dans le référentiel tournant à la fréquence de Larmor ( $\omega_0$ ), l'aimantation est basculée dans le plan transverse d'un angle  $\psi$ .

#### 1.4. Les temps de relaxation

Lorsque la perturbation est terminée (c'.-à-d. le champ RF n'est plus appliqué), l'aimantation a une composante transversale. Lors du retour à l'équilibre, le signal de précession de l'aimantation transversale peut être capté par une antenne RF. Lors de ce retour à l'équilibre le comportement de l'aimantation est décrit par l'équation de Bloch qui décrit les variations au cours du temps de deux processus de relaxation. L'un qui tend à annuler la composante transversale ( $T_2$ ) et l'autre qui tend à retrouver l'aimantation  $\vec{M}_0$  de l'équilibre ( $T_1$ ).

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \vec{M} \wedge \gamma \vec{B}_0 - \frac{M_x \vec{i} + M_y \vec{j}}{T_2} + \frac{(M_0 - M_z) \vec{k}}{T_1}$$

Équation 1-4 :  $\vec{i}$ ,  $\vec{j}$ ,  $\vec{k}$ , sont les vecteurs unités dans les directions OX, OY, OZ respectivement,  $\vec{M} = M_x \vec{i} + M_y \vec{j} + M_z \vec{k}$  désigne l'aimantation et  $\vec{B}_0$  le champ magnétique permanent.  $M_0$  est la valeur de l'aimantation à l'état d'équilibre.  $T_1$  et  $T_2$  sont des constantes de temps, appelées respectivement temps de relaxation longitudinale et transversale, qui caractérisent le comportement transitoire du vecteur de l'aimantation.

Le temps  $T_1$  correspond à la relaxation longitudinale ou *spin*-réseau et caractérise la vitesse à laquelle l'aimantation  $M$  revient à l'équilibre  $M_0$ . Ceci traduit un échange énergétique entre les *spins* et leur environnement. Pour un angle de basculement  $\theta$  de  $90^\circ$ , l'aimantation longitudinale  $M_z$  croît au cours du temps de zéro vers  $M_0$  selon l'équation :

$$M_z = M_0 \left( 1 - e^{-\frac{t}{T_1}} \right)$$

Équation 1-5

Le temps  $T_2$  correspond à la relaxation transversale ou *spin-spin* et caractérise la vitesse à laquelle l'aimantation transversale  $M_{xy}$  revient à l'équilibre en s'annulant (à cause de la perte de cohérence de phase des *spins*). Ceci traduit l'interaction, interne au système, entre les *spins*, interaction sans échange d'énergie avec l'extérieur. Pour un angle de basculement  $\theta$  de  $90^\circ$ , l'aimantation transversale décroît de  $M_0$  à zéro (pour un temps infini) selon l'équation :

$$M_{xy} = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}}$$

Équation 1-6

Si l'on tient compte des inhomogénéités de champ magnétique notées  $\Delta B_0$  ou d'une hétérogénéité du milieu avec des différences de susceptibilité magnétique, les *spins*, qui par conséquent, possèdent des fréquences de précession différentes, se déphasent plus rapidement. La constante de temps qui tient compte de ce  $\Delta B_0$  se note  $T_2^*$ , caractérisée par  $T_2^* < T_2$ .

Les temps de relaxation sont des paramètres fondamentaux pour l'IRM *in-vivo*. Ils sont à la base du contraste de l'image.

Temps de relaxation	Eau pure	Matière grise	Matière blanche
$T_1$	2700 ms	1800 ms	1620 ms
$T_2$	2600 ms	40-50 ms	40-50 ms

Tableau 1-1 : Exemple de valeurs des  $T_1$  et  $T_2$  dans l'eau pure et le cerveau de rat à 7-T.

## 2. Codage spatial du signal RMN

### 2.1. Le gradient de champ magnétique

En IRM, le gradient de champ magnétique est constant dans l'espace, ce qui signifie que la différence d'intensité de champ magnétique entre deux points varie linéairement avec la distance séparant ces deux points dans la direction du gradient. Ainsi, en présence d'un gradient constant de champ magnétique, la fréquence de résonance de l'aimantation nucléaire croît linéairement avec la distance dans la direction du gradient. Il est gouverné par l'équation  $B(\vec{r}) = \vec{G}(t) \cdot \vec{r}$ .



S'il représente l'élément essentiel pour obtenir des images par résonance magnétique, il est également l'outil principal pour rendre le signal RMN sensible aux mouvements de diffusion moléculaire. Cette partie sera traitée amplement dans le chapitre 2.

## Imagerie 2DFT

Pour exciter une coupe d'épaisseur  $\Delta e$  dans la direction Z, une impulsion RF modulée en amplitude est appliquée en présence d'un gradient de champ magnétique  $G_z$ . L'impulsion RF modulée en amplitude en sinus cardinal a un profil rectangulaire dans le domaine fréquentiel dont le centre correspond à la fréquence d'excitation. Cette impulsion peut donc exciter tous les *spins* dont la fréquence est comprise dans la largeur de bande de son profil ( $\Delta\omega$ ). En présence d'un gradient de champ magnétique dans la direction Z, la fréquence des *spins* varie linéairement dans la direction Z, de sorte que, seuls les *spins* situés dans une tranche perpendiculaire à l'axe Z possèdent une telle fréquence et sont excités par l'impulsion RF : on obtient ainsi une excitation spatialement sélective, c'est la sélection de tranche ou sélection de coupe.

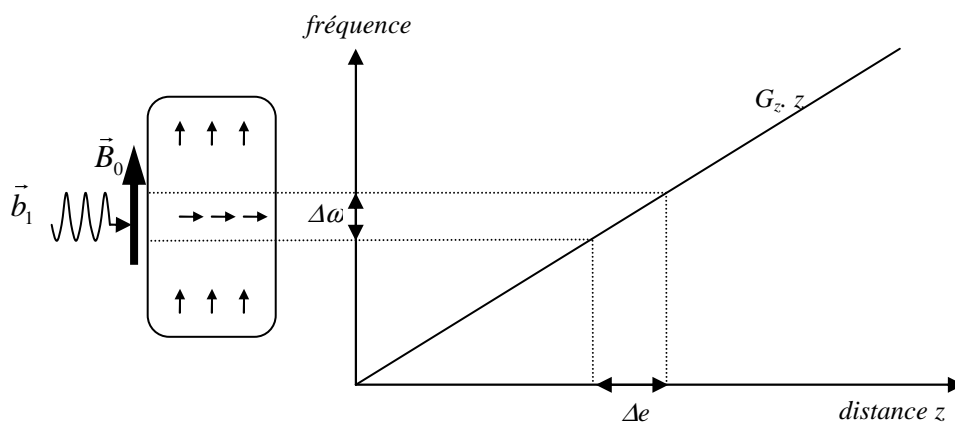


Figure 1-3 : Schéma de la sélection de tranche par application simultanée d'une impulsion RF sélective et d'un gradient de sélection de tranche. L'épaisseur de la tranche est donnée par :  $\Delta e = (\Delta\omega) / (\gamma G_z)$ .

## 2.2. L'espace-k

Le signal enregistré lors d'une expérience IRM 2D est exprimé dans un espace fréquentiel à deux dimensions : l'espace-k. Cet espace est défini par deux directions  $k_x$  et  $k_y$ . Les variations en fonction du temps de  $k_x(t)$  et  $k_y(t)$  définissent une trajectoire dans le domaine des fréquences spatiales. Cette trajectoire détermine la façon dont l'espace-k est parcouru.

On définit :

$$k_x(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t G_x(t') dt' \quad \text{et} \quad k_y(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t G_y(t') dt'$$

Équation 1-7

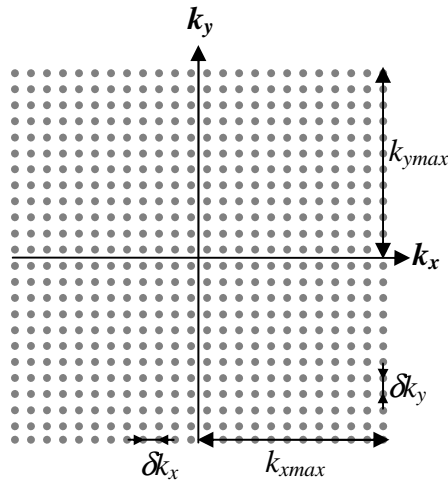


Figure 1-4 : Espace- $k$ .  $\delta k_x$  et  $\delta k_y$  représentent respectivement la résolution de la fréquence spatiale selon  $k_x$  et  $k_y$ .  $k_{x\max}$  et  $k_{y\max}$  sont respectivement les valeurs maximales atteintes dans l'espace- $k$  selon  $k_x$  et  $k_y$ .

La figure 1-4 représente une grille d'échantillonnage cartésienne dans l'espace- $k$ . Les caractéristiques de l'image reconstruite par 2DFT à partir de l'espace- $k$  sont directement liées aux paramètres explicités sur la figure 1-4. En effet, le champ de vue (*field of view* : FOV) et la résolution spatiale de l'image sont donnés par :

$$FOV_x = \frac{1}{\delta k_x} \quad \text{et} \quad FOV_y = \frac{1}{\delta k_y}$$

$$\delta x = \frac{1}{2k_{x\max}} \quad \text{et} \quad \delta y = \frac{1}{2k_{y\max}}$$

Équation 1-8

Il existe différentes trajectoires possibles pour parcourir l'espace- $k$ . L'échantillonnage cartésien est l'échantillonnage conventionnel en IRM. Cet échantillonnage et les formes de gradients associés, dans le cas de l'imagerie 2DFT, sont montrés figure 1-5. Chacune des  $N_y$  lignes horizontales de l'espace- $k$  est balayée en appliquant dans la direction X (direction de lecture) un gradient de champ magnétique pendant la lecture du signal. Avant chacune de ces  $N_y$  acquisitions, des impulsions de gradient de champ magnétique sont appliquées dans la direction de lecture (X) et dans la direction de phase (Y) afin de positionner la ligne échantillonnée dans la direction  $k_y$ .

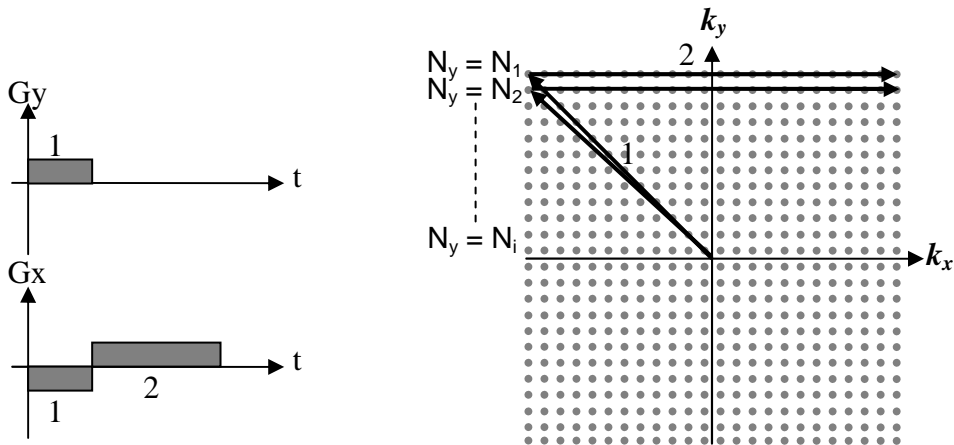


Figure 1-5 : Échantillonnage 2DFT dans l'espace- $k$ . (1) Le déplacement entre lignes est effectué en utilisant les gradients de codage de phase. (2) Chacune des  $N_y$  lignes de l'espace- $k$  nécessite une excitation (c'.-à-d. une expérience). Après chacune de ces excitations, une ligne horizontale de l'espace- $k$  est balayée grâce à un gradient de lecture.

Cet échantillonnage sur une grille cartésienne possède une caractéristique intéressante par rapport à la simplicité de l'algorithme de reconstruction d'image. Cependant la nécessité d'effectuer  $N_y$  acquisitions rend cette technique relativement lente.

### 2.3. L'imagerie rapide

La rapidité d'acquisition d'une image RMN est un paramètre capital. Face à ces problèmes de durée d'acquisition, se sont développées les techniques d'imagerie dites rapides. Il existe deux grandes classes de techniques d'imagerie rapide.

La première consiste à raccourcir le temps de répétition entre deux acquisitions en optimisant les angles de basculement pour obtenir un signal maximal (angle d'Ernst). Ce sont les techniques dites FLASH (*Flash low angle shot*) avec différentes variantes. Elles permettent d'obtenir des images en quelques centaines de ms.

La seconde consiste à balayer rapidement l'espace- $k$  après une séquence RF grâce à une trajectoire bien choisie. Les deux techniques proposées sont l'imagerie *Echo Planar* (EPI)<sup>5</sup> et l'imagerie Spirale<sup>6</sup>. La technique EPI qui est la plus fréquemment utilisée est décrite ci-dessous. La technique d'imagerie spirale sera détaillée dans la partie 3 de ce chapitre car c'est cette méthode que nous avons implémentée pour l'imagerie rapide du tenseur de diffusion.

## Imagerie *Echo Planar*

La technique Imagerie *Echo Planar* (EPI) permet de balayer l'ensemble de l'espace- $k$  pendant la lecture du signal RMN, grâce à des gradients de lecture alternés. La figure 1-6 illustre la trajectoire dans l'espace- $k$  et les gradients de lecture correspondants. Un train d'impulsions de gradient de champ magnétique avec une polarité alternée permet des balayages multiples de l'une des deux dimensions de l'espace- $k$  (ici  $k_x$ ). Un deuxième train d'impulsions de gradient appliqué sur le deuxième canal de gradient (Y) permet un décalage progressif dans la deuxième direction de l'espace- $k$  ( $k_y$ )

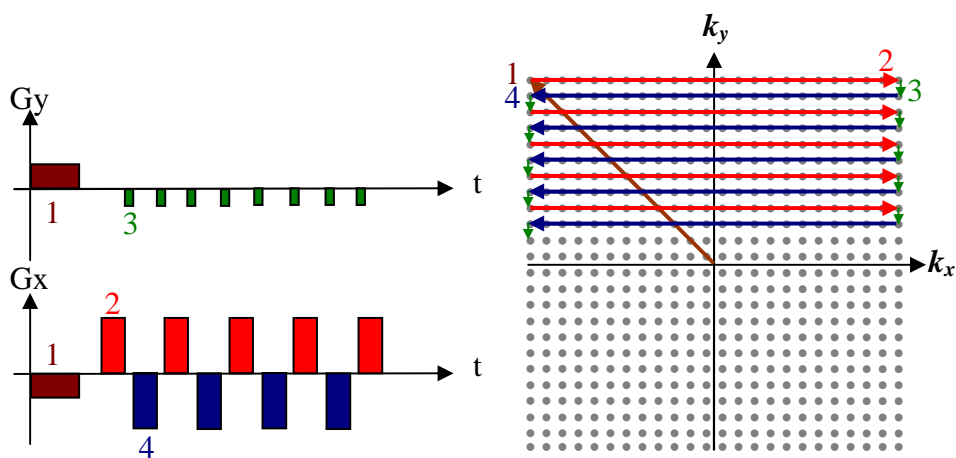


Figure 1-6 : Trajectoire EPI dans l'espace- $k$  et gradients associés dans la direction de lecture (X) et de phase (Y).

Si l'imagerie *Echo Planar* est devenue le standard en imagerie rapide, cette technique présente quelques limites. Le temps d'acquisition du signal RMN est relativement long et accroît les problèmes de susceptibilité magnétique par rapport à l'imagerie 2DFT. L'artefact le plus typique de cette technique d'imagerie est l'artefact dit de *Nyquist* ou *Ghost N/2*. Il peut avoir divers origines : courants de Foucault, décalage entre ouverture de la fenêtre d'acquisition du signal et démarrage des gradients ou bien, comme les lignes de l'espace- $k$  sont balayées avec des gradients de polarités inverses, si l'alignement de l'acquisition du centre des échos de chaque ligne de l'espace- $k$  n'est pas respecté.

### 3. L'imagerie spirale

#### 3.1. Généralités

La technique d'imagerie spirale à 2D consiste à appliquer simultanément deux gradients de champ magnétique de forme sinusoïdale, dont l'amplitude augmente au cours du temps, sur les axes X et Y (Figure 1-7-b). Cette application simultanée se traduit dans l'espace-k par une trajectoire spirale allant du centre vers l'extérieur (Figure 1-7-a).

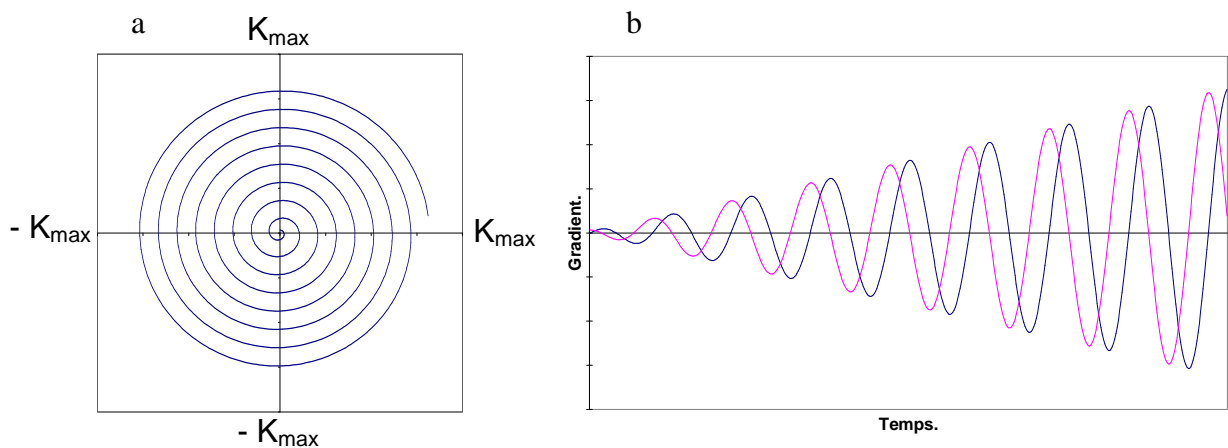


Figure 1-7 : (a) Trajectoire spirale dans l'espace-k et (b) gradients correspondants en fonction du temps appliqués selon les axes X (bleu) et Y (rose) (b).

Sur la figure 1-7, l'acquisition est réalisée suite à une seule excitation RF dite acquisition en *single-shot*: l'ensemble du remplissage de l'espace-k repose sur l'acquisition d'un seul signal, correspondant à une image. Typiquement on peut obtenir une image en 20 ms. Le temps d'acquisition de la spirale doit être adapté en fonction de la valeur du temps  $T_2^*$ , qui dépend de l'échantillon, des différences de susceptibilités magnétiques qu'il présente mais également de l'homogénéité du champ magnétique statique  $B_0$ . Afin de réduire ce temps d'application des gradients sans modifier la résolution ou le champ de vue de l'image on utilise le principe des « entrelacements » : la même forme spirale est répétée ( $n$  fois pour  $n$  entrelacements) avec un déphasage à l'origine (Figure 1-8). Chaque entrelacement correspond à un signal RMN (un *shot*) et donc  $n$  entrelacements sont acquis avec un temps total d'acquisition  $n$  fois plus grand que celui sans entrelacements.

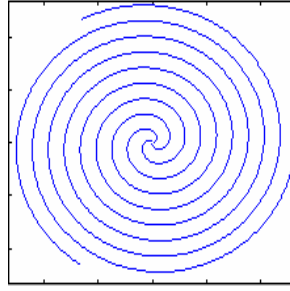


Figure 1-8 : Codage spiral entrelacé de l'espace-k.

Hormis l'avantage d'être une technique d'imagerie rapide, le balayage spiral de l'espace-k possède des avantages particuliers, ainsi que des limites que nous allons décrire dans les deux paragraphes suivants.

### 3.2. Avantages du balayage spiral de l'espace-k

#### 3.2.1. Insensibilité aux artefacts de mouvement et de flux

La phase  $\phi(t)$  du signal RMN en présence d'un gradient de champ magnétique  $\vec{G}$ , acquise durant le temps  $t$  s'obtient en intégrant sur le temps la pulsation du système de spins  $\omega(r,t)$  :

$$\phi(r,t) = \gamma \int_0^t \vec{r}(t') \cdot \vec{G}(t') dt'$$

Équation 1-9

L'équation 1-9 montre que la phase de l'aimantation transversale est proportionnelle à l'intégration de sa position en fonction du temps  $r(t)$  multipliée par les composantes du gradient de champ magnétique dans les trois directions de l'espace. En réalisant un développement limité, on peut donc écrire la phase accumulée de la manière suivante :

$$\phi(r,t) = \gamma \times \vec{r}_0 \cdot \int_0^t \vec{G}(t') dt' + \gamma \times \frac{d\vec{r}}{dt} \cdot \int_0^t t' \vec{G}(t') dt' + \frac{\gamma}{2} \times \frac{d^2\vec{r}}{dt^2} \cdot \int_0^t t'^2 \vec{G}(t') dt' + \dots$$

Équation 1-10

$\vec{r}_0$  est la position initiale des spins indépendante du temps,  $\frac{d\vec{r}}{dt}$  est leur vitesse et  $\frac{d^2\vec{r}}{dt^2}$  leur accélération. Introduisons alors la notion de moment de gradient, soit  $M_n$  le moment d'ordre  $n$  défini par :

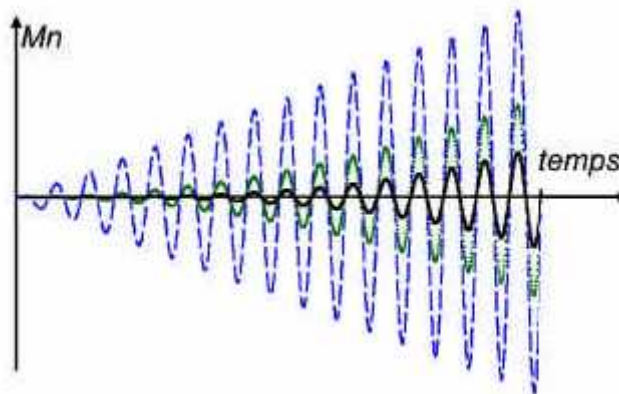
$$M_n = \int_0^t t'^n G(t') dt'$$

Équation 1-11

Dans l'équation 1-10, on reconnaît dans le premier terme le moment d'ordre 0, dans le second le moment d'ordre 1 et dans le troisième le moment d'ordre 2. Cette équation montre que la phase accumulée peut être indépendante de la vitesse et de l'accélération des *spins* si les moments correspondants sont nuls.

Nishimura et coll. <sup>7</sup> ont montré que le balayage spiral de l'espace-*k* est peu sensible aux artefacts de mouvement et de flux grâce à trois caractéristiques principales :

- Les moments des gradients spiraux possèdent des valeurs faibles dans le centre de l'espace-*k*, où l'énergie principale de l'image est concentrée (Figure 1-9).
- Les polarités des deux gradients s'inversent alternativement prenant des valeurs positives et négatives comparables, ce qui rend l'accumulation de la phase liée au mouvement faible. (Figure 1-7-b)
- La symétrie des gradients dans les deux directions spatiales (X et Y) ne favorise pas l'accumulation excessive de phase dans une direction. (Figure 1-7-b)



**Figure 1-9 : Amplitude des moments d'ordre zéro (noir), d'ordre un (vert) et d'ordre deux (bleu) d'un gradient de forme spirale. Les moments possèdent une faible intensité au départ c'est-à-dire au centre de l'espace-*k* et leur polarité s'inverse alternativement.**

### 3.2.2. Temps d'écho

L'acquisition spirale du signal commence au centre de l'espace-*k*. Cette caractéristique de l'imagerie spirale permet de réduire le temps d'écho de la séquence. En effet, contrairement à l'imagerie *Echo Planar* où l'acquisition commence au début de la formation de l'écho, l'acquisition spirale commence au maximum de l'écho. Le gain en temps d'écho correspond à la moitié du temps d'acquisition du signal de l'imagerie *Echo Planar*.

### 3.2.3. Efficacité de la trajectoire

L'essentiel des informations de forme et de contraste d'une image biomédicale se trouve dans les basses fréquences spatiales c'est-à-dire au centre de l'espace- $k$ , acquis en premier. Les zones non balayées aux quatre coins de l'espace- $k$  (Figure 1-7-a) contiennent peu d'informations utiles à la reconstruction de l'image.

## 3.3. Limites du balayage spiral de l'espace- $k$

### 3.3.1. Complexité de reconstruction des images spirales

La principale difficulté dans la reconstruction des images spirales est l'impossibilité d'appliquer la transformée de Fourier rapide car les données acquises dans l'espace- $k$  ne correspondent pas à une grille cartésienne. Les données brutes doivent être redistribuées sur une grille cartésienne. Cette opération est appelée « *gridding* » et sera développée dans le paragraphe 3.6 de ce chapitre.

### 3.3.2. Déviation entre trajectoire théorique et réelle

Une déviation entre les trajectoires spirales réelle et théorique dans l'espace- $k$  peut exister à cause de plusieurs éléments perturbateurs. Les facteurs principaux pouvant être à l'origine de cette déviation sont les courants de Foucault induits dans la structure de l'aimant et de la sonde, la réponse non linéaire du système de gradient et une synchronisation décalée entre le déclenchement des gradients spiraux et l'ouverture de la fenêtre d'acquisition du signal.

Cette déviation peut entraîner divers artefacts de distorsion géométrique de l'image<sup>8</sup> ou encore de flou sur l'image reconstruite<sup>9</sup>. Plusieurs techniques permettent de s'affranchir de ces problèmes comme la minimisation des courants de Foucault induits par la séquence qui est placée avant l'acquisition du signal ou la mise en place d'un délai à l'acquisition pour synchroniser le démarrage des gradients et l'ouverture de la fenêtre d'acquisition du signal.

Néanmoins, dans certains cas, une calibration de trajectoire (c'.-à-d. une mesure de la trajectoire réelle dans l'espace- $k$ ) s'avère nécessaire. Cette trajectoire réelle (appelée trajectoire calibrée) est utilisée pour la reconstruction des images. La méthode de calibration de trajectoire utilisée dans nos expériences sera décrite dans le paragraphe 3.5 de ce chapitre.



### 3.3.3. Sensibilité aux effets *off-resonance*

Nous avons considéré jusqu'à maintenant que tous les *spins* dans la coupe excitée ont la même fréquence de précession, ce qui n'est pas le cas en réalité car le champ magnétique local  $B_{loc}$  n'est pas uniforme. La variation de  $B_{loc}$  est due à trois phénomènes principaux. Le premier phénomène est dû à l'environnement électronique des noyaux, induisant un effet de déplacement chimique <sup>10</sup>. Cet effet se manifeste sous forme de déplacement spatial dans les images cartésiennes (artefact de déplacement chimique) et de flou dans le cas d'un balayage spiral <sup>11</sup>. Le deuxième et le troisième phénomènes sont liés aux inhomogénéités locales du champ magnétique  $B_0$  et à la distorsion de champ magnétique induite par la susceptibilité magnétique de l'objet de mesure <sup>12</sup>. Ces deux phénomènes sont à l'origine d'une variation de la fréquence de résonance des *spins* en fonction de leur position spatiale.

En tenant compte de la décroissance en  $T_2^*$ , le signal RMN dans une tranche est donné par :

$$S(t) = \int \int m(x, y) \times e^{\frac{-t}{T_2^*}} e^{-j2\pi\Delta f(x,y)t} e^{-j2\pi k_x(t)x} e^{-j2\pi k_y(t)y} dx dy$$

Équation 1-12

où  $\Delta f(x,y)$  est l'écart de la fréquence de résonance par rapport à la fréquence d'excitation dans le plan.

Les effets *off-resonance* (hors-résonance) se manifestent sous forme de déplacement spatial dans la direction de lecture dans le cas de balayage cartésien. Ce déplacement reste faible lorsque le décalage est inférieur à la taille du pixel de l'image. Ce décalage est minimisé lorsque le temps d'acquisition est raccourci et l'intensité du gradient de lecture augmentée. Comme le montre l'équation 1-12, le signal RMN est dépendant du terme  $\Delta f(x,y)$ . Ce décalage en fréquence introduit une phase supplémentaire dans le signal RMN qui, après TF, se traduit par un artefact sur l'image. Ces effets se manifestent sous forme de distorsions et de baisse du rapport signal sur bruit (RSB) dans le cas d'EPI (artefact de « *Ghost* ») <sup>13</sup> et sous forme de flou en imagerie spirale <sup>11</sup>.

L'utilisation d'entrelacements de la trajectoire spirale dans l'espace- $k$  limite les effets *off-resonance* en raison de la diminution du temps d'acquisition par spirale. Néanmoins, le temps total d'acquisition est augmenté.

### 3.4. Balayage spiral à densité variable

Nous avons cherché à développer des trajectoires spirales optimisées par rapport à notre système de gradients. Nous avons donc implémenté l'imagerie spirale à densité variable <sup>14</sup>. Pour calculer les formes de gradients, la solution analytique présentée par Kim et coll. <sup>14</sup> a été choisie pour sa simplicité et sa flexibilité. Elle permet de prendre en compte les paramètres d'acquisition (champ de vue, taille de la matrice, densité d'échantillonnage...) en temps réel et elle s'adapte aux caractéristiques de l'instrument (amplitude maximale et vitesse de commutation des gradients). La méthode permet d'optimiser la forme des gradients dans les deux régimes limites disponibles sur le système de gradient : régime limité par la vitesse de commutation et régime limité par l'intensité maximale des gradients. De plus, elle permet grâce à la densité variable de l'échantillonnage de sur-échantillonner le centre de l'espace- $k$ . Il s'agit d'une extension de la description analytique des trajectoires spirales conventionnelles proposée par Glover <sup>15</sup>.

L'expression générale d'une trajectoire spirale à densité variable  $\alpha$  est donnée par <sup>14</sup> :

$$k(\tau) = \lambda \tau^\alpha e^{j\theta\tau} \quad \tau \in [0,1]$$
$$\lambda = \frac{N}{2FOV} = K_{\max} \quad \theta = 2\pi n$$

Équation 1- 13

$n$  est le nombre de tours de la spirale dans l'espace- $k$ ,  $N$  est la taille de la matrice cartésienne sur laquelle l'image sera reconstruite et  $\tau$  est une fonction du temps, définie entre 0 et 1,  $\tau = 1$  représente la fin de la trajectoire (c'.-à-d.  $k(1) = K_{\max}$ ).

$\alpha$  est le paramètre qui caractérise les variations de la densité de la trajectoire dans l'espace- $k$ . Pour  $\alpha = 1$ , on retrouve une trajectoire spirale uniforme, pour  $\alpha > 1$ , on sur-échantillonne le centre de l'espace- $k$ , alors que pour  $\alpha < 1$ , on sur-échantillonne la périphérie de l'espace- $k$ .

Les calculs suivants, basés sur le travail de Kim et coll. <sup>14</sup>, consistent à déterminer la valeur de  $\tau$  en fonction du temps en respectant certaines conditions sur l'amplitude des gradients  $g(t)$  et leur vitesse de commutation  $s(t)$ . Ces conditions sont imposées par les caractéristiques de l'instrument. On rappelle que  $g(t)$  correspond à la dérivée de  $k(t)$  (Équation 1-14). Les deux régimes limites sont :

- Le régime limité par la vitesse de commutation maximale des gradients  $S_m$
- Le régime limité par l'amplitude maximum des gradients  $g_m$

Décrivons ces deux régimes limites :

**Régime limité par l'amplitude maximale des gradients notée  $g_m$  :**

$$g(t) = \frac{1}{\gamma} \frac{dk}{dt} = \frac{1}{\gamma} \frac{\partial k}{\partial \tau} \frac{\partial \tau}{\partial t}$$

**Équation 1- 14**

Dans le cas du régime limité par l'amplitude maximale des gradients, on peut écrire :

$$g_m = |g(t)|$$

**Équation 1- 15**

$$g_m = \frac{1}{\gamma} \frac{\partial \tau}{\partial t} \lambda \tau^\alpha \theta \sqrt{\left[ \left( \frac{\alpha}{\tau \theta} \right)^2 + 1 \right]}$$

**Équation 1- 16**

Sachant que  $\tau \in [0,1]$ ,  $\theta = 2\pi n$  et  $\alpha > 1$ , alors lorsque le régime est installé, on peut

considérer  $n$  grand et donc  $\left( \frac{\alpha}{\tau \theta} \right)^2 \ll 1$ . On peut alors écrire :

$$g_m = \frac{\lambda \theta}{\gamma} \tau^\alpha \frac{\partial \tau}{\partial t} \rightarrow g_m dt = \frac{\lambda \theta}{\gamma} \tau^\alpha d\tau$$

**Équation 1-17**

En intégrant, on obtient finalement la forme analytique de  $\tau$  en fonction du temps pour ce régime,  $\tau_a(t)$  :

$$\tau_a(t) = \left[ \frac{\gamma g_m}{\lambda \theta} (\alpha + 1) t \right]^{\frac{1}{\alpha+1}}$$

**Équation 1-18**

La trajectoire, si l'on se place dans ce régime se termine lorsque  $\tau_a(t) = 1$  (c'.-à-d. quand  $k = K_{\max}$ ), au temps  $T_{ea}$  :

$$T_{ea} = \left[ \frac{\gamma g_m}{\lambda \theta} (\alpha + 1) \right]^{-1}$$

**Équation 1- 19**

$\theta = 2\pi n$ , est l'angle total parcouru par la spirale.

**Régime limité par la vitesse de commutation maximale des gradients noté  $S_m$  :**

Dans le cas du régime limité par la vitesse de commutation maximale du système, on peut écrire :

$$S(t) = \frac{1}{\gamma} \left[ \left( \frac{\partial \tau}{\partial t} \right)^2 \frac{\partial^2 k}{\partial t^2} + \frac{\partial^2 \tau}{\partial t^2} \frac{\partial k}{\partial \tau} \right]$$

**Équation 1-20**

En ne considérant que le premier terme de l'équation 1-20, on peut écrire :

$$S(t) = \frac{1}{\gamma} \left( \frac{\partial \tau}{\partial t} \right)^2 \left[ \lambda e^{j\theta\tau} (2\alpha j \theta (\tau^{\alpha-1}) - \theta^2 \tau^\alpha + \alpha(\alpha-1)\tau^{\alpha-2}) \right]$$

**Équation 1-21**

Dans le cas du régime limité par la vitesse de commutation maximale, on peut écrire :

$$S_m = \left| \frac{dg}{dt} \right|$$

**Équation 1- 22**

Comme précédemment, lorsque le régime est établi, on déduit de l'équation 1-21 :

$$S_m \approx \frac{\lambda \theta^2}{\gamma} \tau^\alpha \left( \frac{\partial \tau}{\partial t} \right)^2 \rightarrow \sqrt{S_m} dt = \sqrt{\frac{\lambda \theta^2}{\gamma}} \tau^{\frac{\alpha}{2}} d\tau$$

**Équation 1- 23**

Finalement, la forme analytique de  $\tau_s(t)$  est donnée par :

$$\tau_s(t) = \left[ \sqrt{\frac{\gamma S_m}{\lambda \theta^2}} \left( \frac{\alpha}{2} + 1 \right) t \right]^{\frac{1}{\frac{\alpha}{2} + 1}}$$

**Équation 1- 24**

La fin de cette trajectoire si on se place dans ce régime a lieu au temps  $T_{es}$ , pour  $\tau_s = 1$ ,

$$T_{es} = \left[ \sqrt{\frac{\gamma S_m}{\lambda \theta^2}} \left( \frac{\alpha}{2} + 1 \right) \right]^{-1}$$

**Équation 1-25**

$T_{es}$  et  $T_{ea}$  sont les temps nécessaires pour parcourir la spirale définie par les paramètres  $\lambda$  et  $\alpha$  dans les cas des régimes limités respectivement par l'amplitude et la vitesse de commutation des gradients.

### Combinaison des deux régimes :

La technique de spirale à densité variable (VDS) ayant été choisie pour faire de l'imagerie rapide, on cherche à minimiser le temps d'acquisition. On va alors d'abord se placer dans le régime limité par la vitesse de commutation puis dans le régime limité par l'amplitude, si le premier régime mène à  $g(t) \geq g_m$ . Pour cela, on évalue le temps  $T_{s2a}$  pour lequel, lors du régime limité par la vitesse de commutation, on atteint  $g(t) = g_m$  et donc à partir duquel on change de régime.

On sait que :

$$g_m = \frac{\lambda\theta}{\gamma} \tau^\alpha \frac{d\tau}{dt}$$

En considérant que  $g(t) = g_m$  et en utilisant l'équation 1-24, on obtient :

$$T_{s2a} = \left[ \frac{g_m \gamma}{\frac{\lambda\theta}{\frac{\alpha}{2} + 1} \left[ \sqrt{\frac{\gamma S_m}{\lambda\theta^2} \left( \frac{\alpha}{2} + 1 \right)} \right]^{\frac{\alpha+1}{2}}} \right]^{\frac{\alpha+2}{\alpha}}$$

Équation 1- 26

$$\tau(t) = \begin{cases} \tau_s(t) & \text{pour } 0 \leq t \leq \min(T_{s2a}, T_{es}) \\ \tau_a(t) & \text{pour } T_{s2a} \leq t \leq T_{es} \end{cases}$$

Équation 1-27

Une fois la forme de la fonction du temps trouvée, on évalue rapidement la trajectoire dans l'espace- $k$  et la forme des gradients correspondants (Figure 1-10) :

$$g(t) = \frac{1}{\gamma} \frac{dk}{dt} \text{ où } k(t) = \lambda \tau(t)^\alpha e^{j\theta\tau(t)}$$

Équation 1- 28

On ajoute à la fin des gradients une forme calculée de manière à ramener les gradients à zéro. Cela permet le retour à zéro de la trajectoire spirale.

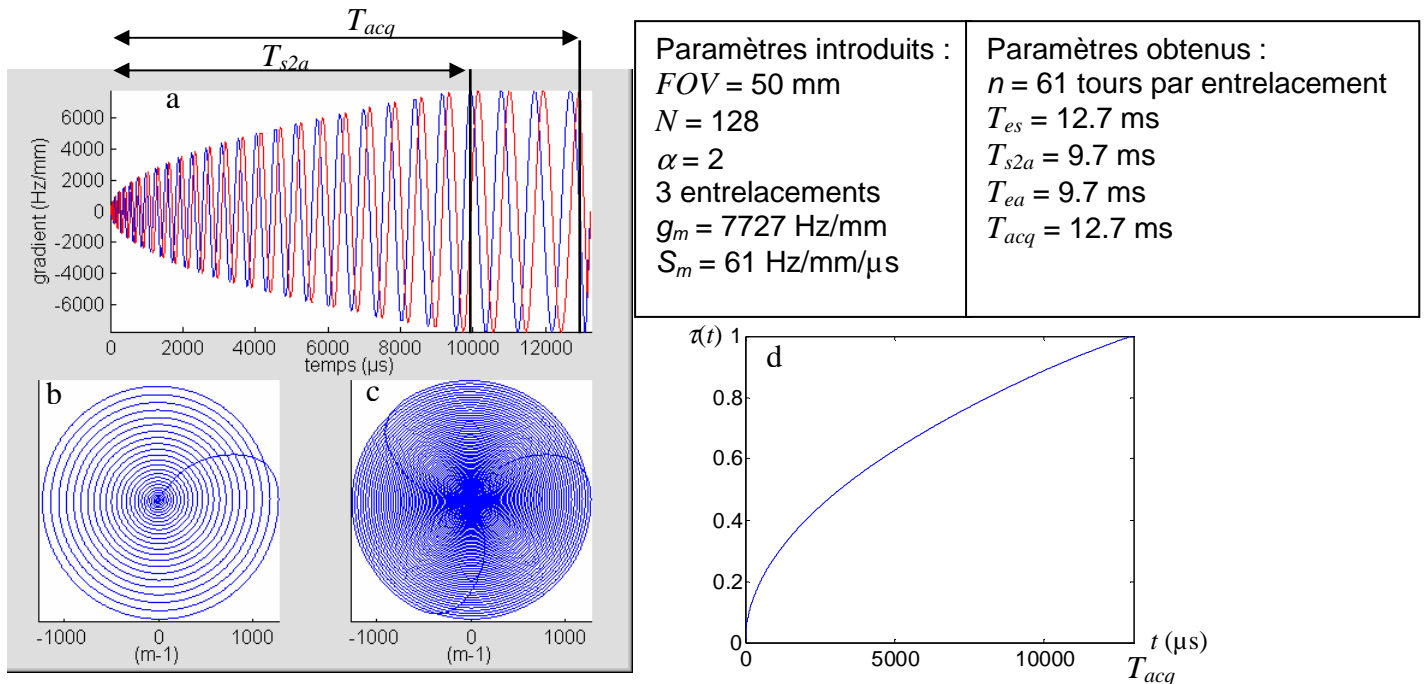


Figure 1-10 : Le graphe (a) représente les deux formes de gradients obtenues avec le jeu de paramètres de la colonne de gauche du tableau. Ces formes de gradients permettent le parcours dans l'espace- $k$  représenté figure (b). La trajectoire complète (3 entrelacements) dans l'espace- $k$  est représentée sur la figure (c). Le graphe (d) montre  $\alpha(t)$  : les temps caractéristiques sont indiqués dans la colonne de droite du tableau.

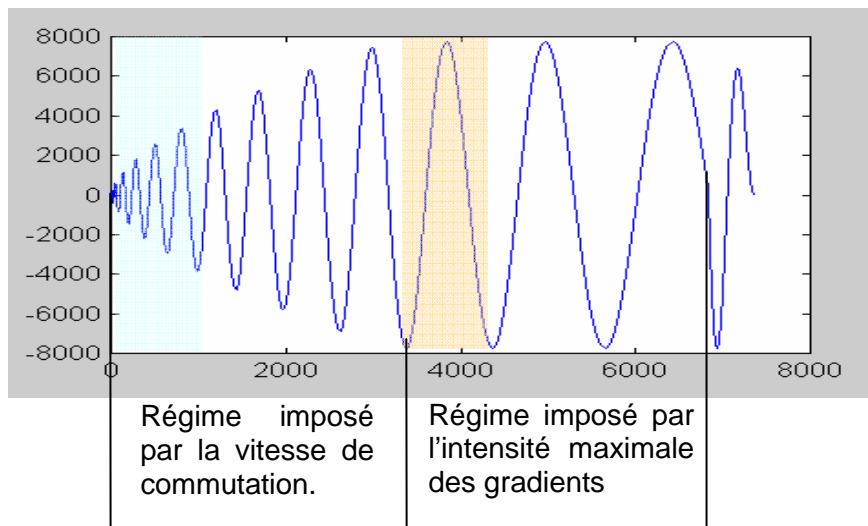


Figure 1-11 : Gradient sinusoïdal à densité variable, avec les deux régimes : vitesse de commutation et amplitude maximum.

La trajectoire à densité variable permet un sur-échantillonnage du centre de l'espace- $k$ . Comme pour une acquisition cartésienne, la fréquence d'échantillonnage du signal doit respecter le critère de Nyquist.

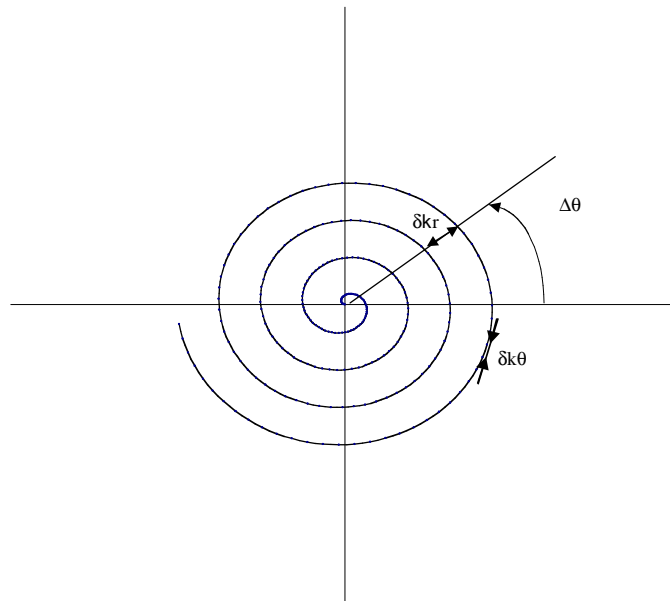


Figure 1-12 : Schéma du pas de l'échantillonnage radial ( $\delta k_r$ ) et du pas de l'échantillonnage angulaire ( $\delta k_\theta$ ).

Le critère de Nyquist est un critère sur la fréquence d'échantillonnage du signal qui permet d'éviter les problèmes de repliement (*aliasing*) sur les images reconstruites après transformée de Fourier. Ce critère sur la taille des pas dans l'espace- $k$  (c'.-à-d. la taille de l'incrément  $\delta k$ ) doit être adapté à l'échantillonnage spiral. S'il est bien défini pour un échantillonnage cartésien, il est plus difficile de trouver une définition claire dans le cas de spiral. Il convient normalement de respecter d'abord la condition :  $\delta k_r = \frac{1}{FOV}$  pour

$\theta = a \cdot \frac{\pi}{2}$ ,  $a$  entier naturel, qui correspond au critère de Nyquist pour l'échantillonnage radial.

Pour ce qui est de l'échantillonnage angulaire, on serait tenté de se plier à la même condition, c'est-à-dire  $\delta k_\theta = \frac{1}{FOV}$ , mais dans ce cas il n'existe pas de définition claire. Selon Beaumont et coll. <sup>16</sup> ce critère peut être adapté en cas de spirale à densité variable comme nous allons le voir ci-dessous.

Ainsi, il reste à déterminer  $n$ , le nombre de tours de la spirale. La distance radiale séparant les deux derniers tours doit permettre d'échantillonner les fréquences spatiales selon Nyquist <sup>17</sup>.

Sachant que  $k(1) = K_{\max}$ , à partir de l'équation 1-13, on peut écrire :

$$\frac{1}{FOV} = k(1) - k\left(\frac{n-1}{n}\right) = \lambda \left[ 1 - \left(\frac{n-1}{n}\right)^\alpha \right] \quad \text{avec} \quad \lambda = \frac{N}{2FOV}$$

Équation 1- 29

Alors,  $n$  est donné par :

$$n = \left[ 1 - \left( 1 - \frac{2}{N} \right)^{\frac{1}{\alpha}} \right]^{-1}$$

Équation 1- 30

Cependant, afin de gagner en rapidité, on autorise un non respect du critère de Nyquist dans une partie de l'espace d'acquisition. Du fait des objets étudiés (généralement de forme cylindrique centrée dans l'image), le signal est faible en périphérie de l'espace d'acquisition. Il a été observé, de manière empirique, que l'on pouvait se permettre de sous-échantillonner les bords de l'espace- $k$ . On introduit le paramètre  $Nyq$  tel que si  $Nyq$  est supérieur ou égal à 1, le critère de Nyquist est respecté. Dans le cas contraire, on sous-échantillonne la périphérie de l'espace- $k$ .

L'équation 1-30 devient donc :

$$\frac{1}{FOV * Nyq} = k(1) - k\left(\frac{n-1}{n}\right) \rightarrow n = \left[ 1 - \left( 1 - \frac{2}{N * Nyq} \right)^{\frac{1}{\alpha}} \right]^{-1}$$

Équation 1-31

Dans le but de diminuer le temps d'acquisition par spirale (et donc le temps total d'acquisition), le sur-échantillonnage du centre de l'espace- $k$  induit un sous-échantillonnage à sa périphérie. Le critère de Nyquist peut alors être adapté à cet échantillonnage particulier <sup>16</sup>.

Les avantages de la séquence spirale à densité variable par rapport aux spirales « traditionnelles » sont :

- Cette méthode est encore plus robuste face aux artefacts de mouvement et de flux : la trajectoire passe plus de temps au centre de l'espace- $k$ , où les intensités des moments des gradients sont très faibles et moins en périphérie, où les intensités des



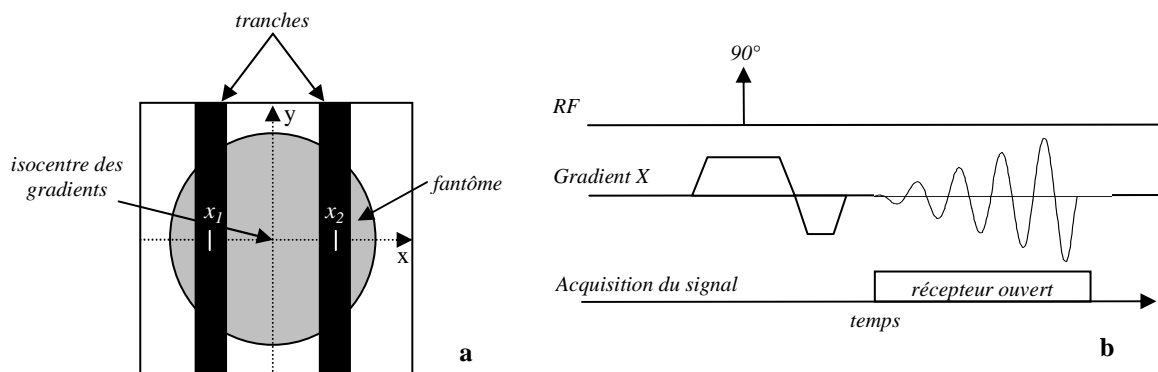
moments des gradients sont plus élevées. L'accumulation de phase est donc moindre <sup>14</sup>.

- Le sur-échantillonnage du centre de l'espace- $k$  permet de s'affranchir des problèmes de repliement. Au centre les pas d'échantillonnage des fréquences spatiales  $\delta k$  ( $\delta k_x$  et  $\delta k_\theta$ ) sont très petits, le FOV correspondant est alors très grand <sup>14</sup> (inversement proportionnel à cette valeur de pas d'échantillonnage).

### 3.5. Calibration de trajectoire

Comme nous l'avons développé précédemment, certaines imperfections expérimentales peuvent entraîner un décalage entre la trajectoire spirale réelle et la trajectoire spirale théorique. On présente ici une méthode proposée pour calibrer les trajectoires (c'.-à.d. pour mesurer expérimentalement l'intensité réelle des gradients spiraux) : la méthode de calibration avec sélection de tranche <sup>18</sup>.

L'avantage de cette méthode est qu'il ne faut que deux acquisitions pour mesurer un gradient. Donc la calibration de la trajectoire est réalisable en  $4 \cdot TR$ , où  $TR$  est le temps de répétition. Nous nous sommes focalisés sur cette méthode dont le principe est décrit ci-dessous.



**Figure 1-13 : Vue schématique du protocole de calibration de trajectoire avec sélection de tranches, (a) positionnées ici en  $x_1$  et  $x_2$  et (b) dessin de la séquence correspondante.**

Les données sont acquises en présence du gradient à mesurer, celui-ci étant précédé d'un gradient de sélection de tranche <sup>18</sup>. En comparant les signaux issus de deux tranches différentes situées dans le même plan de coupe, on peut mesurer l'intensité de celui-ci (Figure 1-13).

Le signal RMN acquis après une sélection de tranche d'offset  $x_i$  est donné par :

$$S_i(k_x(t)) = \int_{-\infty}^{+\infty} \rho_i(x) \times e^{-i(2\pi k_x(t)x + \phi(x,t))} .dx$$

**Équation 1-32**

où  $\rho_i(x)$  est la densité d'aimantation au point  $x$  modulé par le profil d'excitation de la coupe centrée en  $x_i$ ,  $k_x(t)$  est l'évolution temporelle de la trajectoire selon  $k_x$  dans l'espace- $k$ , et  $\phi(x,t)$  est un terme de phase dû aux inhomogénéités temporelles et spatiales (non linéaires) du champ magnétique statique.

Si l'on considère que le *shim* est bon, que les coupes sont fines et pas trop éloignées les unes des autres, alors on peut négliger les inhomogénéités spatiales de champ magnétique dans la tranche considérée. Le terme  $\phi(x,t)$  devient alors  $\phi(t)$ . Dans ces conditions, l'équation 1-32 traduit la relation de Fourier entre le signal  $S_i$  et  $\rho_i(x) \times e^{-i(\phi(t))}$ . En pratique, le terme de phase  $\phi(t)$  peut être négligé, compte tenu du fait que son influence sur la trajectoire dans l'espace- $k$  est faible par rapport au terme de phase principal  $2\pi k_x(t)x$ . Pour une coupe homogène, la densité d'aimantation est équivalente au profil d'excitation de la coupe. Sans offset de position ( $x = 0$ ), et avec une bonne refocalisation du gradient de sélection de coupe, ce profil est réel et pair, et sa transformée de Fourier est réelle et paire. Si la coupe est décentrée, l'équation 1-32 peut être écrite comme le produit de la transformée de Fourier de la coupe centrée avec un terme de phase dépendant de la localisation de la coupe  $x_i$ .

$$S_i(k_x(t)) = \hat{\rho}_i(k_x(t)) \times e^{-i(2\pi k_x(t).x)}$$

**Équation 1-33**

Afin d'extraire  $k_x(t)$ , deux acquisitions sont réalisées avec des offsets de tranche  $x_1$  et  $x_2$  donnant les signaux  $S_1(t)$  et  $S_2(t)$  respectivement. Soit  $\Phi_1(t)$  et  $\Phi_2(t)$  les phases de ces signaux, alors la coordonnée réelle  $k_x(t)$  dans l'espace- $k$  peut être obtenue par :

$$k_x(t) = \frac{\Phi_2(t) - \Phi_1(t)}{x_1 - x_2}$$

**Équation 1-34**

Deux acquisitions supplémentaires sont nécessaires pour accéder à  $k_y(t)$ .

### 3.6. Reconstruction des images

La reconstruction d'une image  $I(x,y)$  à partir du signal  $S(k_x,k_y)$  s'effectue par transformée de Fourier inverse dans les deux directions spatiales  $k_x$  et  $k_y$ . Lorsque le signal est discrétisé, comme c'est le cas pour le signal RMN, la transformée de Fourier discrète à deux dimensions remplace la transformée de Fourier continue pour la reconstruction de l'image. Lorsque le signal est échantillonné sur une grille cartésienne, la transformée de Fourier à 2D peut être réalisée très efficacement par des algorithmes de transformation de Fourier rapide (FFT). Pour une acquisition de  $N$  points, la FFT nécessite un nombre d'opérations de l'ordre de  $2N \times \log_2(N)$  alors que l'opération de 2DFT nécessite un nombre d'opérations de l'ordre de  $N^4$ . Sachant qu'en IRM, la valeur typique de  $N$  est de 128, 256 ou 512, cette différence en nombre d'opérations montre l'intérêt de ramener les données échantillonnées de façon irrégulière (non cartésienne) sur une grille cartésienne permettant d'appliquer la FFT et ainsi de réduire le temps de calcul. Cela implique, pour toutes les méthodes d'échantillonnage non uniforme, l'utilisation d'une étape de reconstruction préliminaire pendant laquelle les points sont interpolés sur une grille cartésienne : cette opération est appelée « *gridding* ».

On trouve différentes méthodes de *gridding* dans la littérature. La méthode la plus courante est la méthode de *gridding* avec noyau de convolution <sup>19</sup>. La limite principale de cette méthode, pour l'imagerie de diffusion, est qu'elle ne conserve pas les intensités brutes des signaux. Elle n'est donc pas utilisable en imagerie du tenseur de diffusion puisque nous utilisons des rapports d'intensités de signaux pour déduire le tenseur.

La méthode que nous avons utilisée est celle du *gridding* linéaire décrite par Barber et coll. <sup>20</sup>, qui est la plus simple à mettre en œuvre. L'opération de *gridding* linéaire se fait comme suit : la valeur associée à un point cartésien est la somme pondérée des données associées aux points de la trajectoire spirale étant les plus proches voisins de ce point cartésien. La pondération est inversement proportionnelle à la distance séparant le point de la trajectoire spirale du point cartésien dont on cherche la valeur. Un schéma du *gridding* linéaire est présenté figure 1-14.

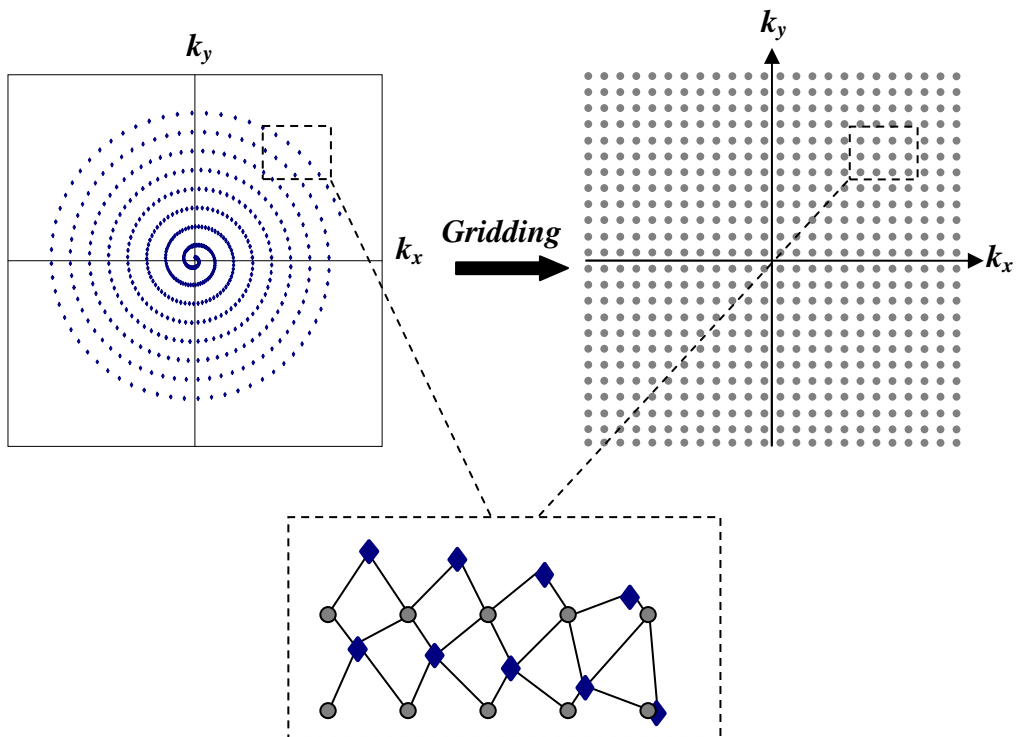


Figure 1-14 : Schéma du gridding linéaire par la méthode du plus proche voisin.



## Chapitre 2. Imagerie de diffusion

### 1. La diffusion

#### 1.1. Le phénomène de diffusion

La diffusion moléculaire est un phénomène physique, naturel, qui correspond aux mouvements de translation des molécules sous l'influence de l'agitation thermique.

Pour illustrer de façon imagée le phénomène de diffusion, considérons la description faite par Berg <sup>21</sup>. Imaginons que nous versons une goutte d'encre dans un pot d'eau, nous constatons alors que la goutte d'encre reste d'abord concentrée à son point de chute puis se répartit petit à petit au cours du temps, en s'écartant radialement de son point de chute, avec une distribution sphérique et symétrique. Ce mélange est réalisé par le biais de la diffusion moléculaire et résulte simplement de la collision des molécules qui s'entrechoquent sous l'effet de l'agitation thermique. Le déplacement des molécules sous l'effet de l'agitation thermique a été observé en primeur par Robert Brown en 1827 <sup>1</sup>, qui a remarqué sous son microscope que des particules de taille micrométrique extraites de grains de pollen puis immergées dans l'eau étaient en mouvement. La description théorique de ce phénomène qui se nomme mouvement Brownien <sup>22</sup> a été finalisée par Albert Einstein en 1905.

La description présentée ci-dessous est inspirée du livre de Callaghan <sup>23</sup>. Si on considère une seule molécule, en lui affectant le temps de transit  $\tau$  lui permettant de réaliser un déplacement élémentaire et  $\lambda$  le pas du déplacement élémentaire dans une dimension (par exemple Z), alors à l'instant  $t$  que l'on peut exprimer tel que  $t = n\tau$ , la molécule se trouve à la position :

$$Z(n\tau) = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i \lambda$$

Équation 2-1

$Z$  représente le déplacement de la molécule selon l'axe Z.

$\varepsilon_i$  est un nombre aléatoire, égal à  $\pm 1$ . Il reflète l'équiprobabilité de déplacement de la molécule dans une direction et dans la direction opposée.

Dans ce cas, à cause du phénomène aléatoire, on calcule le déplacement quadratique moyen de la molécule à  $t = n\tau$  qui est donné par :

$$\overline{Z^2(n\tau)} = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \overline{\varepsilon_i \varepsilon_j} \lambda^2$$

**Équation 2-2**

$\overline{\varepsilon_i \varepsilon_j}$  représente la moyenne du produit  $\varepsilon_i \varepsilon_j$ . Comme  $\varepsilon_i$  est aléatoirement égal à  $\pm 1$ ,  $\overline{\varepsilon_i \varepsilon_j} = 0$  lorsque  $i \neq j$  et  $\overline{\varepsilon_i \varepsilon_j} = 1$  lorsque  $i = j$ .

Les termes croisés s'annulent et on peut donc écrire :

$$\overline{Z^2(n\tau)} = \sum_{i=1}^n \overline{\varepsilon_i^2} \lambda^2 = \lambda^2 \sum_{i=1}^n 1 = \lambda^2 n$$

**Équation 2-3**

Définissons le coefficient de diffusion  $D$  de la molécule tel que  $D = \lambda^2 / 2\tau$ , et le temps de mesure  $t_{dif} = n\tau$ , on obtient alors à partir de l'équation 2-3 :

$$\overline{Z^2(t_{dif})} = 2Dt_{dif}$$

**Équation 2-4**

Comme le mouvement est indépendant dans les trois directions de l'espace, le déplacement quadratique moyen en 3 dimensions est donné par :

$$\overline{R^2(t_{dif})} = 6Dt_{dif}$$

**Équation 2-5**

Les équations 2-4 et 2-5 expriment le déplacement quadratique moyen de la molécule qui est fonction de son coefficient de diffusion  $D$  et du temps de mesure  $t_{dif}$  (que l'on appellera temps de diffusion). Le coefficient de diffusion  $D$  d'une molécule dans un milieu a été étudié par Albert Einstein et dépend de trois paramètres,  $M$  la masse de la molécule,  $T$  la température et  $\eta$  la viscosité du milieu :

$$D \propto \frac{T}{\eta M}$$

**Équation 2-6**

De ce fait, plus la masse de la molécule est élevée et plus la distance parcourue dans un temps donné est faible ; plus le milieu est visqueux et plus la molécule est freinée ; plus la

température est élevée et plus l'agitation thermique est importante et par conséquent le mouvement de diffusion accéléré.

La sensibilité du signal RMN à la diffusion moléculaire a d'abord été observée dans les expériences *spin echo* <sup>3</sup>. Le principe repose sur le mouvement des molécules dans un champ magnétique spatialement hétérogène.

Nous nous proposons de décrire l'influence d'un gradient constant de champ magnétique sur la mesure de la diffusion. Supposons une molécule diffusant librement dans son environnement. En présence d'un champ magnétique  $B_0$  et d'un gradient de champ magnétique constant d'intensité  $G$  et orienté selon  $Z$ , la pulsation de Larmor à  $t = n\tau$  est :

$$\omega(n\tau) = \gamma B_0 + \delta\omega(n\tau) \quad \text{où} \quad \delta\omega(n\tau) = \gamma G Z(n\tau)$$

**Équation 2-7**

La phase acquise sous l'effet du gradient de champ magnétique à  $t = n\tau$  est :

$$\delta\phi(n\tau) = \tau\delta\omega(n\tau)$$

**Équation 2-8**

Ainsi la phase accumulée  $\Delta\Phi(t)$  par l'aimantation transversale durant l'intervalle  $n\tau$  est la somme des phases acquises durant les différents cheminements successifs de la molécule :

$$\Delta\Phi(n\tau) = \delta\phi(\tau) + \delta\phi(2\tau) + \dots + \delta\phi((n-1)\tau) + \delta\phi(n\tau)$$

**Équation 2-9**

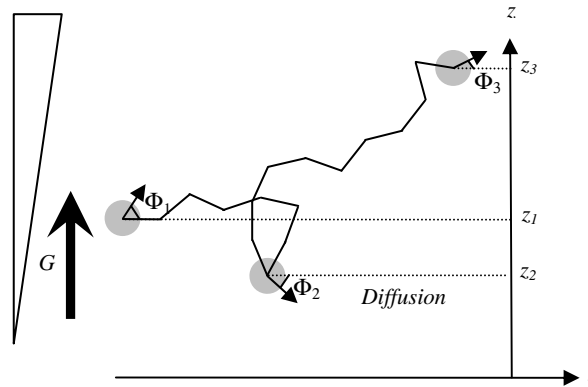
D'où :

$$\Delta\Phi(n\tau) = \tau \sum_{m=1}^n \delta\omega(m\tau) = \gamma \times G \tau \lambda \sum_{m=1}^n \sum_{i=1}^m \varepsilon_i = \gamma \times G \tau \lambda \sum_{i=1}^n (n+1-i) \varepsilon_i$$

**Équation 2-10**

L'équation 2-10 traduit le fait que l'aimantation de la molécule au cours de son cheminement acquiert une phase (dépendante de son parcours) sous l'effet du gradient de champ magnétique dans lequel elle se trouve. Le déplacement est donc marqué en phase. La figure 2-1 représente schématiquement cette dépendance en phase de la molécule au cours de son cheminement en présence d'un gradient de champ magnétique.





**Figure 2-1 : Phase acquise au cours du temps par une molécule diffusante en fonction de sa position dans un gradient de champ magnétique  $G$ .**

Le terme de phase accumulée  $\Delta\Phi(t)$  fluctue d'une molécule à l'autre de manière aléatoire. Dans le cas d'un ensemble de molécules, ce phénomène aléatoire nécessite un traitement statistique. On considère dans le cas de la diffusion des molécules que leurs phases ont une distribution,  $P(\Delta\Phi)$ , Gaussienne. Le terme de phase que l'on vient de calculer module le signal RMN par une exponentielle  $\exp(i\Delta\Phi)$  et sa valeur moyenne est donnée par :

$$\overline{\exp(i\Delta\Phi)} = \int_{-\infty}^{+\infty} P(\Delta\Phi) \exp(i\Delta\Phi) d(\Delta\Phi)$$

**Équation 2-11**

Sachant que l'expression de la distribution Gaussienne  $P(\Delta\Phi)$  est donnée par :

$$P(\Delta\Phi) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\Delta\Phi^2}} \exp\left(\frac{-\Delta\Phi^2}{2\Delta\Phi^2}\right)$$

**Équation 2-12**

L'équation 2-11, devient :

$$\overline{\exp(i\Delta\Phi)} = \exp\left(-\frac{\overline{\Delta\Phi^2}}{2}\right)$$

**Équation 2-13**

L'équation 2-13 est capitale pour la mesure de la diffusion en RMN car elle traduit le fait que la distribution aléatoire des phases accumulées par les molécules conduit à un terme réel qui affecte l'amplitude du signal RMN : c'est un terme d'atténuation.

Revenons à l'équation 2-10 et pour traiter le problème dans le cas d'un grand nombre de molécules (c'.-à-d. à l'échelle du voxel), calculons le terme  $\overline{\Delta\Phi^2}$  (déphasage quadratique moyen). L'équation 2-10 élevée au carré (les termes croisés s'annulent) donne :

$$\overline{\Delta\Phi^2} = (\gamma G \tau \lambda)^2 \sum_{i=1}^n (n+1-i)^2$$

Équation 2-14

En considérant  $n$  grand (c'.-à-d. pour grand nombre de déplacements élémentaires),

$\sum_{i=1}^n n^2 \rightarrow n^3/3$  et l'équation 2-14 devient :

$$\overline{\Delta\Phi^2} = \gamma^2 G^2 \tau^2 \lambda^2 \frac{n^3}{3}$$

Équation 2-15

Sachant que  $D = \lambda^2/2\tau$  et  $t = n\tau$ , on obtient finalement :

$$\overline{\exp(i\Delta\Phi)} = \exp\left(-\frac{1}{3} \gamma^2 G^2 D t^3\right)$$

Équation 2-16

Ce terme d'atténuation du signal en  $t^3$  est caractéristique de la diffusion moléculaire en présence d'un gradient de champ magnétique permanent.

La phase accumulée en présence d'un gradient de champ magnétique permanent peut être représentée sous forme d'un diagramme de phase (Figure 2-2). Chaque ligne correspond à un intervalle de temps  $\tau$ , la direction du déplacement (dans le sens du gradient ou dans le sens contraire) est représentée par le signe positif ou négatif.

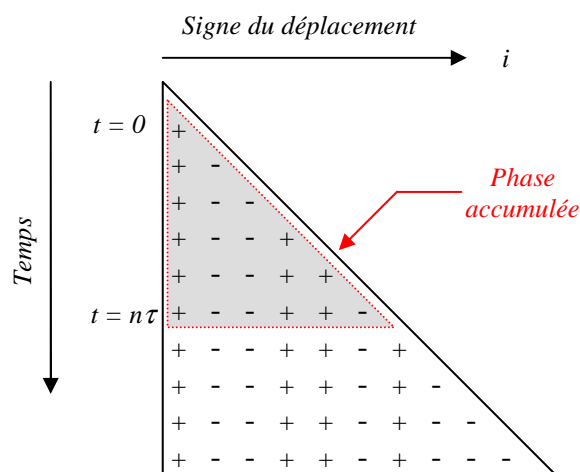


Figure 2-2 : Diagramme de la phase accumulée en présence d'un gradient de champ magnétique permanent.

Sur la figure 2-2, la phase accumulée durant l'intervalle de temps  $[i\tau; (i+1)\tau]$  ( $1 < i < n$ ) est déterminée par les déplacements de la molécule dans le gradient et s'obtient donc en sommant les phases acquises à chaque déplacement le long de la ligne correspondante. La phase accumulée au temps  $t = n\tau$  est donnée par la somme totale dans le triangle grisé. Cette somme correspond à l'équation 2-10.

Considérons maintenant l'effet du déphasage au temps d'écho (TE) lors d'une expérience *spin echo* en présence d'un gradient de champ magnétique permanent. Le diagramme de phase correspondant est donné figure 2-3.

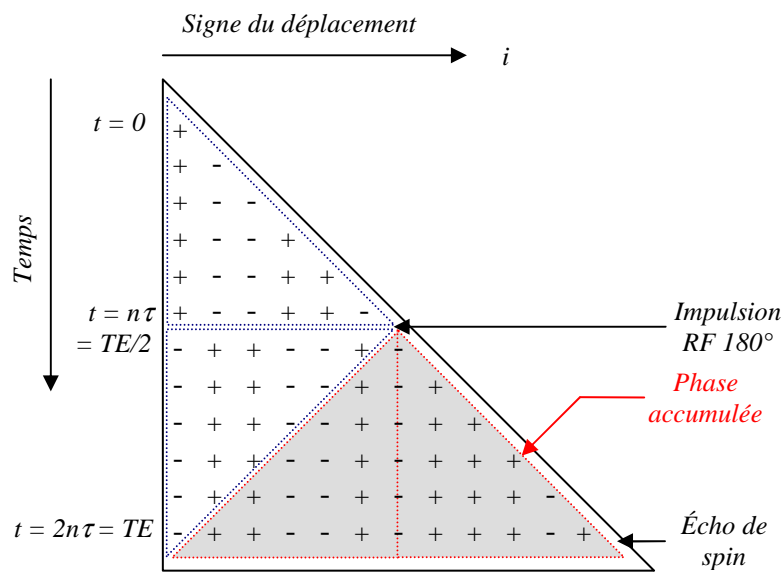


Figure 2-3 : Diagramme de la phase accumulée en présence d'un gradient de champ magnétique permanent dans une séquence *spin echo*. L'impulsion RF 180° inverse la phase des spins.

Le déphasage causé par le gradient de champ magnétique pendant le premier demi temps d'écho, est compensé lors du second demi temps d'écho (triangles en pointillés bleus). La phase accumulée à  $t = 2n\tau = TE$  est donc donnée par la somme des déplacements dans le triangle grisé qui correspond à la somme sur les lignes des deux triangles en pointillés rouges. On obtient donc :

$$\Delta\Phi = -\gamma \times G \lambda \tau \left( \sum_{i=1}^n i \varepsilon_i + \sum_{i=n+1}^{2n} ((2n+1) - i) \varepsilon_i \right)$$

Équation 2-17

Le déphasage quadratique moyen obtenu est alors le double de l'équation 2-15 :

$$\frac{\overline{\Delta\Phi^2}}{2} = 2\gamma^2 G^2 \tau^2 \lambda^2 \frac{n^3}{3}$$

Équation 2-18

Comme précédemment, sachant que  $D = \lambda^2/2\tau$ ,  $t = n\tau$ ,  $TE = 2t$ , on obtient finalement :

$$\overline{\exp(i\Delta\Phi)} = \exp\left(-\frac{2}{3}\gamma^2 G^2 D t^3\right) = \exp\left(-\frac{1}{12}\gamma^2 G^2 D TE^3\right)$$

Équation 2-19

L'équation 2-19 correspond à l'atténuation du signal décrite par Hahn<sup>4</sup> pour l'écho de *spin* en présence de diffusion moléculaire.

## 1.2. La séquence Stejskal-Tanner

En RMN le signal devient sensible à la diffusion moléculaire grâce à l'application de gradients de champ magnétique. Cette technique de mesure utilise en général le principe de gradients pulsés comme la séquence *pulsed gradient spin echo* (PGSE) introduite par Stejskal et Tanner en 1965<sup>3</sup>. La séquence utilisée est une séquence *spin echo* à laquelle sont rajoutés des gradients de champ magnétique (appelés gradients de diffusion) placés de part et d'autre d'une impulsion RF 180° (Figure 2-4).

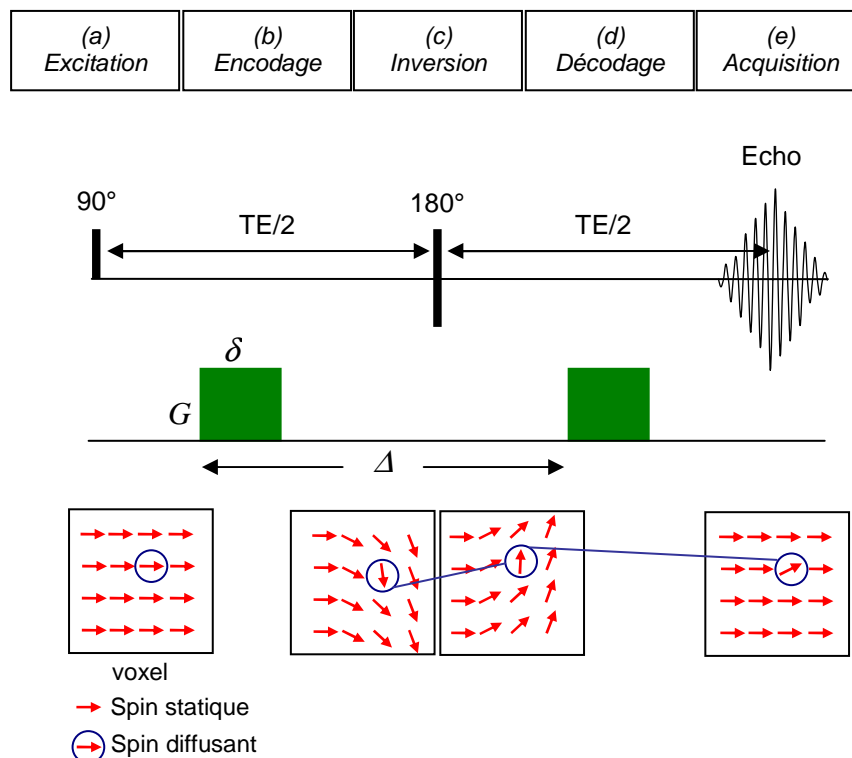


Figure 2-4 : Séquence « *pulsed gradient spin echo* » (PGSE). (a) : Émission d'une impulsion radiofréquence 90° au temps  $t = 0$ . (b) : Application du premier gradient de diffusion (d'intensité  $G$  et de durée  $\delta$ ) qui induit un déphasage des *spins* fonction de leur position. (c) : À  $t = TE/2$  action de la seconde impulsion radiofréquence de refocalisation. (d) : Application du second gradient de diffusion de même intensité et même durée (les *spins* « statiques » sont refocalisés). (e) : Formation de l'écho de *spin* au temps  $t = TE$  : les *spins* diffusants sont déphasés et ne participent pas à la formation de l'écho. Figure inspirée de la thèse de C. Poupon<sup>24</sup>.

Le signal d'une séquence *spin echo*, sans application de gradients de diffusion, à  $t = TE$  (Temps d'écho) est atténué par la relaxation transversale  $T_2$  et est donné par la formule :

$$S(t = TE) = S_0 \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right)$$

Équation 2-20

L'application des gradients de diffusion entraîne une atténuation supplémentaire du signal par la diffusion moléculaire et module le signal RMN comme explicité dans l'équation 2-13 :

$$S(t = TE) = S_0 \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right) \exp(i\Delta\Phi)$$

Équation 2-21

Dans la séquence Stejskal-Tanner, les deux lobes de gradients de diffusion ont pour temps d'application  $\delta$ , pour intensité  $G$  et sont séparés par un temps  $\Delta$  (Figure 2-5).

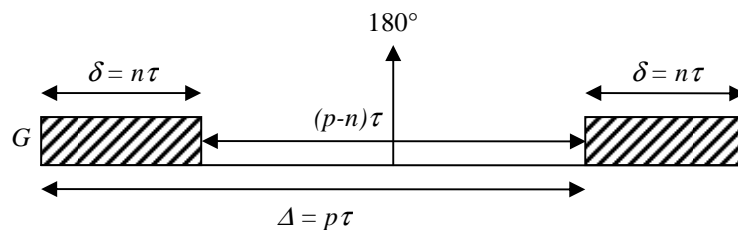


Figure 2-5 : Schéma des deux lobes de gradient de diffusion séparés par un  $180^\circ$  dans la séquence PGSE, où le temps  $p\tau$  est le temps séparant l'application du premier gradient et le début de l'application du second, habituellement noté  $\Delta$ .

Le même type de diagramme de phase que celui explicité pour la séquence *spin echo* en présence d'un gradient de champ magnétique permanent (Figure 2-3) peut être appliqué à la séquence Stejskal-Tanner (Figure 2-6).

La molécule fait  $n$  sauts en présence du premier gradient de champ magnétique,  $(p-n)$  sauts en l'absence de gradient de champ magnétique et enfin,  $n$  sauts en présence du second gradient de champ magnétique.

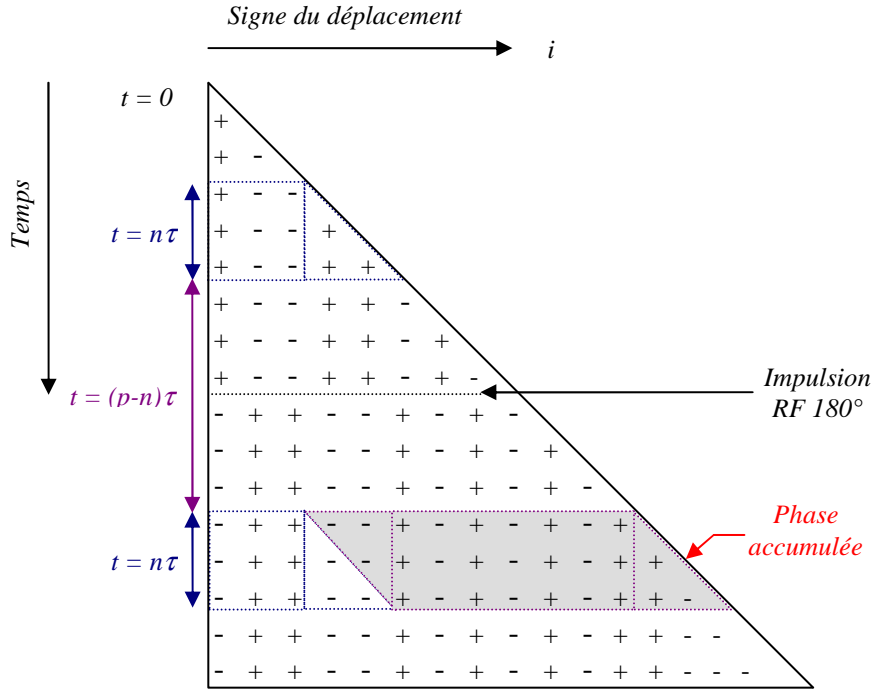


Figure 2-6 : Diagramme de la phase accumulée dans la séquence Stejskal-Tanner. Les spins statiques sont refocalisés.

À partir de la figure 2-6, on constate que la phase accumulée pendant l'application du premier gradient de diffusion est refocalisée lors de l'application du second gradient (zones en pointillés bleu). La phase accumulée au temps d'écho correspond à la partie grisée du diagramme de phase de la figure 2-6 (pointillés violets). On obtient donc la somme de trois termes correspondants aux deux triangles et au rectangle en pointillés violets. La phase accumulée est donnée par :

$$\Delta\Phi = -\gamma \times G \lambda \tau \left( \sum_{i=1}^n ((n+1)-i) \varepsilon_i + \sum_{i=n}^p (n) \varepsilon_i + \sum_{i=p}^{p+n} ((p+n+1)-i) \varepsilon_i \right)$$

Équation 2-22

À partir de l'équation 2-22, le terme de phase quadratique moyen  $\overline{\Delta\Phi^2}$  induit par les gradients de diffusion est donné par :

$$\overline{\Delta\Phi^2} = \gamma^2 G^2 \tau^2 \lambda^2 \frac{n^3}{3} + \gamma^2 G^2 \tau^2 \lambda^2 n^2 (p-n) + \gamma^2 G^2 \tau^2 \lambda^2 \frac{n^3}{3}$$

Équation 2-23

En sommant les termes de l'équation 2-23, on obtient :

$$\overline{\Delta\Phi^2} = \gamma^2 G^2 \tau^2 \lambda^2 n^2 \left( p-n + \frac{2}{3}n \right)$$

Équation 2-24

Sachant que  $D = \lambda^2/2\tau$ ,  $\delta = n\tau$  et  $\Delta = p\tau$ , on obtient finalement :

$$\overline{\Delta\Phi^2} = 2\gamma^2 G^2 \delta^2 D \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right) \Rightarrow \frac{\overline{\Delta\Phi^2}}{2} = \gamma^2 G^2 \delta^2 D \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right)$$

Équation 2-25

En combinant les équations 2-13, 2-21 et 2-25, on obtient l'atténuation de l'écho induite par les gradients de diffusion dans une expérience de Stejskal-Tanner <sup>3</sup> :

$$\frac{S(G)}{S(0)} = \exp \left[ -\gamma^2 G^2 \delta^2 D \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right) \right]$$

Équation 2-26 : Équation de Stejskal-Tanner

Ce terme d'atténuation dépend des conditions expérimentales d'application des gradients de diffusion, à savoir leur intensité ( $G$ ), leur durée d'application ( $\delta$ ) et le temps qui les sépare ( $\Delta$ ). On définit alors le facteur de gradient  $b$  par <sup>3</sup> :

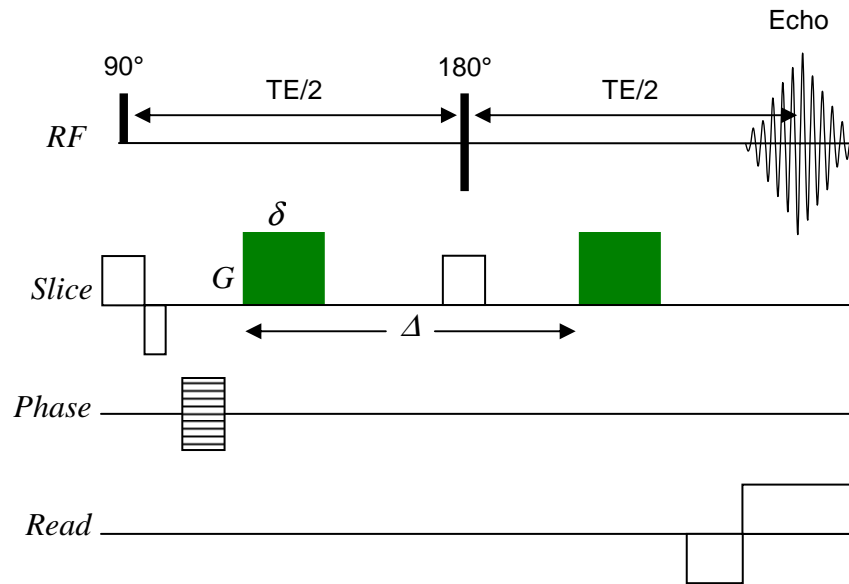
$$\frac{S(G)}{S(0)} = \exp[-bD] \text{ avec } b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right)$$

Équation 2-27

Le paramètre  $b$  est un paramètre expérimental de la diffusion et caractérise la sensibilité de la séquence RMN à la diffusion. Le temps effectif  $(\Delta - \delta/3)$  est le temps de diffusion  $t_{dif}$  pour la séquence Stejskal-Tanner.

### 1.3. Imagerie de diffusion

Le principe de la sensibilité du signal RMN à la diffusion moléculaire en présence de gradients de champ magnétique demeure valable en IRM où on peut introduire dans une séquence d'imagerie des gradients de champ magnétique comme dans la séquence Stejskal-Tanner encore appelée *Pulsed gradient spin echo* (PGSE - Figure 2-7) :



**Figure 2-7 : Schéma de la séquence Stejskal-Tanner (dite PGSE). En vert, les gradients de diffusion, de durée  $\delta$  et d'intensité  $G$ , dont l'application est séparée par un temps  $\Delta$ . En blanc les gradients d'imagerie.**

Dans le cas d'une séquence d'imagerie pondérée diffusion, d'une part les gradients de diffusion peuvent être appliqués dans une direction de l'espace, ou simultanément dans deux ou trois directions de l'espace. D'autre part, l'atténuation du signal est affectée par les gradients d'imagerie. Le facteur de gradient  $b$  doit donc tenir compte de l'intégralité des gradients de champ magnétique contenus dans la séquence. Ainsi, dans le cas général, l'expression du facteur de gradient  $b$  est donnée par <sup>25</sup> :

$$b = \gamma^2 \int_0^{TE} \left( \int_0^t \vec{G}(t') dt' \right)^2 dt$$

**Équation 2-28**

En effet, tout gradient de champ magnétique expérimenté par les molécules contribue à l'atténuation du signal suite à la diffusion moléculaire. Il est donc important d'évaluer la contribution des gradients d'imagerie pour obtenir une mesure précise. Cette contribution est souvent faible mais peut ne pas être négligeable par rapport à celle des gradients de diffusion. Nous détaillerons ces considérations dans le troisième chapitre.

## 2. Imagerie du tenseur de diffusion

Nous avons vu précédemment que l'imagerie de diffusion introduit des gradients supplémentaires aux gradients d'imagerie. L'orientation de ces gradients est importante dans le cas où la mesure s'effectue dans un milieu anisotrope et c'est pour cette raison que



l'imagerie du tenseur de diffusion a été introduite. Rappelons d'abord ce qu'est un milieu anisotrope du point de vue de la diffusion.

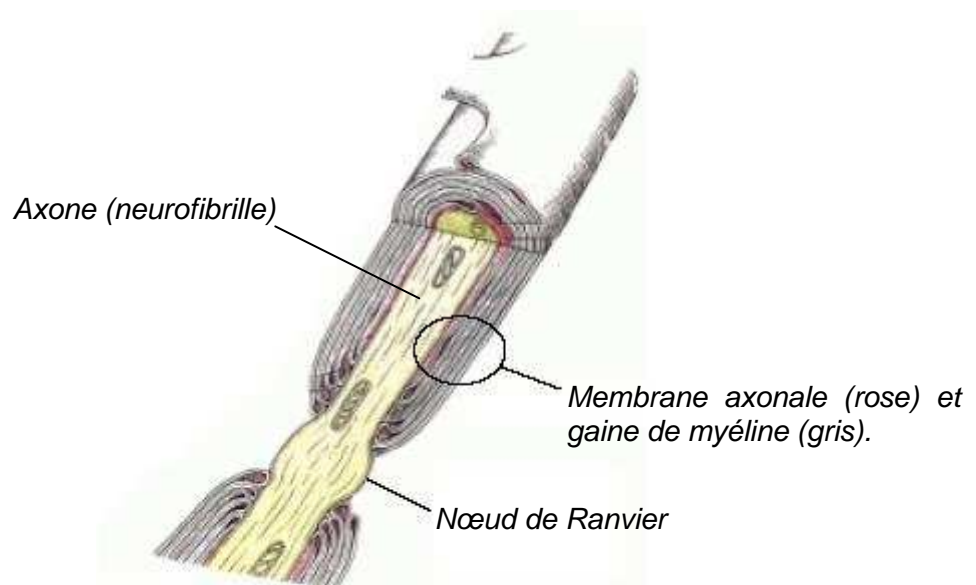
## 2.1. Anisotropie de la diffusion

Dans les tissus biologiques la diffusion de l'eau peut être de différentes natures. Elle peut être isotrope, anisotrope ou restreinte. Les microstructures cellulaires influencent la mobilité de l'eau à cause de l'existence de membranes créant divers compartiments ou encore à cause de l'existence de macromolécules déviant la trajectoire des molécules d'eau. D'autres phénomènes tels que les échanges entre compartiments influencent également la mesure. Le coefficient de diffusion mesuré par RMN est alors appelé coefficient de diffusion apparent (*apparent diffusion coefficient* (ADC)). La valeur du coefficient de diffusion apparent mesuré ne correspond pas au coefficient de diffusion libre dans le milieu dans lequel les molécules diffusent mais reflète leurs interactions avec les structures cellulaires ou macromoléculaires pendant le temps de diffusion. Seule une mesure pendant un temps infiniment court pourrait fournir un coefficient de diffusion reflétant la diffusion libre en fonction de sa masse, de la température et de la viscosité du milieu.

La valeur de l'ADC dépend des conditions expérimentales notamment du temps de diffusion ou de l'orientation spatiale des gradients de champ magnétique dans la séquence. Dans les tissus comme la matière grise du cerveau, où le coefficient de diffusion apparent mesuré est assez indépendant dans les trois directions de l'espace (c.-à-d. le milieu est isotrope), la description des caractéristiques de diffusion par le biais d'un scalaire est suffisante. En revanche, dans un milieu anisotrope comme le muscle cardiaque <sup>26</sup> ou encore la matière blanche du cerveau <sup>27</sup>, ce simple scalaire devient différent si l'on change l'orientation spatiale des gradients de diffusion. Le modèle permettant de décrire cette dépendance directionnelle du déplacement des molécules est appelé tenseur de diffusion [ $D$ ]. Il sera explicité dans le paragraphe « mathématiques du tenseur de diffusion » de ce chapitre.

La première étude de l'anisotropie de diffusion dans le système nerveux a été réalisée par Moseley et coll. <sup>27</sup> sur le chat, et a confirmé que la diffusion était anisotrope dans la matière blanche du cerveau et dans la moelle épinière, et qu'elle était isotrope dans la matière grise. D'autres études, toujours sur le chat, ont montré une anisotropie de diffusion dans le nerf optique <sup>28</sup>. Une des explications de cette anisotropie, soutenue par la plus part des groupes de recherche, serait que dans certaines parties du cerveau il existe des membranes très peu perméables à l'eau, et la diffusion a tendance à se faire le long de ces membranes.

En simplifiant légèrement, les structures des nerfs (périphériques, centraux) et de la matière blanche (moelle épinière, cerveau) sont des structures axonales que l'on peut considérer comme ordonnées avec, essentiellement, les mêmes éléments entrant dans la composition de leur microstructure primaire. La myéline (gaine autour des axones), la membrane axonale, et les neurofibrilles (neurofilament et microtubule) (Figure 2-8) sont trois microstructures orientées longitudinalement qui peuvent créer des barrières pour la diffusion de la molécule, et par conséquent réduire la diffusion perpendiculairement aux fibres par rapport à la diffusion parallèlement aux fibres (Figure 2-9).



**Figure 2-8 : Schéma d'un axone myélinisé : myéline (gaine autour des axones), membrane axonale, et neurofibrilles <sup>24</sup>.**

Cette modélisation amène à introduire la diffusivité principale ou parallèle notée  $D_{//}$  qui correspond à la diffusion le long de la direction des gaines de myéline et la diffusivité orthogonale notée  $D_{\perp}$  qui correspond à la diffusion perpendiculairement à l'axe de ces dernières (Figure 2-9).

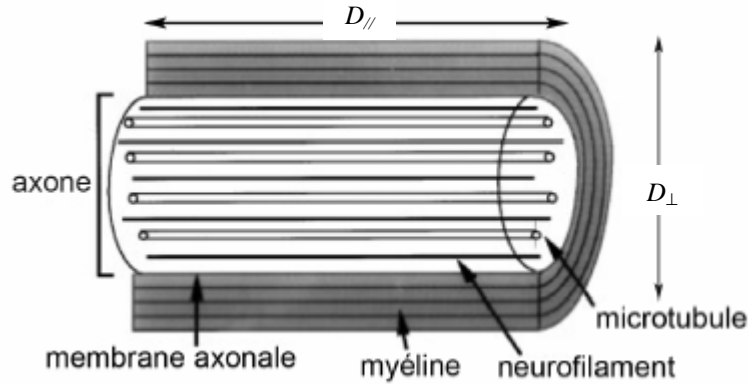


Figure 2-9 : Représentation schématique d'un axone myélinisé et de la diffusion de l'eau en présence de cet axone <sup>29</sup>. Ce schéma montre la diffusion privilégiée selon l'axe principale de l'axone ( $D_{//}$  : diffusivité parallèle) par rapport à la diffusion perpendiculairement à celui-ci ( $D_{\perp}$  : diffusivité orthogonale).

Ainsi dans un faisceau de fibres nerveuses, la diffusion des molécules d'eau se fait également principalement le long des chemins créés par les gaines de myéline (Figure 2-7).

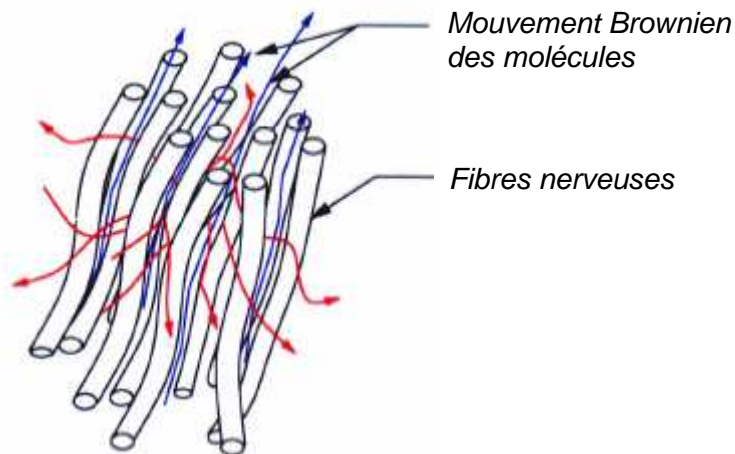


Figure 2-10 : Modélisation d'un faisceau de fibres nerveuses schématisant la diffusion anisotrope des molécules d'eau dans une structure nerveuse <sup>30</sup> : la mobilité perpendiculairement aux fibres (rouge) est diminuée par rapport à celle le long des fibres (bleu).

Ces représentations schématiques sont très utiles pour expliquer le phénomène d'anisotropie de diffusion. Néanmoins, aucune relation entre l'anisotropie de la diffusion et les caractéristiques de la microstructure tissulaire n'a pour l'instant été établie <sup>29</sup>. Pourtant, pour notre étude, ces considérations seront suffisantes <sup>29</sup>. En réalité, les fibres sont rarement isolées et le croisement de certains faisceaux ou les bifurcations très marquées des faisceaux peuvent rendre l'analyse des résultats obtenus plus compliquée (ce point sera détaillé dans le paragraphe 2.4 de ce chapitre).

## 2.2. Mathématiques du tenseur de diffusion

Dans cette partie nous allons discuter les propriétés du tenseur de diffusion et comment l'obtenir expérimentalement par IRM, en détaillant les différents paramètres qui contribuent à cette mesure. Nous détaillerons également les différentes informations auxquelles cette mesure nous permet d'accéder. Comme nous l'avons introduit précédemment, la mesure de la diffusion dans un tissu biologique ne peut pas se réduire à un scalaire lorsque le milieu est hétérogène voire anisotrope. L'idée est donc de mesurer le coefficient de diffusion dans différentes directions de l'espace pour extraire une information spatiale sur la mobilité des molécules d'eau dans le milieu considéré.

La technique d'imagerie du tenseur de diffusion (*diffusion tensor imaging, DTI*) consiste à mesurer la dépendance en terme d'orientation et d'intensité de la diffusion des molécules d'eau dans un milieu, et ce pour chaque voxel de l'image. L'idée est donc d'effectuer une mesure de diffusion comme expliquée dans le paragraphe 1.3 de ce chapitre et de répéter cette mesure dans différentes directions de l'espace. L'orientation des différentes mesures sera choisie dans le but d'avoir une mesure la plus précise possible du tenseur dans l'espace. Cette formulation permet de représenter la diffusion dans les trois directions et les trois plans de l'espace. Le tenseur est une matrice  $3 \times 3$  définie symétrique et positive :

$$[D] = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

Équation 2-29

Cette matrice est définie :

- Symétrique :  $D_{ij} = D_{ji}, (i, j) \in \{x, y, z\}$ , on considère équiprobable le déplacement d'une molécule dans une direction et dans la direction opposée.
- Positive : les termes du tenseur représentent un déplacement quadratique moyen par unité de temps ( $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ).

Notons  $A$ , l'atténuation du signal :  $A = S(G)/S(0)$ , l'équation 2-27 obtenue pour un scalaire, peut donc être étendue au cas tensoriel, et on a :

$$A = \exp \left[ - \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 b_{ij} D_{ij} \right] \quad \text{avec} \quad [b] = \begin{bmatrix} b_{xx} & b_{xy} & b_{xz} \\ b_{xy} & b_{yy} & b_{yz} \\ b_{xz} & b_{yz} & b_{zz} \end{bmatrix}$$

Équation 2-30

$b_{ij}$  est l'élément de la  $i^{\text{ème}}$  ligne et  $j^{\text{ème}}$  colonne de la matrice  $[b]$ . Les termes  $D_{xx}$ ,  $D_{yy}$  et  $D_{zz}$  représentent les éléments diagonaux de la diffusion selon les axes propres du référentiel de l'aimant et  $D_{xy}$ ,  $D_{xz}$  et  $D_{yz}$  la diffusion dans les plans orthogonaux à ces axes.

L'équation 2-30 se développe comme suit :

$$A = \exp \left[ - \left( b_{xx} D_{xx} + b_{yy} D_{yy} + b_{zz} D_{zz} + 2b_{xy} D_{xy} + 2b_{xz} D_{xz} + 2b_{yz} D_{yz} \right) \right]$$

Équation 2-31

### 2.3. Acquisition du tenseur

Si le coefficient de diffusion  $D$  est unidimensionnel, le tenseur de diffusion est tridimensionnel. Pour mesurer le tenseur de diffusion complet il faut donc effectuer au moins six mesures indépendantes avec des gradients de champ magnétique orientés selon six directions différentes (et non colinéaires). Considérons  $S_0$  le signal de référence caractérisé par une acquisition en absence de gradients et  $S_k$ ,  $k = 1$  à 6, les signaux acquis en présence des gradients de champ magnétique dans les six différentes directions de l'espace. À partir de l'équation 2-31 et en utilisant le modèle tensoriel, on peut écrire :

$$\frac{S_k}{S_0} = \exp \left[ - \left( b_{xx}^k D_{xx} + b_{yy}^k D_{yy} + b_{zz}^k D_{zz} + 2b_{xy}^k D_{xy} + 2b_{xz}^k D_{xz} + 2b_{yz}^k D_{yz} \right) \right]$$

Équation 2-32

En utilisant les notations suivantes,

$$[B] = \begin{bmatrix} b_{xx}^1 & b_{yy}^1 & b_{zz}^1 & 2b_{xy}^1 & 2b_{xz}^1 & 2b_{yz}^1 \\ b_{xx}^2 & b_{yy}^2 & b_{zz}^2 & 2b_{xy}^2 & 2b_{xz}^2 & 2b_{yz}^2 \\ b_{xx}^3 & b_{yy}^3 & b_{zz}^3 & 2b_{xy}^3 & 2b_{xz}^3 & 2b_{yz}^3 \\ b_{xx}^4 & b_{yy}^4 & b_{zz}^4 & 2b_{xy}^4 & 2b_{xz}^4 & 2b_{yz}^4 \\ b_{xx}^5 & b_{yy}^5 & b_{zz}^5 & 2b_{xy}^5 & 2b_{xz}^5 & 2b_{yz}^5 \\ b_{xx}^6 & b_{yy}^6 & b_{zz}^6 & 2b_{xy}^6 & 2b_{xz}^6 & 2b_{yz}^6 \end{bmatrix}, [S] = \begin{bmatrix} \ln(S_0 / S_1) \\ \ln(S_0 / S_2) \\ \ln(S_0 / S_3) \\ \ln(S_0 / S_4) \\ \ln(S_0 / S_5) \\ \ln(S_0 / S_6) \end{bmatrix} \text{ et } [D] = \begin{bmatrix} D_{xx} \\ D_{yy} \\ D_{zz} \\ D_{xy} \\ D_{xz} \\ D_{yz} \end{bmatrix}$$

On peut écrire

$$[S] = [B].[D] \text{ et donc } [D] = [B^{-1}].[S].$$

**Équation 2-33**

L'équation 2-33 représente un système linéaire de six équations à six inconnues. Les éléments  $b_{ij}^k$  représentent la matrice  $[B]$  et chaque ligne correspond aux éléments de la matrice  $[b]$  de la  $k^{\text{ième}}$  expérience (Équation 2-30). Elle traduit donc l'influence des gradients de la séquence à l'atténuation du signal. La résolution de ce système permet de définir l'ensemble des éléments du tenseur de diffusion  $[D]$ . Cette représentation est complète mais nécessite une étape supplémentaire pour rendre cet outil indépendant de la direction de mesure.

Le tenseur tel que calculé précédemment est dépendant des directions spatiales d'application des gradients de la séquence et représente donc les valeurs de diffusion dans le référentiel de l'imageur. Pour obtenir des valeurs de diffusion indépendantes du repère du laboratoire et directement liées à l'architecture du tissu, on réécrit le tenseur de diffusion (exprimé à l'origine dans le référentiel OXYZ de l'aimant) dans un nouveau repère en le diagonalisant. Cela consiste à déterminer une nouvelle base OX'Y'Z' dans laquelle le tenseur est diagonal. Diagonaliser le tenseur  $[D]$  revient à résoudre l'équation :

$$[V^{-1}].[D].[V] = [D']$$

**Équation 2-34**

Dans l'équation 2-34,  $[D]$  est le tenseur de diffusion,  $[V]$  la matrice des vecteurs propres et  $[D']$  la matrice diagonale des valeurs propres. Notons ici que, le formalisme mathématique note  $\lambda$  les valeurs propres obtenues après diagonalisation du tenseur. Ces valeurs propres

sont ensuite rangées dans l'ordre croissant. Comme le paramètre  $\lambda$  a été utilisé dans la description du phénomène de diffusion, dans un souci de compréhension nous noterons donc  $D_{min}$ , la valeur propre minimale,  $D_{méd}$ , la valeur propre médiane et  $D_{max}$ , la valeur propre maximale. Ces valeurs propres sont connues sous le nom de diffusivités, on parle alors de diffusivité minimale, médiane et maximale.

L'équation 2-34 s'écrit alors :

$$\begin{bmatrix} \vec{V}_{min} & \vec{V}_{méd} & \vec{V}_{max} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \vec{V}_{min} \\ \vec{V}_{méd} \\ \vec{V}_{max} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} D_{min} & 0 & 0 \\ 0 & D_{méd} & 0 \\ 0 & 0 & D_{max} \end{bmatrix}$$

Équation 2-35

À chaque valeur propre  $D_{min}$ ,  $D_{méd}$ ,  $D_{max}$  correspond un vecteur propre  $\vec{V}_{min}$ ,  $\vec{V}_{méd}$ ,  $\vec{V}_{max}$ . La matrice diagonalisée exprimée dans la base des vecteurs propres est alors indépendante de la direction de mesure, les informations obtenues sont intrinsèques à l'architecture du milieu considéré <sup>31</sup>.

À partir des valeurs propres, Basser et coll. <sup>31</sup> introduisent la notion de valeur moyenne de la diagonale du tenseur :

$$\langle D' \rangle = \frac{1}{3} (D_{min} + D_{méd} + D_{max}) = \frac{1}{3} (D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}) = \langle D \rangle$$

Équation 2-36

Le résultat de l'équation 2-36 est la moyenne des termes diagonaux du tenseur, qui représente la diffusivité moyenne et qui également, dans le cas *in-vivo*, correspond au coefficient de diffusion apparent (ADC) introduit précédemment à une direction.

#### 2.4. Échantillonnage de la sphère de diffusion

Dans le tenseur diagonalisé, pour chaque voxel de l'image, le vecteur propre  $\vec{V}_{max}$  associé à la valeur propre maximale  $D_{max}$ , correspond à la direction privilégiée de diffusion de la molécule d'eau dans le voxel considéré : il est appelé vecteur propre principal. Dans un milieu anisotrope constitué de fibres myélinisées par exemple, ce vecteur propre indique donc la direction principale de diffusion, c'est-à-dire l'orientation des fibres.

Une des difficultés de la mesure du tenseur de diffusion est que le vecteur propre associé à la valeur propre maximale ne représente pas toujours la direction principale de diffusion réelle. C'est le cas par exemple dans un voxel situé à l'intersection entre deux faisceaux de fibres où il est difficile de choisir la direction principale de diffusion.

Pour améliorer la précision de la mesure du tenseur de diffusion dans les échantillons anisotropes et hétérogènes, il a été suggéré d'utiliser un échantillonnage élevé de la sphère de diffusion. Ceci revient à augmenter le nombre d'expériences avec des gradients de diffusion appliqués dans plus de six directions spatiales : c'est l'imagerie du tenseur de diffusion à haute résolution angulaire. Le revers de cet échantillonnage est l'augmentation du nombre d'expériences et donc du temps total d'acquisition.

Différents schémas pour l'échantillonnage de la sphère de diffusion ont été proposés dans la littérature et le choix du schéma d'échantillonnage optimal reste un sujet de discussions.

La figure 2-11 présente différents schémas d'échantillonnage élaborés à partir de polyèdres proposés par Hasan et coll. <sup>32</sup>. Pour une meilleure visibilité de l'échantillonnage spatial, on ne représente pas les vecteurs des directions spatiales, mais leurs projections sur une sphère (dite « sphère de diffusion »). À chaque vecteur sont associés deux sommets symétriques par rapport au centre de la sphère (puisque qu'un vecteur définit une direction et son opposée).

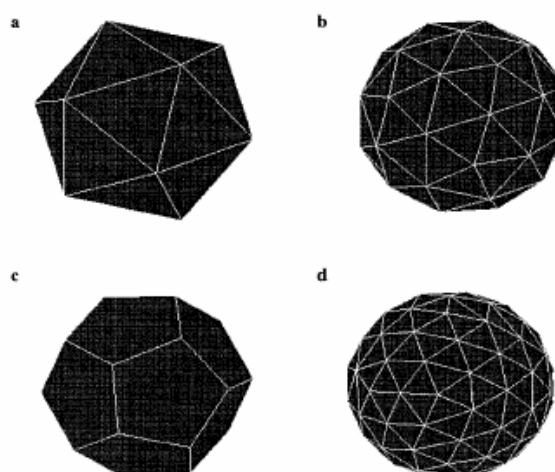


Figure 2-11 : Exemple de schémas d'échantillonnage de la sphère de diffusion. Chaque sommet correspond à l'une des directions spatiales d'un gradient de diffusion avec (a) 6, (b) 21, (c) 10 et (d) 46 directions différentes <sup>32</sup>.



Deux paramètres sont à considérer. D'une part le choix des directions pour l'échantillonnage de la sphère de diffusion, c'est-à-dire la répartition spatiale des différentes directions des gradients de diffusion. Et d'autre part, le nombre de directions échantillonnées.

Pour un même temps d'acquisition total du tenseur, on peut soit privilégier le nombre d'accumulations au détriment du nombre de directions échantillonnées, soit le contraire. Dans le premier cas on favorise le rapport signal sur bruit des images, et dans le second cas, on privilégie l'échantillonnage de la sphère de diffusion. Néanmoins, le choix entre les deux n'est pas trivial.

Papadakis et coll.<sup>33</sup> puis Skare et coll.<sup>34</sup> ont étudié en premier, grâce à des simulations, différents schémas d'échantillonnage de la sphère de diffusion basés sur des calculs de variance des mesures de fraction d'anisotropie sur un échantillon anisotrope et hétérogène. Papadakis et coll. ont démontré qu'un schéma d'échantillonnage à 24 directions spatiales était plus performant qu'un schéma à six directions. Dans le même temps, Skare et coll. concluaient également que pour des mesures d'anisotropie un échantillonnage à 30 directions était plus performant qu'un échantillonnage à six directions. Néanmoins, aucun auteur n'avait estimé le nombre minimum d'orientations spatiales nécessaires à une mesure robuste de l'anisotropie. En 2000, Papadakis et coll.<sup>35</sup> concluent à un nombre minimum de directions de codage  $N_c$  tel que  $18 \leq N_c \leq 21$ . Pourtant, en 2001, Hasan et coll.<sup>32</sup> testent la performance des schémas d'échantillonnage par des simulations de Monte Carlo et concluent qu'il n'y a pas d'avantage à utiliser plus de six directions d'échantillonnage, tant que le schéma d'échantillonnage de la sphère de diffusion suit un icosaèdre.

L'utilité d'un échantillonnage à plus de 6 directions est admise dès lors que le milieu est anisotrope et hétérogène (c.-à-d. avec un grand nombre de fibres qui se croisent par exemple). Si, dans un milieu très anisotrope mais sans croisement de fibres (c'.-à-d. une seule direction de fibres), 6 mesures semblent suffire, la mesure dans un voxel où des fibres se croisent peut être faussée par un manque de directions d'échantillonnage.

Pour quantifier l'incertitude de la mesure de l'orientation des fibres, Jones<sup>36</sup> introduit la notion de cône d'incertitude. Pour chaque voxel, ce cône d'incertitude est une estimation de l'intervalle de confiance de la mesure de la direction du vecteur propre principal.

Cette mesure est réalisée grâce à la méthode « *bootstrap* », une méthode de ré-échantillonnage qui consiste à acquérir un très grand nombre d'échantillons (échantillons *bootstrap*, ici les signaux pondérés diffusion) pour lesquels l'orientation des gradients de

diffusion est choisie aléatoirement. On obtient par conséquent une suite de paramètres, la théorie de cette méthode montre que la suite de paramètres obtenue converge vers la réelle distribution du paramètre.

Jones <sup>36</sup> montre que ce cône d'incertitude est directement relié à la structure des tissus dans lesquels on cherche à déterminer l'orientation des fibres. Plus la structure est complexe (croisement ou fusion de fibres), et plus le cône d'incertitude est large (c'.-à-d. que l'incertitude est forte) <sup>36</sup>.

En 2004, Jones <sup>37</sup> publie une étude dans laquelle il relie cette notion de cône d'incertitude au nombre de directions spatiales du schéma d'échantillonnage des gradients de diffusion. Il conclue alors que des mesures robustes d'indices d'anisotropie (c'.-à-d. permettant d'obtenir une faible incertitude sur la mesure) nécessitent un échantillonnage des gradients de diffusion dans au moins 20 directions spatiales différentes.

Plus intuitivement, en considérant un cas simple, il est possible d'expliquer l'importance d'effectuer un plus grand nombre de directions d'échantillonnage. Considérons deux faisceaux de fibres alignées avec une anisotropie uniforme et élevée. Un paquet est aligné selon une direction X et l'autre selon une direction Y orthogonale à X. On peut imaginer un schéma d'échantillonnage des gradients de diffusion pour lequel la direction X est bien échantillonnée (c'.-à-d. que plusieurs directions du schéma d'échantillonnage sont quasiment colinéaires à la direction X) alors que l'échantillonnage de la direction Y est faible (c'.-à-d. qu'aucune des directions du schéma d'échantillonnage n'est colinéaire à la direction Y). Dans ces conditions, la résolution du système linéaire qui conduit au tenseur sera faussée puisque la direction X est bien déterminée alors que la direction Y est sous échantillonnée. Avec un tel schéma d'échantillonnage, la direction mesurée est estimée en termes de nombre de trajectoires passant le long du chemin de la fibre, qui serait meilleur selon l'axe X que selon l'axe Y. Ainsi, le schéma d'échantillonnage aurait introduit un biais dans notre estimation de la direction des fibres. Ceci montre bien la nécessité d'effectuer un grand nombre de directions d'échantillonnage.

Cette problématique, qui à l'heure actuelle est un sujet de débat dans la littérature, permet de montrer la difficulté de réaliser des mesures précises d'anisotropie dans des structures complexes.

Dans le cas d'un échantillonnage à plus de six directions spatiales, l'équation 2-33 peut être généralisée à  $n$  dimensions où  $n$  correspond au nombre de directions codées (c'.-à-d. au nombre d'expériences).

$$[B] = \begin{bmatrix} b_{xx}^1 & b_{yy}^1 & b_{zz}^1 & 2b_{xy}^1 & 2b_{xz}^1 & 2b_{yz}^1 \\ b_{xx}^2 & b_{yy}^2 & b_{zz}^2 & 2b_{xy}^2 & 2b_{xz}^2 & 2b_{yz}^2 \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ b_{xx}^n & b_{yy}^n & b_{zz}^n & 2b_{xy}^n & 2b_{xz}^n & 2b_{yz}^n \end{bmatrix}, [S] = \begin{bmatrix} \ln(S_0 / S_1) \\ \ln(S_0 / S_2) \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \ln(S_0 / S_n) \end{bmatrix} \text{ et } [D] = \begin{bmatrix} D_{xx} \\ D_{yy} \\ D_{zz} \\ D_{xy} \\ D_{xz} \\ D_{yz} \end{bmatrix}$$

Équation 2-37

On obtient un système de  $n$  équations à six inconnues. La résolution de ce système se fait par la méthode d'ajustement des moindres carrés car le nombre d'équations est supérieur au nombre d'inconnues.

Un système de  $n$  équations à six inconnues est défini par :

$$Y_i = \sum_{j=1}^6 A_j X_{ij} \text{ avec } i = 1 \text{ à } n \text{ et } j = 1 \text{ à } 6.$$

Équation 2-38

La solution au sens des moindres carrés consiste à trouver les coefficients  $A_j$  qui minimisent la quantité  $K$  donnée par :

$$K = \sum_{i,j} (Y_i - A_j X_{ij})^2 \text{ avec } i \text{ variant de } 1 \text{ à } n.$$

Équation 2-39

Les paramètres  $A_j$  correspondent aux coefficients du tenseur de diffusion.

Une alternative proposée au problème de croisement de fibres serait l'imagerie  $q$ -ball décrite par Tuch<sup>38</sup> qui permet de déterminer le profil de probabilité de déplacement de la molécule diffusante. Cette approche étend le modèle du tenseur à un modèle de tenseurs multiples (avec variation du paramètre temps de diffusion) dans un voxel. Dans cette théorie, l'atténuation du signal est définie pour deux paramètres,  $q$  et  $\Delta$  où  $q = (\gamma/2\pi).G.\delta$ . On rappelle que  $\Delta$  est le temps séparant l'application des gradients de diffusion et  $\delta$  leur durée d'application. On réalise des acquisitions multiples en faisant varier ces deux paramètres, l'atténuation du signal (fonction de ces deux paramètres) est liée à la probabilité de

déplacement de la molécule par transformée de Fourier. La Variation du paramètre  $\Delta$  nous donne accès à la taille des différents compartiments.

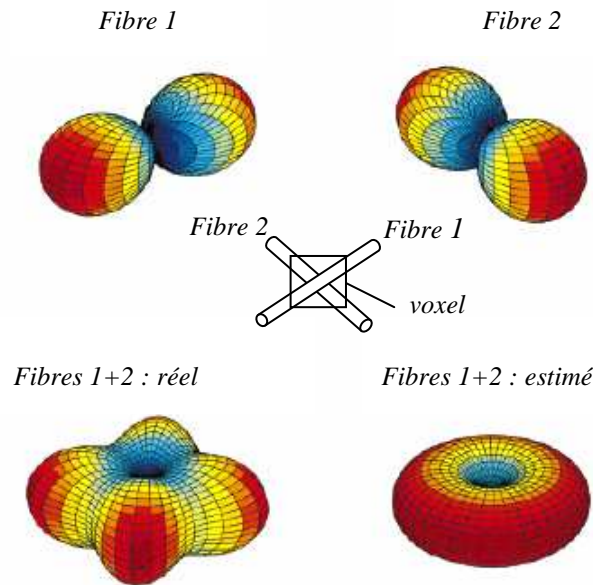


Figure 2-12 : Représentation en coordonnées sphériques de la diffusivité simulée dans le cas de deux fibres cylindriques identiques et perpendiculaires. En haut apparaît la représentation de la diffusion dans les fibres si elles sont considérées comme isolées : en forme de « cacahuète » avec le grand axe dans la direction de la fibre. En bas à gauche la représentation réelle de la diffusion dans le voxel considéré et à droite la représentation estimée avec le modèle classique du tenseur de diffusion <sup>39</sup>.

## 2.5. Le paramètre $b$ et le temps de diffusion

### Le paramètre $b$

Le paramètre  $b$ , comme nous l'avons vu précédemment, est un paramètre expérimental qui traduit la sensibilité de la séquence RMN au phénomène de la diffusion moléculaire. Le choix de sa valeur est fondamental et dépend de la valeur du coefficient de diffusion que l'on désire mesurer puisqu'il conditionne l'atténuation du signal obtenue après application des gradients de diffusion.

Si l'on considère la valeur  $b$  dans sa globalité, il est important de fixer la valeur optimale en fonction de la mesure à effectuer. Si la valeur de  $b$  est trop faible, le signal pondéré diffusion est peu atténué. Si l'atténuation (c'.-à-d. le contraste en diffusion) est trop faible par rapport au niveau de bruit contenu dans l'image, la mesure du coefficient de diffusion est imprécise (Figure 2-13). Si la valeur de  $b$  est trop élevée, l'atténuation du signal sera très forte à tel point que l'amplitude du signal atténué peut se retrouver au dessous de la valeur seuil du bruit. Ceci implique une sous estimation dans la mesure des valeurs élevées de coefficient de diffusion, puisque le niveau de bruit est plus élevé que le signal pondéré diffusion (Figure 2-13 – l'atténuation du signal mesurée est moins importante que l'atténuation réelle).

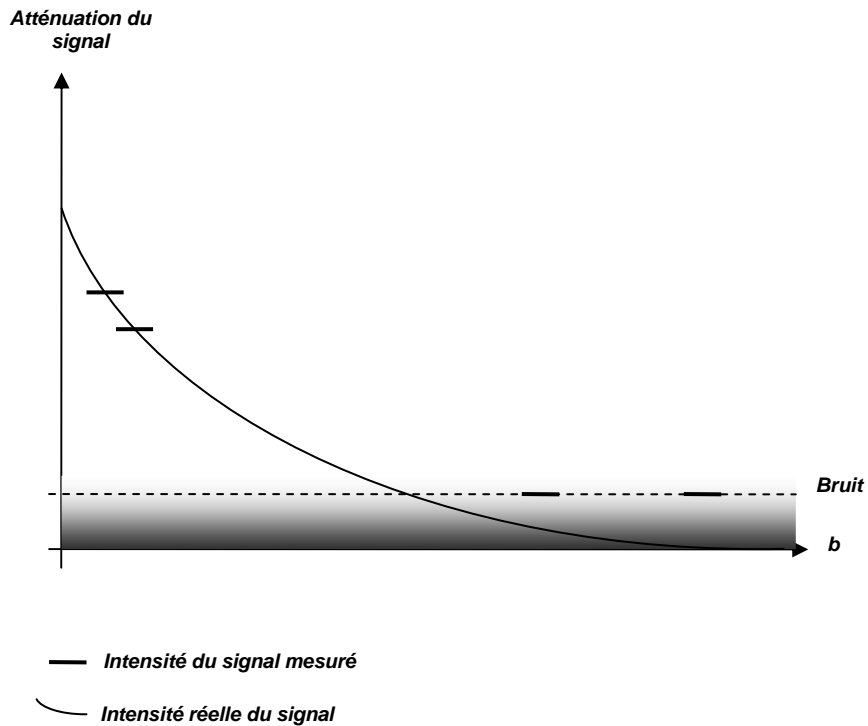


Figure 2-13 : Schéma du signal mesuré en imagerie de diffusion en fonction de la valeur de  $b$  choisie [Extrait de : *ESMRMB diffusion lectures 2005*, par S. Skare]

Il a été montré que la valeur optimale de  $b$  correspond à un facteur  $b.D \approx 1$ <sup>40</sup> ce qui correspond à une atténuation du signal de l'ordre de 0.4 (correspondant à  $e^{-1}$ ).

Dans les tissus hétérogènes et compartimentés, il est donc difficile de trouver une valeur optimale de  $b$  pour l'ensemble de l'image. Dans le cerveau par exemple, où la valeur optimale sera différente dans le tissu cérébral et dans le liquide céphalorachidien, il convient de moyenner cette valeur de  $b$  en fonction des parties dans lesquelles on désire mesurer la diffusion. Même pour un type de tissu donné, si ce dernier est anisotrope, il n'existe pas réellement de valeur de  $b$  optimale puisque l'atténuation du signal obtenue est dépendante de la direction dans laquelle sont appliqués les gradients de diffusion.

La valeur de  $b$  communément choisie pour des mesures dans le cerveau est de l'ordre de  $1000 \text{ s/mm}^2$ <sup>40</sup>. Cette valeur est choisie indépendamment du liquide céphalorachidien car la mesure de son coefficient de diffusion ne présente pas d'intérêt particulier. Elle représente une moyenne qui tient compte des différentes valeurs de coefficient de diffusion entre les structures tissulaires du cerveau. En effet, la valeur moyenne du coefficient de diffusion dans le cerveau est de l'ordre de  $0.7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  correspondant à un  $b$  optimal de  $1300 \text{ s/mm}^2$  et la diffusivité maximale dans la matière blanche est de l'ordre de  $1.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  correspondant à un  $b$  optimal de  $700 \text{ s/mm}^2$ .

## Le temps de diffusion

Contenu dans le calcul de  $b$ , le temps de diffusion  $t_{dif}$  est un paramètre qui influe fortement sur la mesure de la diffusion. Son choix est lié à la microstructure du milieu dans lequel la molécule diffuse. Dans le cas de diffusion libre, les molécules diffusent dans un milieu homogène et isotrope sans restrictions, la valeur du temps de diffusion n'affectera pas la mesure du coefficient de diffusion apparent.

En revanche, dans un milieu compartimenté et hétérogène la mesure du coefficient de diffusion conduit à une mesure du coefficient de diffusion apparent dont la valeur est fortement dépendante du temps de diffusion. Si le temps de diffusion est très court et que les déplacements de la molécule pendant ce temps de mesure sont inférieurs à la taille du compartiment, alors on mesure le coefficient de diffusion libre de la molécule dans le milieu (c'.-à-d. que la molécule ne rencontre pas de barrières pendant la mesure). En revanche, pour un temps de diffusion élevé, le parcours moyen de la molécule devient constant (c'.-à-d. que le déplacement mesuré pendant  $t_{dif}$  sera toujours le même). Ce temps limite est en rapport avec la taille du compartiment. Ainsi, dans un milieu compartimenté, la valeur du parcours moyen mesuré diminue lorsque le temps de diffusion augmente, jusqu'à atteindre une valeur constante.

Dans une structure ordonnée comme la matière blanche, la discussion sur la valeur du temps de diffusion doit tenir compte de l'orientation spatiale des gradients de champ magnétique par rapport à celle des fibres. Si les gradients sont appliqués dans l'axe des fibres, lorsqu'on augmente le temps de diffusion, cela n'a pas d'incidence sur la mesure du coefficient de diffusion puisque le déplacement des molécules dans cette direction est supposé libre. En revanche, si les gradients sont appliqués perpendiculairement à l'axe des fibres, lorsqu'on augmente le temps de diffusion on mesure un coefficient de diffusion plus faible puisque dans la direction transverse aux fibres, la diffusion est supposée restreinte. De ce fait, augmenter le temps de diffusion permet d'accroître la différence entre les diffusivités minimales,  $D_{min}$ , et maximales,  $D_{max}$ , du tenseur de diffusion.

Le Bihan et coll. <sup>41</sup> ont montré que pour un temps de diffusion compris entre 19 et 79 ms, il n'y avait pas de dépendance au temps de la mesure du coefficient de diffusion apparent.

Dans la pratique, le choix du paramètre  $t_{dif}$  est lié aux conditions expérimentales. Ainsi, en *spin echo*, à cause de la décroissance en  $T_2$ , la valeur de  $t_{dif}$  ne peut pas être trop élevée, particulièrement à haut champ magnétique statique (puisque le  $T_2$  est raccourci).

## 2.6. Visualisation et paramètres déduits du tenseur de diffusion

Toutes les images présentées dans cette partie sont issues de nos résultats, les signaux ont été acquis avec un balayage spiral à densité variable de l'espace-k, sur notre imageur 7-T puis reconstruites avec nos programmes de traitement.

### 2.6.1. Représentation graphique du tenseur

Les trois composantes du tenseur diagonalisé avec leurs vecteurs propres associés peuvent être représentés sous forme d'ellipsoïde, illustrant ainsi la notion d'anisotropie de diffusion. L'ellipsoïde obéit à l'équation <sup>42</sup> :

$$\left( \frac{x'}{\sqrt{2D_{\min}t_{dif}}} \right)^2 + \left( \frac{y'}{\sqrt{2D_{\text{méd}}t_{dif}}} \right)^2 + \left( \frac{z'}{\sqrt{2D_{\max}t_{dif}}} \right)^2 = 1$$

**Équation 2-40**

Où  $D_{\min}$ ,  $D_{\text{méd}}$ ,  $D_{\max}$  sont les diffusivités principales dans le repère  $OX'Y'Z'$  formé des vecteurs propres,  $t_{dif}$  le temps de diffusion et  $\sqrt{2D_{\min}t_{dif}}$ ,  $\sqrt{2D_{\text{méd}}t_{dif}}$ ,  $\sqrt{2D_{\max}t_{dif}}$  les distances quadratiques moyennes parcourues par la molécule dans le repère  $OX'Y'Z'$  pendant le temps de diffusion. Par définition on présente les valeurs propres dans l'ordre croissant, c'est-à-dire que  $D_{\min} < D_{\text{méd}} < D_{\max}$ . Le vecteur propre qui correspond à la valeur propre maximale ( $D_{\max}$ ) et détermine la direction principale de la diffusion des molécules d'eau pour chaque voxel de l'image, représente le grand axe de l'ellipsoïde (Figure 2-14).

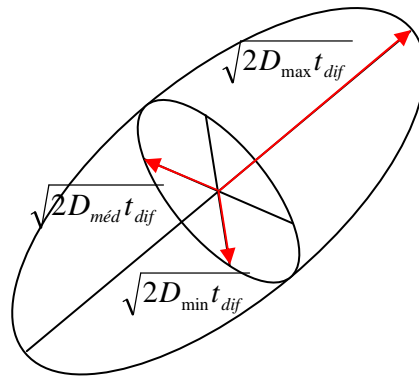


Figure 2-14 : Représentation graphique du tenseur diagonalisé sous forme d'ellipsoïde formé des valeurs propres et vecteurs propres associés. Les demi-axes correspondent à la distance quadratique moyenne parcourue par la molécule d'eau pendant le temps  $t_{dif}$ <sup>42</sup>. La direction du vecteur propre associé à la valeur propre maximale ( $D_{max}$ ) représente la direction de diffusion principale de la molécule d'eau (grand axe de l'ellipsoïde).

### 2.6.2. Images pondérées diffusion

Elles représentent les images acquises lors de l'expérience de diffusion. Elles sont au nombre minimum de 6 (six images pondérées diffusion chacune obtenue avec application des gradients de diffusion selon une des six directions différentes de l'espace). À cela s'ajoute une image de référence obtenue en l'absence de gradients de diffusion.

L'image de référence ou image anatomique possède le meilleur rapport signal sur bruit (car il n'y a pas de pondération en diffusion) et c'est, en pratique, sur cette image que nous le mesurons et que nous délimitons nos régions d'intérêt. Sur les images pondérées diffusion on distingue les zones dans lesquelles les fibres sont orientées selon la direction spatiale d'application des gradients de diffusion. En effet, les zones de l'image qui apparaissent en hyposignal sont celles où la diffusion se fait dans l'axe du gradient de diffusion appliqué.

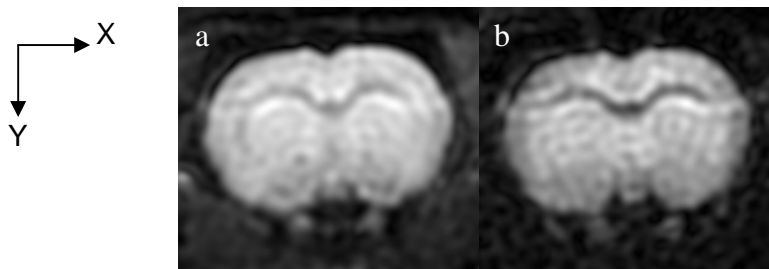


Figure 2-15 : Images de cerveau de rat à 7-T (FOV = 50 mm, matrice 128 x 128). (a) Image de référence, le contraste permet de distinguer le corps calleux du cortex. (b) Image pondérée diffusion ( $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ ) avec application des gradients de diffusion selon la direction X. La partie en hyposignal sur l'image b est le corps calleux où la diffusion se fait selon l'axe d'application des gradients de diffusion (gauche-droite).



### 2.6.3. Images du tenseur de diffusion

Elles représentent l’affichage sur une échelle de niveaux de gris des valeurs propres du tenseur ( $D_{\min}$ ,  $D_{\text{méd}}$  ou  $D_{\max}$ ) ou bien de la diffusivité moyenne ( $DM = (D_{\min} + D_{\text{méd}} + D_{\max})/3$ ) pour chaque pixel de l’image. On rappelle qu’elles sont obtenues après résolution du système linéaire et diagonalisation du tenseur. On peut donc afficher en niveaux de gris les cartes de diffusivité minimale, diffusivité médiane, diffusivité maximale ou encore diffusivité moyenne.

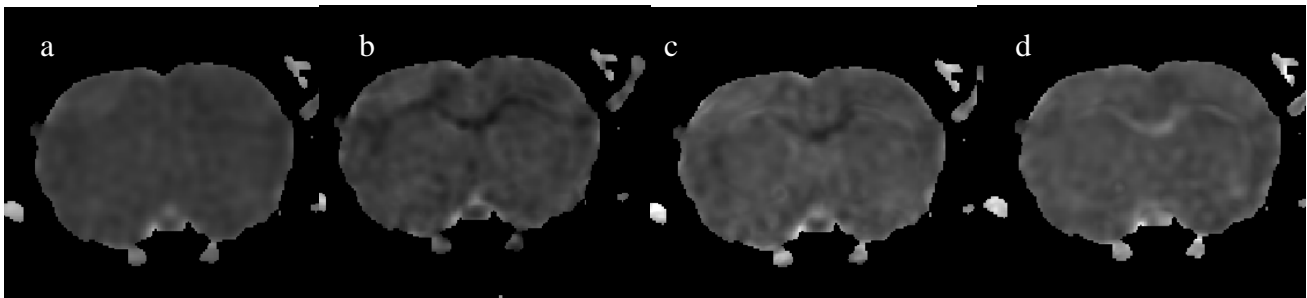


Figure 2-16 : Images du tenseur de diffusion sur cerveau de rat à 7-T (FOV = 50 mm, matrice 128 x 128, et  $b$  de 1000 s/mm<sup>2</sup>). (a) Diffusivité moyenne : on ne distingue pas la matière blanche de la matière grise puisque leur diffusivité moyenne est équivalente. (b) Diffusivité minimale, (c) diffusivité médiane, (d) diffusivité maximale. On peut voir le corps calleux, en hyposignal sur la carte de diffusivité minimale (b) et en hypersignal sur la carte de diffusivité maximale (d).

### 2.6.4. Indices et cartes d’anisotropie

Dans cette partie, nous appellerons  $D$  le tenseur diagonalisé, formé des valeurs propres  $D_{\min}$ ,  $D_{\text{méd}}$  et  $D_{\max}$  (au lieu de  $D'$ ). À partir des valeurs propres il est aisé de calculer des indices d’anisotropie qui nous renseignent sur les écarts entre les valeurs diagonales du tenseur de diffusion. Ce sont des scalaires sans dimension qui reflètent le caractère plus ou moins anisotrope du milieu dans lequel la molécule diffuse. Ces scalaires sont des paramètres physiques significatifs et invariants qui nous donnent donc des informations sur l’organisation de la structure intrinsèque du milieu considéré.

Pour évaluer l’anisotropie du milieu, deux définitions différentes sont couramment utilisées, ce sont : la fraction d’anisotropie et l’anisotropie relative.

Notons que, dans un souci de cohérence, nous utiliserons dans cette partie les notations des articles originaux sur lesquels nous nous sommes basés et qui sont cités en référence.

Introduisons pour commencer la notion de norme du tenseur qui correspond à la racine carrée de son produit scalaire  $(\mathbf{D}:\mathbf{D})^{1/2}$  où  $\mathbf{D}:\mathbf{D}$  est donné par :

$$\mathbf{D}:\mathbf{D} = \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 D_{ij}^2 = D_{\min}^2 + D_{\text{méd}}^2 + D_{\max}^2$$

Équation 2-41

Cette notion de norme, qui sera utilisée pour la définition des deux indices, fraction d'anisotropie et anisotropie relative, va servir à déterminer la part anisotrope par rapport à la part isotrope du tenseur de diffusion. Cette méthode de mesure d'anisotropie introduite par Basser et Pierpaoli<sup>31</sup> utilise deux propriétés, la mesure d'anisotropie doit :

- (1) être un scalaire invariant (par rapport à l'ordre d'application des valeurs propres)
- (2) quantifier la part anisotrope du tenseur de diffusion

Le premier indice d'anisotropie qu'ils ont proposé noté  $D : D$  est donné par :

$$D : D = (D_{\min} - \langle D \rangle)^2 + (D_{\text{méd}} - \langle D \rangle)^2 + (D_{\max} - \langle D \rangle)^2 \text{ où } \langle D \rangle = (D_{\min} + D_{\text{méd}} + D_{\max})/3$$

Équation 2-42

À un facteur près, cet indice représente la variance du tenseur diagonalisé. Cette quantité est invariante par définition car c'est une fonction des valeurs propres uniquement (c'.-à-d. qu'elle est indépendante de l'ordre dans lequel ces valeurs propres sont assignées dans l'équation). Elle représente la somme des carrés des déviations entre les diffusivités ( $D_{\min}$ ,  $D_{\text{méd}}$  et  $D_{\max}$ ) et la diffusivité moyenne. Elle est donc élevée lorsque le milieu est anisotrope.

Néanmoins, afin de comparer plus aisément les valeurs obtenues entre les différentes études, des indices normalisés ont été introduits. C'est le cas de la fraction d'anisotropie et de l'anisotropie relative.

### Fraction d'anisotropie (FA) :

La fraction d'anisotropie est l'indice le plus utilisé. FA est l'écart type des diffusivités ( $D_{\min}$ ,  $D_{\text{méd}}$  et  $D_{\max}$ ) normalisé par rapport à la norme du tenseur<sup>31</sup> :

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{D : D}}{\sqrt{\mathbf{D}:\mathbf{D}}}$$

Équation 2-43

En remplaçant  $D:D$  et  $\mathbf{D}:\mathbf{D}$  par les formules des équations 2-41 et 2-42, l'équation 2-43 s'écrit <sup>31</sup> :

$$FA = \sqrt{\frac{(D_{\min} - D_{\text{méd}})^2 + (D_{\text{méd}} - D_{\max})^2 + (D_{\max} - D_{\min})^2}{2(D_{\min}^2 + D_{\text{méd}}^2 + D_{\max}^2)}}$$

Équation 2-44

FA est compris entre 0 et 1 ; 0 pour un milieu isotrope et 1 pour un milieu infiniment anisotrope.

### Anisotropie relative (RA) :

RA est le rapport de la norme de la part anisotrope du tenseur et de la norme de la part isotrope du tenseur <sup>31</sup> (c.-à-d. l'écart type des diffusivités ( $D_{\min}$ ,  $D_{\text{méd}}$  et  $D_{\max}$ ) normalisé par rapport à la diffusivité moyenne).

$$RA = \frac{1}{\sqrt{3}} \frac{\sqrt{D:D}}{\langle D \rangle}$$

Équation 2-45

Comme précédemment, en remplaçant  $D:D$  et  $\langle D \rangle$  par les formules de l'équation 2-42, l'équation 2-45 s'écrit encore <sup>31</sup> :

$$RA = \frac{\sqrt{(D_{\min} - D_{\text{méd}})^2 + (D_{\text{méd}} - D_{\max})^2 + (D_{\max} - D_{\min})^2}}{(D_{\min} + D_{\text{méd}} + D_{\max})}$$

Équation 2-46

RA est compris entre 0 et  $\sqrt{2}$  ; 0 pour un milieu isotrope et  $\sqrt{2}$  pour un milieu infiniment anisotrope.

Pour FA et RA lorsque la diffusion est isotrope, les valeurs propres sont équivalentes et les différences ( $D_i - D_j$ ) tendant vers zéro, les indices tendent également vers zéro. En revanche, lorsque la diffusion est anisotrope les différences ( $D_i - D_j$ ) sont plus grandes (c.-à-d. l'écart type entre les valeurs propres augmente) et de ce fait les indices augmentent. Dans ce dernier cas, pour les deux indices, la norme de la partie anisotrope du tenseur est augmentée.

Il existe d'autres indices d'anisotropie dans la littérature comme le rapport de volume ou l'anisotropie cylindrique, mais ces indices sont beaucoup moins utilisés dans les applications que les deux définis précédemment.

Reprenons les ellipsoïdes du tenseur de diffusion introduits précédemment pour différencier les types de diffusion possibles et les indices d'anisotropie qui leurs sont associés (Figure 2-17).

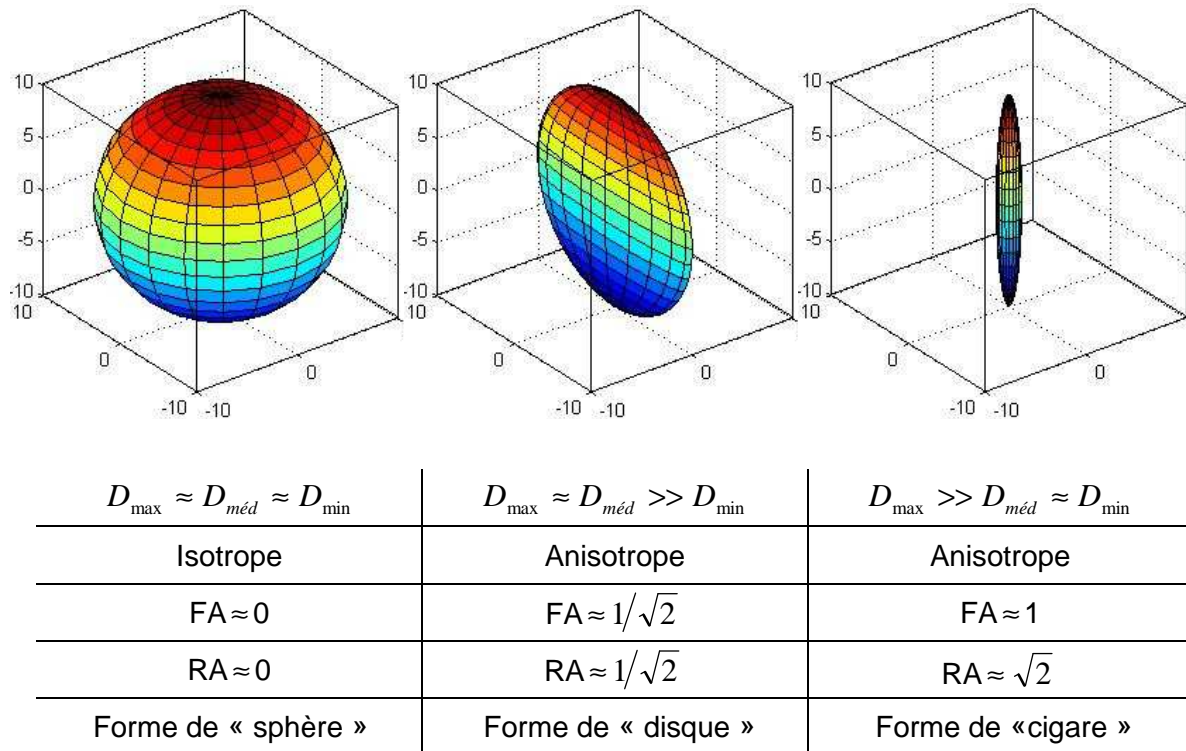


Figure 2-17 : Trois représentations géométriques sous forme d'ellipsoïdes. Le tableau expose sous chaque ellipsoïde, ses valeurs propres, son anisotropie, sa FA, sa RA et sa forme géométrique.

La représentation géométrique du tenseur (Figure 2-17) permet de visualiser les caractéristiques de la diffusion pour chaque pixel d'une image. L'indice d'anisotropie informe sur l'anisotropie et l'ellipsoïde complète géométriquement cette information. Ainsi cette représentation géométrique peut permettre de différencier certains tissus cérébraux (matière blanche → « cigare », matière grise → « sphère de rayon moyen », liquide céphalorachidien → « sphère de grand rayon » par exemple).

Ces scalaires sont très utiles, néanmoins leur précision est directement liée à la qualité des images pondérées diffusion (c'.-à-d. le rapport signal sur bruit). Lorsque les images pondérées diffusion sont bruitées, les indices d'anisotropie présentent un biais positif. Pierpaoli et coll. <sup>43</sup> ont montré grâce à une simulation de Monte Carlo d'expériences de DTI

qu'en présence de bruit, la valeur propre minimale  $D_{min}$  est toujours plus petite que sa valeur réelle et la valeur propre maximale  $D_{max}$  est toujours plus élevée que sa valeur réelle. Cette dispersion de la mesure, appelée répulsion des valeurs propres, se traduit donc par une augmentation de la valeur des indices d'anisotropie. Il est donc nécessaire d'obtenir des images pondérées diffusion avec un très bon rapport signal sur bruit pour des mesures précises d'indices d'anisotropie. Certains auteurs ont travaillé sur les différences de sensibilité au bruit des indices d'anisotropie. FA et RA présentent le meilleur rapport contraste sur bruit <sup>44</sup>, et Hasan et coll. <sup>45</sup> montrent que FA est moins sensible au bruit que RA.

À partir des indices d'anisotropie, on peut reconstruire des cartes d'anisotropie qui représentent l'affichage en niveaux de gris de la valeur des indices d'anisotropie pour chaque pixel de l'image. On présente dans la figure 2-18 des cartes de fraction d'anisotropie et d'anisotropie relative du cerveau de rat. Les parties en hypersignal sont plutôt anisotropes (c.-à-d. indice d'anisotropie proche de 1 pour FA et de  $\sqrt{2}$  pour RA) alors que les parties en hyposignal sont plutôt isotropes (c.-à-d. indice d'anisotropie proche de 0 pour FA et RA).

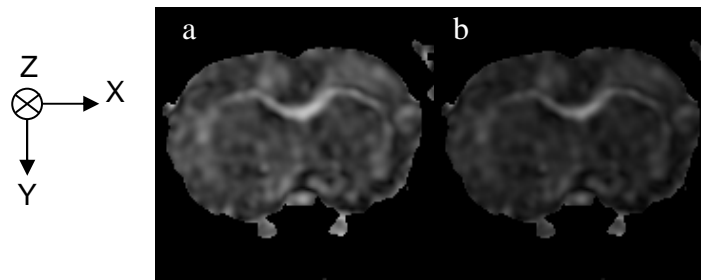


Figure 2-18 : Cartes d'anisotropie de cerveau de rat à 7-T (FOV = 50 mm, matrice 128 x 128, et  $b$  de 1000 s/mm<sup>2</sup>). (a) Carte de la fraction d'anisotropie et (b) de l'anisotropie relative : les parties en hypersignal ont un indice d'anisotropie élevé (corps calleux-matière blanche).

### 2.6.5. Cartes couleur

Une autre représentation possible des données de DTI consiste à établir des cartes couleur (ou cartes RVB : Rouge Vert Bleu) où on affecte une couleur à une direction donnée, relative à la direction principale du vecteur propre dans le pixel. Ainsi, à chaque couleur (rouge, vert, bleu) correspond une direction principale de diffusion selon les axes (X, Y, Z) respectivement. Si le vecteur propre  $\vec{V}_{max}$  associé à la valeur propre maximale  $D_{max}$  se définit par :

$$\vec{V}_{max} = V_{max}^x \vec{i} + V_{max}^y \vec{j} + V_{max}^z \vec{k} \text{ dans le repère OXYZ}$$

Équation 2-47

Alors on assigne les couleurs comme suit :

$$\text{Rouge} = \text{abs}(V_{\text{max}}^x) ; \text{vert} = \text{abs}(V_{\text{max}}^y) ; \text{bleu} = \text{abs}(V_{\text{max}}^z)$$

Équation 2-48

On présente dans la figure 2-19 une carte couleur du cerveau de rat.

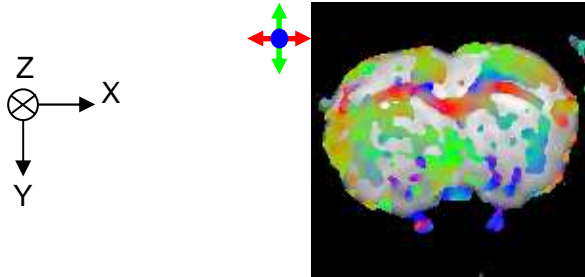


Figure 2-19 : Carte couleur de cerveau de rat à 7-(FOV = 50 mm, matrice 128 x 128, et  $b$  de 1000 s/mm<sup>2</sup>). Le corps calleux apparaît en rouge ce qui traduit une diffusion axiale (selon X), on distingue également en bleu au bas de l'image les nerfs crâniens (diffusion antéropostérieure - selon Z).

Pour une meilleure visualisation, la saturation des couleurs est pondérée par la fraction d'anisotropie. De cette manière, les parties fortement anisotropes ont des couleurs plus vives. Enfin, un masque est également effectué sur la fraction d'anisotropie, lorsque cette dernière est inférieure à 0.25 le pixel prend la valeur de celui de l'image anatomique.

#### 2.6.6. Vecteurs propres principaux

Avec les données de l'imagerie du tenseur de diffusion, une idée originale et qui a une retombée importante en médecine est le tracé sur l'image anatomique ou sur une image codée en couleur du vecteur propre principal  $\vec{V}_{\text{max}}$  dans chaque pixel de l'image. Cette étape est une première ébauche de l'imagerie *fiber tracking*. On représente sur la figure 2-20 une image du tracé du vecteur propre principal sur une région zoomée du cerveau de rat.

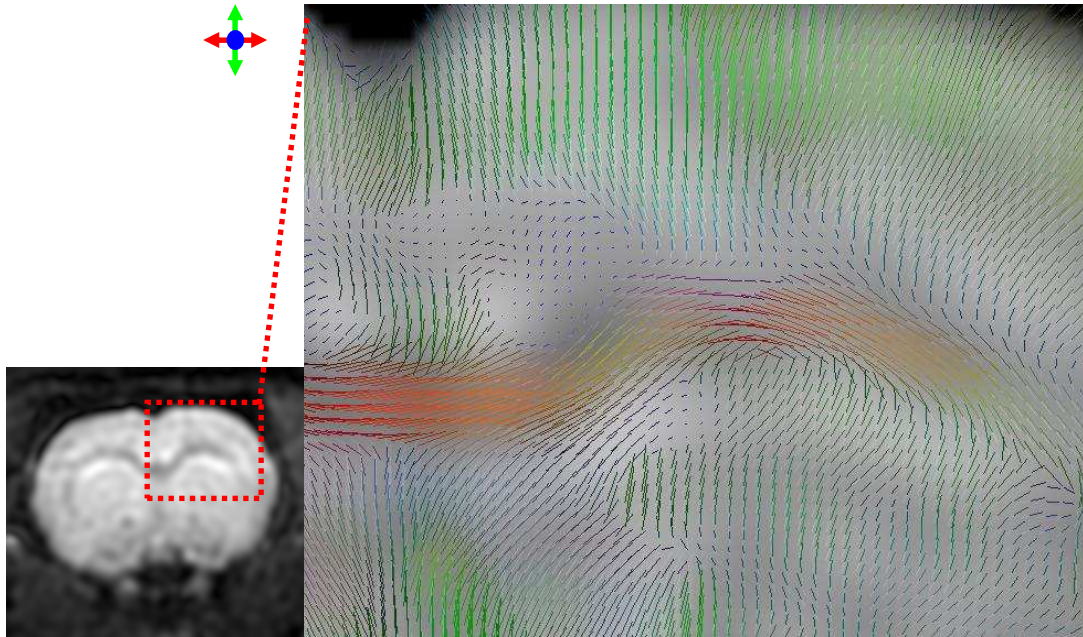


Figure 2-20 : Image de cerveau de rat à 7-T obtenue avec un FOV de 50 mm. Tracé du vecteur propre principal pour chaque pixel d'un zoom du cerveau de rat (rectangle en pointillés rouges sur l'image de référence).

Sur la figure 2-20, on distingue en rouge l'orientation axiale du corps calleux. Le code des couleurs est le même que pour les cartes couleur. En rouge, les vecteurs propres des voxels situés dans le corps calleux, orientés axialement. En vert, les vecteurs propres représentant une orientation haut-bas, et enfin, en bleu, les vecteurs représentant une orientation antéro-postérieure.

### 2.6.7. Imagerie *fiber tracking*

L'imagerie *fiber tracking* peut être considérée comme l'ultime application de l'imagerie du tenseur de diffusion. Le principe de base consiste à connecter les vecteurs propres principaux entre voxels voisins en utilisant des algorithmes mathématiques. L'imagerie *fiber tracking* possède un intérêt considérable pour l'étude des structures ordonnées de la matière blanche dans le cerveau et a été utilisée pour identifier la connectivité dans le cerveau. Il existe différentes approches et différents logiciels pour effectuer l'imagerie *fiber tracking*. Cette compétence relève des mathématiciens et informaticiens et ainsi une collaboration avec Pierre Fillard de l'INRIA de Nice Sophia Antipolis a été mise en place. Le logiciel développé par Pierre Fillard se nomme *MedINRIA DTI Track*<sup>46</sup> et c'est celui-ci que nous avons utilisé pour la reconstruction de nos images de *fiber tracking*.

L'objet de ce manuscrit n'est pas de détailler les méthodes de *fiber tracking*, néanmoins, nous nous proposons d'introduire quelques notions de base et de décrire la méthode la plus

communément utilisée (méthode FACT) ainsi que la méthode programmée dans le logiciel *MedINRIA DTI Track* que nous avons utilisé (méthode du vecteur d'advection).

Si la littérature est de plus en plus florissante en termes de *fiber tracking* chez l'Homme, ce n'est pas le cas sur le cerveau de rat et, à notre connaissance, seulement quatre papiers<sup>47-50</sup> ont été publiés. Il existe différentes techniques pour la reconstruction des fibres. De manière générale, sachant que le vecteur propre principal représente la tangente à la fibre dans un voxel considéré, la technique consiste à résoudre l'équation différentielle :

$$p(f) = \int_0^f v(p(s)) ds$$

Équation 2-49

où la fibre générée est modélisée par  $p(f)$  et  $v$  correspond au vecteur de direction principale (généré par  $\vec{V}_{\max}$ ) pour chaque voxel. La manière dont est défini ce vecteur est la principale différence entre les algorithmes.  $p(0)$  correspond au point de départ de la fibre.

Plusieurs logiciels en utilisation libre sont disponibles et il n'est pas toujours aisé pour un non expert de trouver des critères objectifs de choix entre l'un ou l'autre. Les raisons qui nous ont amené à travailler avec *MedINRIA DTI Track* sont les suivantes : d'abord le format d'image requis pour utiliser ce logiciel est accessible à partir de nos données. Ce point n'est pas trivial étant donné le nombre de formats d'image qu'il existe et le fait que nos données issues d'un imageur petit animal n'ont pas un format courant. Ensuite, la proximité géographique et donc l'interaction et les échanges rapides avec le développeur (Pierre Fillard - Nice) nous ont permis de résoudre rapidement les problèmes rencontrés. Enfin après en avoir testé plusieurs il se détache par rapport aux autres par sa convivialité et la qualité des résultats obtenus.

Avant de rentrer dans les explications de l'algorithme suivi par le logiciel *MedINRIA DTI Track*, nous allons expliquer la technique de base du *fiber tracking* : la méthode FACT (*Fiber Assignment Continuous Tracking*). Ceci va nous permettre de présenter les points importants pris en compte par les algorithmes ainsi que les limites de cette méthode.

### Méthode FACT<sup>49</sup>

Le début de la reconstruction se fait à partir d'un pixel d'origine (rectangle rouge sur la figure 2-21) choisi par l'utilisateur (*seed point*). Une ligne est tracée dans le voxel de départ dont la direction correspond à celle du vecteur propre principal. Lorsque la ligne atteint la frontière



entre le voxel et son voisin, son orientation change de direction dans le but de suivre la direction propre principale du nouveau voxel. Ce mécanisme est itéré jusqu'à ce que l'algorithme atteigne un critère d'arrêt qui consiste à utiliser un seuil de la fraction d'anisotropie ou un angle limite de déviation de la fibre. Le seuil d'anisotropie entraîne l'arrêt du tracé de la fibre lorsque cette dernière entre dans un voxel où la FA est inférieure au seuil fixé. Ce critère s'avère très efficace à la frontière entre matière blanche (anisotrope) et matière grise (isotrope). L'angle limite de déviation de la fibre correspond à l'angle maximal formé par les deux vecteurs propres entre voxels adjacents, si l'angle obtenu est supérieur à cette limite, le tracé est stoppé.

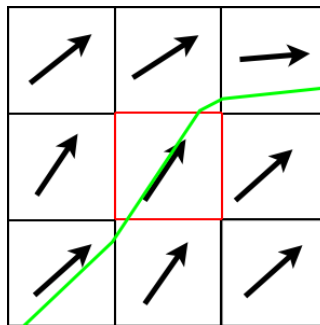


Figure 2-21 : Représentation schématique de la méthode FACT.

Cet algorithme fut le premier à aboutir à une reconstruction de fibres <sup>49</sup>. Les fibres reconstruites sont ensuite lissées afin de représenter la courbure de la fibre (et non un tracé en ligne brisée). Si cet algorithme est le premier, il présente des limites.

La méthode FACT utilise  $\vec{V}_{\max}$  comme vecteur de direction principal dans chaque voxel. Si l'on se place dans un voxel où la diffusion est purement anisotrope avec une seule direction privilégiée (cas d'une fibre isolée), la méthode FACT apparaît robuste. En revanche, par exemple, lors d'un croisement orthogonal de fibres situé dans un voxel, le tenseur de diffusion possède deux directions quasiment équivalentes (c'.-à-d. que  $D_{\max}$  est légèrement supérieur à  $D_{\text{méd}}$ ). Dans ce cas, le choix de la direction  $\vec{V}_{\max}$  plutôt que  $\vec{V}_{\text{méd}}$  est arbitraire. Ce cas est un cas particulier pour illustrer les limites de la méthode FACT. Avec cette méthode, chaque voxel qui contient un croisement de fibres impose un choix arbitraire de direction.

Afin de prendre en compte l'intégralité des informations contenues dans le tenseur de diffusion (c'.-à-d. pas uniquement  $\vec{V}_{\max}$  qui est l'information locale du tenseur pour chaque voxel), de nouveaux algorithmes ont été développés pour connaître plus précisément le

vecteur de la direction principale pour chaque voxel. C'est le cas du logiciel que nous avons utilisé pour nos images de *fiber tracking* : *MedINRIA DTI Track* qui utilise la méthode du vecteur d'advection.

### Méthode du vecteur d'advection <sup>51</sup>

Le principe utilisé qui est l'advection repose sur le transport d'une quantité scalaire dans un champ vectoriel. Une image courante de ce phénomène est le déplacement de la pollution dans une rivière. Dans le cas du *fiber tracking*, on ne s'intéresse non pas à une propagation dans un champ vectoriel mais tensoriel. Le vecteur d'advection ( $\vec{V}_{prop}$ ) donnant l'orientation de la fibre est une combinaison de plusieurs termes. C'est ce vecteur que l'on attribuera ensuite à  $v$  correspondant au vecteur de direction principale de l'équation 2-49.

Son expression est la suivante :

$$\vec{V}_{prop} = c_l \vec{V}_{max} + (1 - c_l) \left( (1 - w_{punct}) \vec{V}_{in} + w_{punct} \vec{V}_{out} \right)$$

Équation 2-50

où :

$$c_l = \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}, \text{ est le coefficient d'anisotropie linéaire.}$$

$\vec{V}_{max}$  est le vecteur propre principal.

$\vec{V}_{in}$  est la direction de propagation du voxel précédent (c'.-à-d. le vecteur  $\vec{V}_{prop}$  du voxel précédent).

$\vec{V}_{out}$  est le vecteur sortant, égal à  $[D] \cdot \vec{V}_{in}$  (où  $[D]$  est le tenseur diagonalisé).

$w_{punct}$  est un paramètre compris entre 0 et 1, contrôlé par l'utilisateur permettant de contrôler la pondération du tenseur de diffusion dans la détermination de  $\vec{V}_{prop}$ . En d'autres termes, il permet à l'utilisateur de donner plus ou moins d'importance à la direction du vecteur propre  $\vec{V}_{max}$  dans la détermination de  $\vec{V}_{prop}$ . Ce paramètre pondère l'advection : s'il est nul, la direction principale  $\vec{V}_{prop}$  sera majoritairement déterminée par le  $\vec{V}_{max}$  du voxel courant, s'il est égal à un, la détermination de  $\vec{V}_{prop}$  tiendra plus compte des paramètres du voxel précédent.

La figure 2-22 nous montre la différence entre une méthode ne s'intéressant qu'au vecteur propre principal et la méthode du vecteur d'advection.

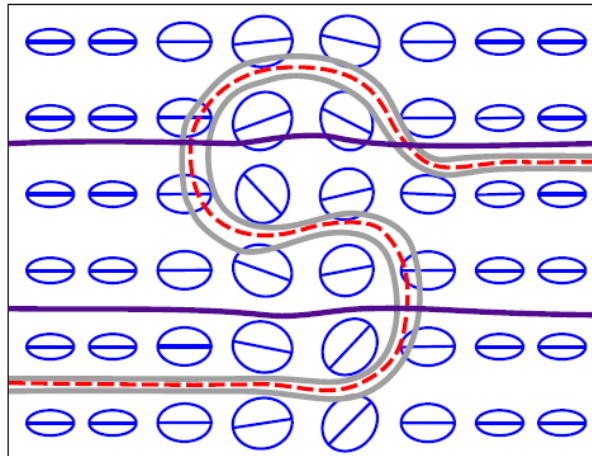


Figure 2-22 : En pointillés rouges, fibre suivant la direction principale de diffusion (Méthode FACT) ; en traits pleins violets, fibres suivant l'algorithme du vecteur d'advection.

Sur la figure 2-22, la partie centrale correspond à une zone faiblement anisotrope, tendant même à certains endroits vers l'isotropie. En ne tenant pas compte des vecteurs propres des voxels voisins, l'algorithme de reconstruction n'est pas optimal dans cette zone "isotrope" (fibre en pointillés rouges) alors que dans le cas de la méthode d'advection, l'algorithme permet de suivre la direction des zones fortement anisotropes (fibres violettes - de gauche à droite).

La figure 2-23 présente une image de *fiber tracking* obtenue avec le logiciel *MedINRIA DTI Track*, sur le corps calleux du cerveau de rat.

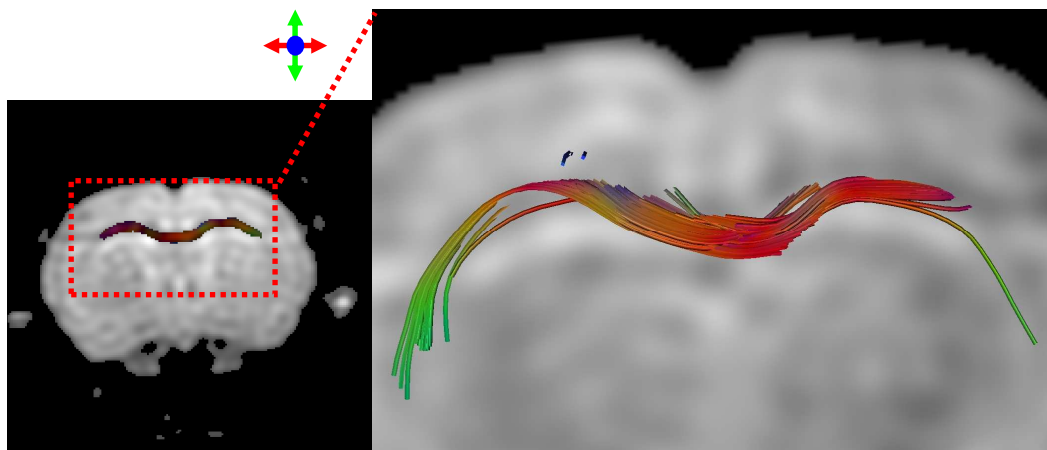


Figure 2-23 : Imagerie *fiber tracking* sur le corps calleux d'un cerveau de rat sain (le zoom en pointillés rouges est placé sur une carte couleur).

Sur la figure 2-23, on retrouve l'architecture du corps calleux. La couleur se modifie le long du paquet de fibres en fonction de l'orientation de celle-ci : rouge lorsque l'orientation est axiale (gauche-droite) et vert lorsque les fibres deviennent orientées haut-bas.

### 3. DTI : Etat de l'art des applications

Une des questions qui a été posée lors de la réunion du *study group* diffusion-perfusion au congrès de l'ISMRM 2006 était « peut-on **tout** mesurer par imagerie du tenseur de diffusion ? ». Après des discussions soutenues, la communauté scientifique spécialisée dans ce domaine a répondu plutôt affirmativement à cette question. En effet, les informations apportées par l'imagerie du tenseur de diffusion sont multiples et elle est la seule technique non invasive permettant de caractériser la microstructure des tissus vivants. Le nombre d'applications de cette méthode est gigantesque et est amené à grandir au fur et à mesure que la technologie progresse. Si l'on cherche « *diffusion tensor imaging* » sur la base de données de la librairie médicale *PubMed*, on trouve 1181 articles relatant de ce sujet, depuis l'an 2000. Dans cette partie, nous nous proposons de faire un bilan non exhaustif de ce qui se fait aujourd'hui en neuroimagerie du tenseur de diffusion.

Le paramètre « coefficient de diffusion apparent » noté « ADC » (ou encore diffusivité moyenne), est porteur d'une multitude d'informations en relation avec la microstructure des tissus, informations que les scientifiques s'efforcent d'analyser pour corrélérer ses variations aux variations intrinsèques du tissu vivant pathologique ou sain et en développement.

Une des difficultés majeures de la mesure et de l'interprétation des résultats en imagerie diffusion vient du fait que cette technique nous amène à retranscrire macroscopiquement des informations qui sont microscopiques. En effet, la diffusion des molécules correspond à des mouvements microscopiques puisqu'avec un temps de diffusion ( $t_{dif}$ ) de l'ordre de 20 ms le parcours moyen de la molécule d'eau libre est  $\lambda = \sqrt{2Dt_{dif}}$  soit environ 10  $\mu\text{m}$ .

L'interprétation des variations du coefficient de diffusion en présence d'une pathologie est très complexe. Les premières études ont surtout concerné la description spatiotemporelle des variations du coefficient de diffusion apparent et ont cherché à la relier avec l'évolution de la pathologie et son étendue. Des études histologiques ont apporté des avancées dans ce domaine. Néanmoins, malgré des hypothèses bien acceptées par l'ensemble de la communauté scientifique comme, en présence d'un œdème cérébral, la baisse du coefficient de diffusion apparent caractériserait un œdème de type cellulaire et sa hausse un œdème de type vasogénique, des questions demeurent posées car les variations du coefficient de diffusion apparent que l'on mesure auraient plusieurs origines différentes.

Cette complexité est d'avantage accentuée par la dépendance du coefficient de diffusion aux paramètres expérimentaux de l'acquisition du signal, comme par exemple le temps de diffusion ou la valeur du paramètre  $b$  utilisés.

Les conclusions d'interprétations des variations du coefficient de diffusion apparent sont à ce jour encore dépendantes d'expériences complémentaires.

Les deux axes principaux des applications de l'imagerie du tenseur de diffusion en neuroimagerie sont :

- Étude portant sur la caractérisation de pathologies cérébrales, notamment l'ischémie cérébrale <sup>52-64</sup> , les tumeurs cérébrales <sup>65-71</sup> , le traumatisme crânien <sup>72-84</sup> , ou encore les pathologies de la matière blanche <sup>85-95</sup> .
- Étude du cerveau sain avec l'étude de la connectivité et de la plasticité cérébrale grâce aux développements de l'imagerie du *fiber tracking* <sup>24</sup> , mais également étude du développement du cerveau chez l'enfant <sup>96-98</sup> ou encore de la dégénérescence lors du vieillissement <sup>99-102</sup> .

Généralement, dans le premier cas, ces études comparent les valeurs des coefficients de diffusion apparents et/ou des indices d'anisotropie obtenues dans le tissu sain par rapport à celles du tissu pathologique.

L'imagerie de diffusion est une technique de choix pour son aspect non invasif mais surtout pour sa capacité à caractériser précocement les anomalies dans un tissu vivant, et notamment l'apparition de l'œdème cérébral qui est présent dans nombre de pathologies cérébrales

Comme nous allons le voir, les augmentations ou les diminutions du coefficient de diffusion apparent, tout comme les variations d'indice d'anisotropie dans une zone pathologique par rapport au tissu sain, ne sont pas caractéristiques d'une pathologie donnée (c'.-à-d. différentes pathologies peuvent induire les mêmes modifications de coefficient de diffusion apparent et de l'indice d'anisotropie)

En ischémie cérébrale, le coefficient de diffusion apparent est réduit de 30-50 % dans les 30 minutes suivant une phase aigüe d'ischémie focale <sup>53,56</sup>. Des études temporelles de son évolution suite à l'ischémie montrent une baisse de l'ADC pendant la phase aigüe de l'ischémie (< 24 heures) suivie d'un retour à la normale (2-5 jours) puis d'une augmentation durant la phase chronique (> 1 semaine) <sup>59</sup>. Le retour à la normale n'apparaît pas toujours au même moment selon les études <sup>58,60</sup>. La première phase est attribuée à la formation de l'œdème cérébral intracellulaire post-ischémique entraînant une réduction d'ADC <sup>62</sup>. Les deux autres sont attribuées à une atteinte de l'intégrité des membranes cellulaires qui conduit à une plus grande mobilité des molécules dans les territoires ischémiques.

De même, dans le cas du traumatisme crânien, Barzo et coll. <sup>83</sup> étudient, sur un modèle de rat traumatisé créant des lésions axonales diffuses, les variations de l'ADC dès les premières minutes du traumatisme et pendant une période prolongée (4 semaines). Ils remarquent une élévation de l'ADC pendant la première heure, puis une chute en dessous des valeurs de base au delà de la 1<sup>ère</sup> heure qui persistera 4 semaines. Dans une étude antérieure qui examinait, dans le même modèle, la perméabilité de la BHE par RMN avec injection de gadolinium, Barzo et coll. notaient une ouverture fugace pendant les 30 premières minutes suivant le traumatisme <sup>82</sup>. De ces 2 observations, l'auteur conclut à un œdème initialement vasogénique par ouverture de la BHE (1<sup>ère</sup> heure) suivi par un œdème cellulaire.

Pendant les phases aigüe (< 24 heures) et sous-aigüe (2-5 jours) de l'ischémie, on observe une augmentation de l'anisotropie de diffusion par rapport à la normale <sup>64</sup>, justifiée par le gonflement cellulaire dû à l'apparition de l'œdème intracellulaire qui réduit l'espace de mobilité des molécules, notamment entre les fibres de myéline dans la matière blanche. L'augmentation de la tortuosité extracellulaire peut également être une cause de réduction de la mobilité des molécules d'eau <sup>64</sup>. Pendant la phase chronique, l'anisotropie de diffusion est réduite, ce qui confirme l'hypothèse de l'affectation de l'intégrité des structures cellulaires suite à l'accident ischémique.

Dans le cas du traumatisme crânien, Arfanakis et coll. <sup>80</sup> ont détecté des diminutions d'anisotropie dans la matière blanche chez des patients traumatisés crâniens présentant des lésions axonales diffuses. Chez certains patients où le traumatisme n'était pas très sévère, ces diminutions n'étaient pas corrélées à des modifications de l'ADC ce qui confirme que le paramètre fraction d'anisotropie peut détecter précocement des modifications subtiles de la matière blanche (dont les lésions axonales diffuses) qui ne peuvent pas être décelées par d'autres techniques <sup>103</sup>.

Ainsi, on peut remarquer des similitudes dans l'évolution spatiotemporelle de l'ADC dans le cadre de l'ischémie cérébrale et du traumatisme crânien.

Dans l'étude des tumeurs cérébrales, il a été montré que cette imagerie permet d'identifier les différentes composantes de la tumeur, et de différencier le tissu tumoral du tissu sain ou encore de l'œdème. L'œdème et les parties nécrosées ont une plus grande valeur d'ADC que la tumeur elle-même<sup>65,66</sup>. L'ADC est plus faible et la fraction d'anisotropie plus élevée que la normale dans les régions péri-tumorales des gliomes et des métastases de la matière blanche.

La possibilité de déterminer le type et le grade des tumeurs cérébrales a également été étudiée par imagerie du tenseur de diffusion. L'ADC est plus élevé dans les astrocytomes de bas grade alors qu'elle est plus basse dans les gliomes de haut grade, reflétant une diffusion plus restreinte probablement en relation avec la densité cellulaire des tumeurs<sup>66,68</sup>.

Une étude plus récente a montré que les valeurs de FA généralement réduites dans la tumeur n'apportent pas d'informations supplémentaires pour la différenciation des tissus<sup>69</sup>; mais peuvent aider à comprendre sur un plan neurochirurgical les effets des tumeurs cérébrales sur les fibres de la matière blanche<sup>70,71</sup>.

On peut également remarquer des évolutions temporelles dans le cadre de l'étude du développement cérébral. Ainsi, l'ADC est plus élevé dans le cerveau du nouveau né que dans le cerveau adulte<sup>96,98</sup>, il diminue au cours de la maturation cérébrale jusqu'à atteindre les valeurs du cerveau adulte. Cette diminution se fait très tôt dans le développement avec de grosses modifications dès la première année. Elle n'est pas homogène, elle suit le processus de myélinisation du cerveau.

La cause précise de cette diminution est encore mal connue mais plusieurs raisons sont évoquées. Durant la première phase de maturation, le contenu en eau cérébrale se réduit énormément pouvant expliquer cette baisse de diffusivité<sup>98</sup>. Dans le même temps, les structures cérébrales (cellules et membranes axonales), qui peuvent être un obstacle à la diffusion, deviennent plus denses.

L'anisotropie relative (RA) diffère également entre le cerveau adulte et celui du nouveau né, où, dans la matière grise les valeurs de RA sont proches de zéro, et très faibles dans la matière blanche. RA augmente de manière constante avec l'âge<sup>97</sup>. Cette augmentation se fait en deux temps : la première phase prend place avant l'apparition de la myéline<sup>96,98</sup>,

attribuée à des modifications dans la structure de la matière blanche qui accompagnent l'étape de « pré-myélinisation ». La seconde phase prend place avec l'apparition de la myéline et de sa maturation.

Plusieurs publications ont traité du sujet de l'application de l'imagerie du tenseur de diffusion pour l'étude du vieillissement cérébral <sup>101</sup>. Sullivan et coll. <sup>100</sup> ont montré une diminution de la fraction d'anisotrope corrélée avec l'âge, et plus particulièrement dans le splénium et le genou du corps calleux. Avec l'âge, les fibres myélinisées, particulièrement celles de plus d'un millimètre de diamètre, diminuent en nombre dans le corps calleux.

Meier-Ruge et coll. <sup>99</sup> ont corrélé la baisse d'anisotropie dans ces mêmes zones du corps calleux, apparaissant lors du vieillissement, avec une étude histologique montrant une diminution de la zone totale des fibres nerveuses accompagnée d'une augmentation de l'espace extracellulaire dans le corps calleux.

Malgré de nombreuses études, la pathologie de la sclérose en plaques n'est pas encore totalement comprise. Les dommages causés à la myéline peuvent être réversibles, contrairement à ceux causés aux axones. Kim et coll. <sup>94</sup> ont cherché à différencier la dégénérescence axonale de la dégénérescence de la myéline dans la moelle épinière grâce à l'imagerie du tenseur de diffusion. Il a été montré qu'une baisse de la diffusivité axiale  $D_{//}$  et une hausse de la diffusivité orthogonale  $D_{\perp}$  sont respectivement liées à une dégénérescence axonale et une dégénérescence de la myéline <sup>92</sup>. Chez Kim et coll.  $D_{//}$  est significativement réduite chez les souris atteintes de sclérose en plaques (type EAE) par rapport à la normale alors que  $D_{\perp}$  ne présente pas de différence significative. Enfin, RA est significativement plus basse dans la matière blanche des souris EAE par rapport aux contrôles. Cette étude suggère que les dommages axonaux sont plus étendus que les dommages de la matière blanche dans la moelle épinière des souris EAE.

Ces modifications de diffusivité dans différentes directions servent également à différencier les lésions aiguës des lésions chroniques <sup>93</sup>. Une augmentation de la diffusivité dans toutes les directions peut être liée à une lésion aiguë, et probablement une conséquence de l'apparition d'un œdème. Une augmentation radiale serait plus liée à des lésions chroniques et probablement due à une démyélinisation.

Les études sur les patients atteints par la maladie d'Alzheimer se sont intéressées aux modifications d'anisotropie en fonction de l'évolution de la pathologie. Des baisses



d'anisotropie ont été révélées dans le corps calleux chez des patients atteints d'Alzheimer par rapport à des sujets contrôles de même âge et même sexe. Cette baisse, reliée à une augmentation de la diffusivité, est certainement due à une perte axonale ou à une démyélinisation dans ces zones <sup>89</sup>.

Les différentes pathologies liées à des modifications d'ADC et d'indice d'anisotropie sont donc multiples, conduisant parfois pour deux pathologies différentes aux mêmes variations. Ceci montre la difficulté de relier ces variations aux processus physiopathologiques, et confirme la difficulté d'interprétation des résultats obtenus en imagerie du tenseur de diffusion.

Le tableau 2-1 expose les différentes variations du coefficient de diffusion apparent constatées dans la littérature, reliées aux variations d'indice d'anisotropie dans la matière blanche ainsi que l'analyse (hypothétique) des processus physiopathologiques associés.

Variations d'ADC	Pathologies associées	Variation d'anisotropie associée dans la MB	Corrélation physiopathologique
ADC ↓	Ischémie	FA ↑	Suite à la diminution du volume sanguin cérébral, apparition d'un œdème cellulaire post ischémique <sup>63</sup> et désorganisation des structures cérébrales <sup>54</sup> .
	Traumatisme Crânien	FA ↓	Œdème de type cellulaire (gonflement cellulaire) post-traumatique <sup>75</sup> . Lésions axonales diffuses <sup>74</sup> . Difficile de conclure sur la présence ou non de fibres rompues dans la matière blanche (généralement corrélées à une hausse de l'ADC) car gonflement axonal du à œdème cellulaire → baisse de l'ADC dans la MB
	Tumeurs cérébrales	FA ↑ FA ≈ FA ↓	Dans les régions péritumorales des gliomes et métastases de la MB <sup>66,68</sup> . Dans les métastases plutôt que les gliomes, à cause des augmentations conjointes du contenu en eau cérébrale et de l'infiltration de la tumeur <sup>66,68</sup> . Informations sur les effets de la tumeur sur les fibres de la MB <sup>66,68</sup> .
	Maturation cérébral	FA ↑	Lors de la maturation cérébrale, formation de la myéline, diminution du contenu en eau cérébrale et augmentation des structures cérébrales <sup>96,98</sup> .
ADC ↑	Ischémie	FA ↑	Mort cellulaire → les membranes cellulaires disparaissent <sup>63</sup> .
	Traumatisme Crânien	FA ↓	Œdème de type vasogénique post-traumatique, atteinte de la BHE <sup>82</sup> . Ruptures de fibres dans la matière blanche → augmentation de la mobilité des molécules d'eau <sup>104</sup> .
	Tumeurs cérébrales		Œdèmes et parties nécrosées <sup>65,66</sup> .
	Vieillessement cérébral	FA ↓	Lors du vieillissement, pertes massives de myéline et de fibres axonales. Augmentation de l'espace extracellulaire <sup>100</sup> .
	Sclérose en plaques	FA ↓	Augmentation dans les zones lésées qui est corrélée à la gravité de la lésion <sup>93</sup> . Dans les plaques situées dans la MB <sup>93</sup> .
	Alzheimer	FA ↓	Dans le corps calleux, probablement dû à perte axonale ou démyélinisation <sup>89</sup> .

Tableau 2-1 : Interprétation des variations du coefficient de diffusion apparent (ADC) et de la fraction d'anisotropie (FA- dans la matière blanche (MB)) en fonction des processus physiopathologiques (↑ : hausse, ↓ : baisse, ≈ : constante) .



## Chapitre 3. Implémentation expérimentale

### 1. Caractéristiques de la plateforme expérimentale

Toutes les expériences RMN ont été réalisées sur l'aimant 7 Tesla de la plateforme petit animal de notre laboratoire. Cet aimant est un aimant horizontal *Magnex* (®Magnex Scientific Ltd, Oxford, UK) de diamètre interne 12 cm et de longueur 1.38 m, piloté par une console *SMIS* (®SMIS Ltd, Guildford, UK) qui nous permet de programmer les séquences d'imagerie. Le système de gradient est activement blindé ( $G_{\text{Max}} = 200$  mT/m, temps de commutation minimal = 126  $\mu\text{s}$  (c'.-à-d. le temps minimal pour atteindre l'intensité maximale de gradient disponible sur le système)), son refroidissement est réalisé par circulation interne d'eau dont la température est régulée autour de 13°C. L'ampli de gradient est un *Techron* (®AE Techron Inc, Elkhart, IN, USA) sans refroidissement. L'aimant est équipé d'une cage de Faraday et d'un système permettant d'une part de positionner de manière précise l'échantillon au centre de l'aimant et d'autre part d'éviter que la sonde RF ne soit en contact avec le fourreau de gradient pour qu'elle ne subisse pas de vibrations mécaniques.

Pour cette étude, nous avons utilisé deux types de sondes RF différentes. D'abord, une bobine de volume RapidBIOMED (®RAPID Biomedical GmbH, Rimpar, Ge) en quadrature, de diamètre interne 69 mm, utilisée en émission et réception. Ensuite, au cours de ce travail le laboratoire a fait l'acquisition d'une nouvelle sonde RF composée de deux bobines activement découplées : une bobine de volume (homogène, utilisée pour l'émission) et une bobine de surface (utilisée pour la réception), spécialement conçues pour le cerveau de rat.

Cette installation d'imagerie est également munie d'un poste physiologique pour le suivi des paramètres physiologiques de l'animal lorsqu'il est placé dans l'aimant ainsi que d'un poste destiné à la préparation des animaux (chirurgie). L'animal dans l'aimant est équipé d'un thermomètre rectal pour le contrôle de la température. Celle-ci est régulée par un système de circulation d'eau chaude placé sous son abdomen pour le maintenir à 37°C. Il est également équipé d'un capteur de pression artérielle. L'ensemble de ces paramètres est mémorisé par un logiciel : Labview. Le rat peut également être branché à un respirateur petit animal CWE (SAR 830/P) relié au même logiciel. Le poste est également équipé d'un vaporisateur d'isoflurane (gaz halogéné utilisé pour l'anesthésie inhalée des animaux), le gaz arrive par un tuyau dans un cône, dans lequel est placé le museau du rat. Le tout est également équipé d'un aspirateur récupérateur de gaz halogénés.

## 2. Implémentation des séquences d'imagerie de diffusion

Dans cette thèse, comme nous l'avons explicité dans l'introduction, le but du travail était d'implémenter une séquence d'imagerie du tenseur de diffusion. Dès le début de cette mise en place sur notre aimant 7-T, nous nous sommes heurtés à des problèmes de courants de Foucault. Dans ce paragraphe, avant d'introduire la séquence implémentée pour s'affranchir de ces problèmes, nous nous proposons de faire un rappel sur les courants de Foucault.

### 2.1. Les courants de Foucault

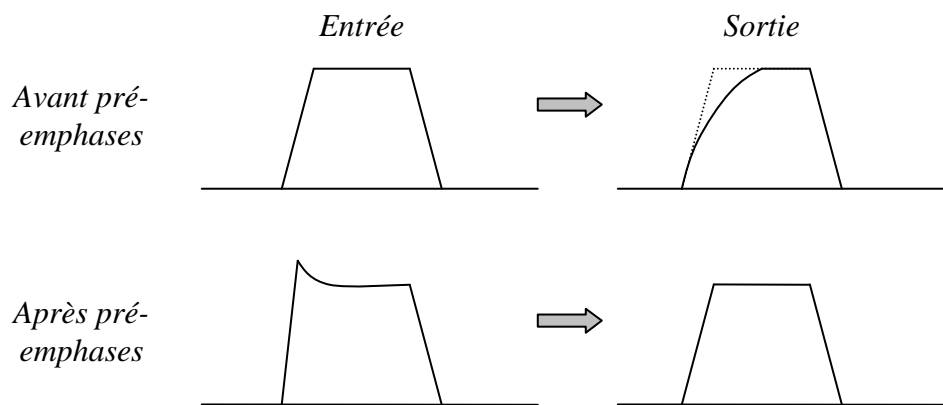
Les courants de Foucault (CF) sont des courants électriques créés lors des transitions rapides des gradients de champ magnétique. À chaque variation de champ magnétique, les CF se forment simultanément dans les surfaces des conducteurs. Ces courants s'opposent à la cause qui leur a donné naissance selon la loi de Lenz. Les constantes de temps qui caractérisent ces CF sont telles que, dans une séquence d'imagerie, leur décroissance peut être incomplète au moment de l'acquisition du signal. En IRM, les CF induits créent des gradients de champ magnétique supplémentaires qui se superposent aux gradients générés pour la séquence. L'image est par conséquent artefactuée. En spectroscopie, la forme de la raie correspondant au signal temporel n'est plus *Lorentzienne* car ce dernier n'est plus mono-exponentiel. L'ampleur des courants de Foucault va dépendre du temps de commutation du gradient, de sa durée d'application et de son intensité.

Comme nous l'avons explicité dans le paragraphe 2.5 du chapitre 2, la mesure de diffusion par RMN peut nécessiter (surtout *in-vivo*) des valeurs élevées du paramètre  $b$ , et par conséquent des gradients de champ magnétique de forte intensité et de longue durée d'application. De ce fait on retrouve généralement des problèmes de CF en imagerie de diffusion.

Pour s'affranchir des problèmes de CF, on utilise des systèmes de gradients activement blindés constitués d'une première paire de bobines de Maxwell et d'une seconde paire de bobines de gradients qui crée des champs magnétiques de même amplitude mais de signe opposé à ceux de la première, minimisant ainsi les CF. Néanmoins aucun système n'est parfait et malgré l'installation de gradients blindés, les CF sont hélas très souvent présents.

Un autre moyen de minimiser les CF est le système de *pre-emphasis* qui existe sur pratiquement toutes les installations IRM. Les pré-emphases sont utilisés pour produire des

courants dans les bobines de gradients qui créent le champ magnétique désiré <sup>105</sup>. La technique est basée sur la loi de Lenz qui dit que le signe du champ magnétique généré par les courants de Foucault est opposé à la cause qui lui a donné naissance. Par conséquent, le réglage des pré-emphases revient à appliquer des légers courants pendant le front de montée des gradients qui sont compensés par les courants de Foucault, pour produire la forme exacte de gradient désirée (Figure 3-1). Ce réglage est basé sur une modélisation des CF : ils sont généralement modélisés par une somme de 3 exponentielles avec des temps caractéristiques différents : rapide, intermédiaire et lent.



**Figure 3-1 : Principe de calibration des pré-emphases. (Schéma du haut) À cause des courants de Foucault la sortie d'une fonction d'entrée trapézoïdale est déformée. (Schéma du bas) La forme de gradient désirée est obtenue après injection de courants qui contrent les CF.**

La calibration des formes d'ondes des gradients avec les systèmes de pré-emphases se fait en utilisant un gradient de champ magnétique appliqué selon une direction, suivi après un délai  $d$ , d'une impulsion RF puis de l'acquisition du signal RMN (Figure 3-2-a).

Le principe repose sur le fait que le signal obtenu après l'application du gradient de champ magnétique doit être identique en intensité et en phase au signal obtenu sans gradient. Sachant que les CF sont plus importants lorsque l'intensité des gradients est élevée et que leur temps d'application est long, la calibration doit se faire dans ces conditions : forte intensité et longue durée d'application. Pour un délai  $d$  donné, on envoie des courants générés par les pré-emphases dans les bobines de gradients et on observe l'action des courants sur le signal de la *FID*. Pour un échantillon homogène, l'eau par exemple, le signal de la *FID* doit être mono-exponentiel et la forme de la raie correspondante (après TF) *Lorentzienne* de même largeur et même intensité que la raie du signal de référence enregistré en l'absence de gradients.

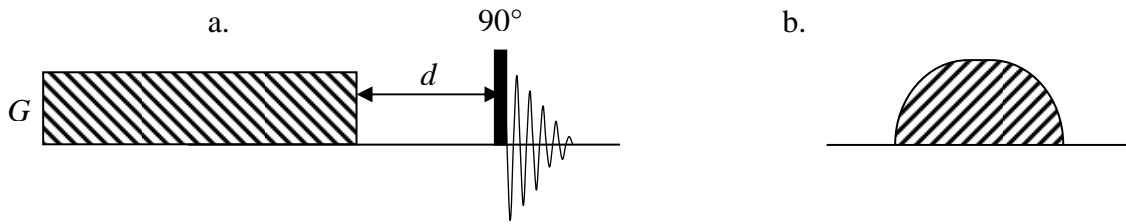


Figure 3-2-a : Séquence de calibration des pré-emphases, le temps d'application du gradient  $G$  doit être très long. -b : Alternative de forme de gradients pour atténuer les courants de Foucault.

En pratique cette calibration est difficile et souvent imparfaite parce que les distributions spatiales des champs magnétiques créés par les CF dépendent des masses métalliques des bobines RF utilisées dans les expériences. Cette technique communément utilisée pour améliorer les performances des spectromètres est donc nécessaire mais pas toujours suffisante. De plus, elle est fastidieuse pour de nombreux utilisateurs.

Lorsque, malgré ces calibrations, les CF persistent à perturber les signaux RMN, un réglage adapté aux conditions expérimentales utilisant la même séquence permet de trouver le délai  $d$  minimal assurant le même critère que pour la calibration des pré-emphases. On fait varier le délai  $d$  jusqu'à ce que la TF du signal avec application du gradient de champ magnétique soit de même intensité et même largeur que celle obtenue avec le signal de référence. On considère alors qu'après ce délai  $d$ , la décroissance des CF est complète.

Toujours dans l'idée de minimiser les CF, un autre moyen consiste à donner une forme progressive aux fronts de montée et de descente du gradient (Figure 3-2-b) <sup>106</sup>. Ceci est avantageux car les transitions sont moins brutales. À durée d'application constante, l'intensité est plus faible que celle obtenue avec un gradient trapézoïdal, ce qui peut être désavantageux en imagerie de diffusion (nécessitant des intensités de gradients élevées) sur un système où l'intensité maximale de gradient est faible.

Enfin, dans le but de compenser les CF, il a été proposé une solution astucieuse qui consiste à remplacer une impulsion de gradient par deux gradients de même intensité mais de durée d'application moitié et de polarités inverses séparés par une impulsion  $180^\circ$  (Figure 3-3). Cette solution a été démontrée efficace pour fortement minimiser les CF <sup>107</sup>. En effet, d'une part, des gradients de durée d'application moindre induisent moins de CF et, d'autre part, des gradients identiques mais de polarités inverses génèrent des courants qui tendent à s'annuler. En effet, selon la loi de Lenz, les CF s'opposent à la cause qui leur a donné naissance, de ce fait les courants créés par des gradients de polarités inverses sont de signes contraires.

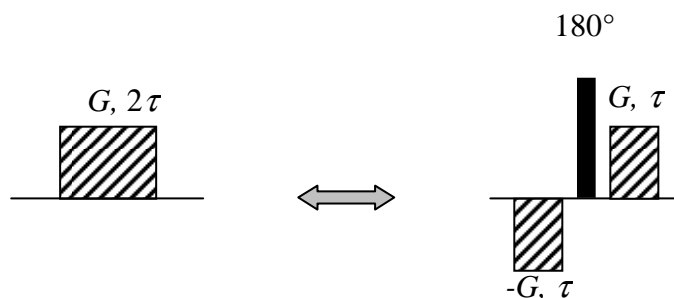


Figure 3-3 : Équivalence entre un gradient avec un seul lobe et un gradient avec deux lobes de polarités inverses séparés par un  $180^\circ$ . Le gradient d'intensité  $G$  et de durée  $2\tau$  est remplacé par deux lobes respectivement d'intensités  $G$  et  $-G$  et de durée  $\tau$  séparés par un  $180^\circ$ .

De ce fait, une séquence de diffusion en écho de gradient (Figure 3-4) avec gradient bipolaire de diffusion est robuste face aux courants de Foucault. Néanmoins, son utilisation *in-vivo* est limitée par la décroissance  $T_2^*$ .

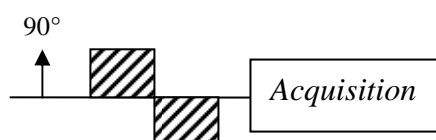


Figure 3-4 : Séquence écho de gradient avec gradient de diffusion bipolaire de polarités inverses.

## 2.2. Caractérisation des courants de Foucault sur notre système

Des réglages de pré-emphases ont été effectués pour s'affranchir des problèmes de courants de Foucault sur notre système. Ces réglages ont été réalisés pour chaque axe du système sur une balle de pingpong contenant 27 ml d'eau à laquelle ont été ajoutées quelques gouttes de Sinerem pour réduire les temps de relaxation et donc les temps de mesure. La largeur de raie à mi-hauteur a été mesurée égale à 65 Hz. Le gradient appliqué selon la figure 3-2-a est de 3000 Hz/mm correspondant à un peu plus du tiers de l'intensité disponible sur notre système, le temps de montée de 150  $\mu\text{s}$  et la durée d'application du gradient de 100 ms. Les graphes suivants exposent les résultats obtenus sur chaque axe du système de gradient.



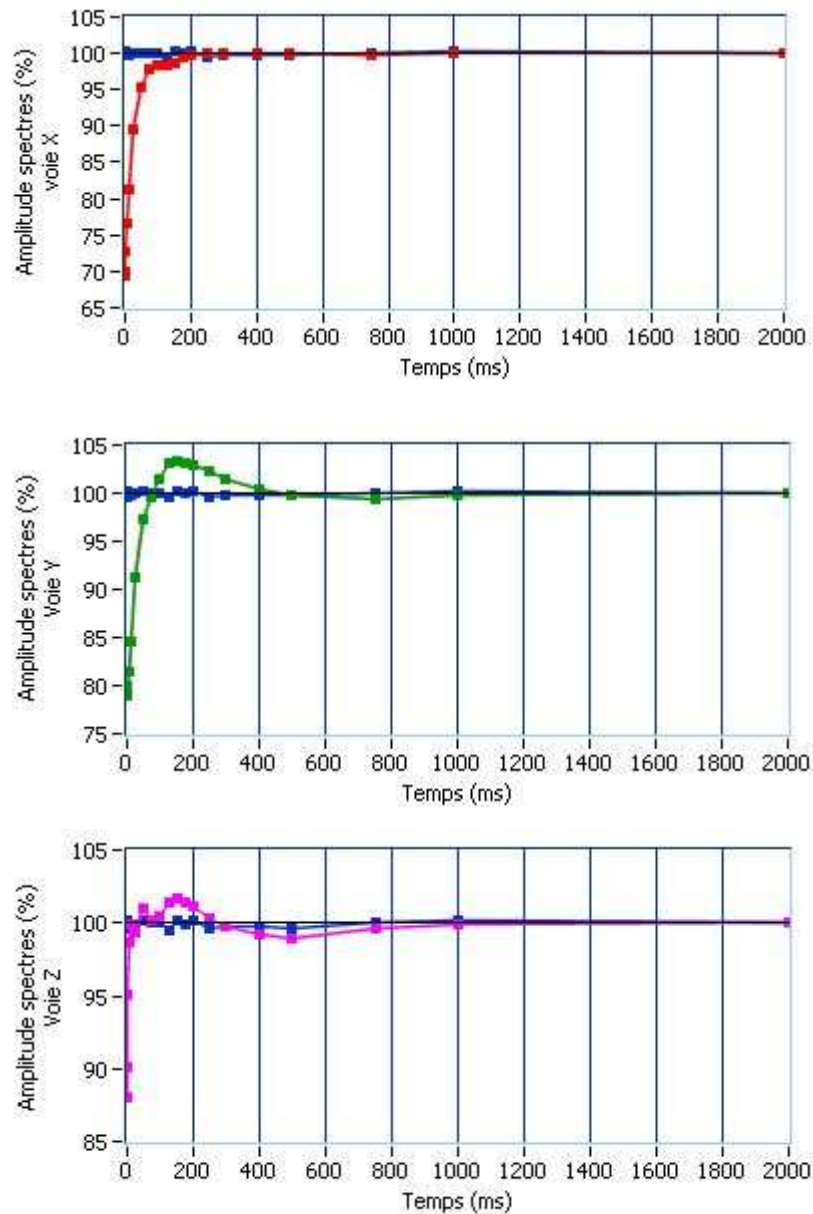


Figure 3-5 : Aires des spectres de la raie de l'eau en fonction du délai  $d$  (% par rapport à celle obtenue avec  $d = 2000$  ms). Le gradient de champ magnétique a été appliqué sur les trois axes : X (en haut), Y (au milieu) et Z (en bas). Les courbes en bleu représentent les mesures effectuées sans gradients.

La figure 3-5 illustre les résultats des expériences avec pré-emphases optimisés. Selon l'axe Z la réponse du système est bonne puisque l'aire maximale des spectres de la raie de l'eau est rapidement atteinte, ce qui veut dire que les CF n'agissent pas sur le signal. Selon X et Y, les CF perturbent le signal et leur perturbation disparaît après un délai de l'ordre de 100 ms, délai excessif pour des applications en imagerie *in-vivo*.

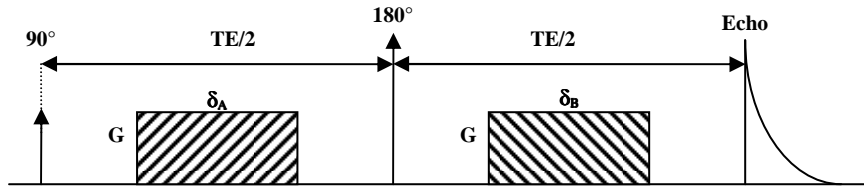
Des problèmes de CF subsistaient sur notre système malgré le blindage actif du système de gradients de champ magnétique et les différentes tentatives pour le réglage des pré-emphases.

Soucieux d'obtenir une séquence d'imagerie du tenseur de diffusion la plus précise possible, nous avons cherché à implémenter une séquence radiofréquence (indépendamment du module d'acquisition spirale) qui réduise l'intensité des courants de Foucault. Dans le cerveau de rat, à 7-T, la valeur mesurée du temps de relaxation  $T_2$  est de l'ordre de 45 ms et  $T_2^*$  de 15 ms. Compte tenu de ces valeurs et pour obtenir un bon rapport signal sur bruit, nous serons amenés à travailler à TE court. En imagerie de diffusion, travailler à TE court implique un temps de diffusion également court ce qui demande de très fortes intensités de gradients de champ magnétique pour atteindre des valeurs de  $b$  (de l'ordre de 1000 s/mm<sup>2</sup>) nécessaires pour des applications *in-vivo*.

En définitive, pour contrer les effets de CF sur notre système, les différentes possibilités qui s'offraient à nous étaient :

- Travailler à temps d'écho (TE) très long (400 à 800 ms). Avec un  $T_2$  *in-vivo* de 45 ms dans le cerveau de rat à 7-T ceci est problématique pour obtenir un rapport signal sur bruit convenable.
- Utiliser une séquence type écho de gradient avec gradients bipolaires qui nous permette de travailler à TE court et de nous affranchir des CF mais la gamme des valeurs de  $b$  accessibles avec notre système de gradients est trop faible pour des applications en diffusion *in-vivo*.
- Ou enfin, trouver une séquence basée sur l'introduction de gradients de polarités inverses qui nous permettrait de travailler à TE court, avec la possibilité d'accéder à des valeurs de  $b$  élevées et avec une importante minimisation des courants de Foucault.

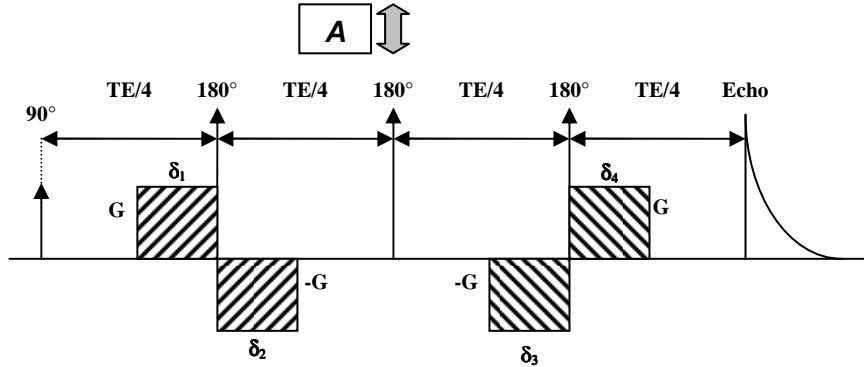
C'est ainsi que nous avons opté pour la séquence *Twice Refocused Spin Echo* (TRSE). Le principe de cette séquence préalablement utilisé par Wider et coll. <sup>107</sup> pour des mesures de diffusion en spectroscopie a été récemment repris par Reese et coll. <sup>108</sup> et a conduit à la séquence spin écho à double refocalisation : *twice refocused spin echo*, devenue le standard en imagerie du tenseur de diffusion. Sur la figure 3-6 est explicité le passage de la séquence traditionnelle *pulsed gradient spin echo* à la séquence *twice refocused spin echo*. Dessous chaque schéma de séquence le moment d'ordre zéro est calculé à partir des gradients de diffusion, et la condition sur les temps d'application des gradients de diffusion pour que ce moment soit nul est notifiée. On note  $G$  leur intensité et  $\delta$  leur temps d'application.



---


$$\text{Moment d'ordre 0} = -G\delta_A + G\delta_B = 0 \text{ si } \delta_A = \delta_B$$

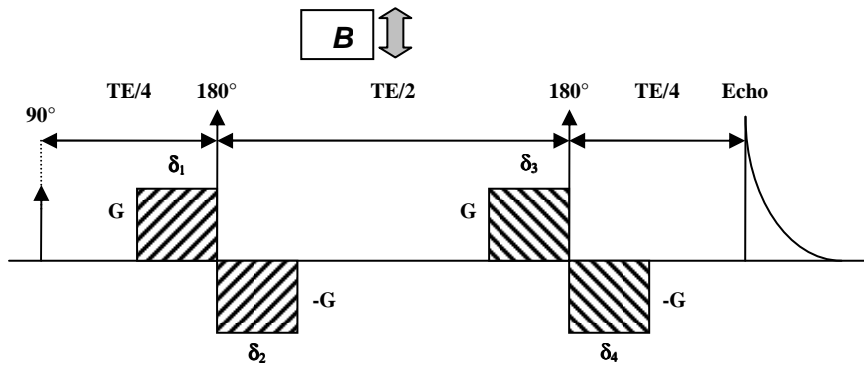

---



---


$$\text{Moment d'ordre 0} = (-G\delta_1) + (-G\delta_2) + G\delta_3 + G\delta_4 = 0 \text{ si } \delta_1 + \delta_2 = \delta_3 + \delta_4$$

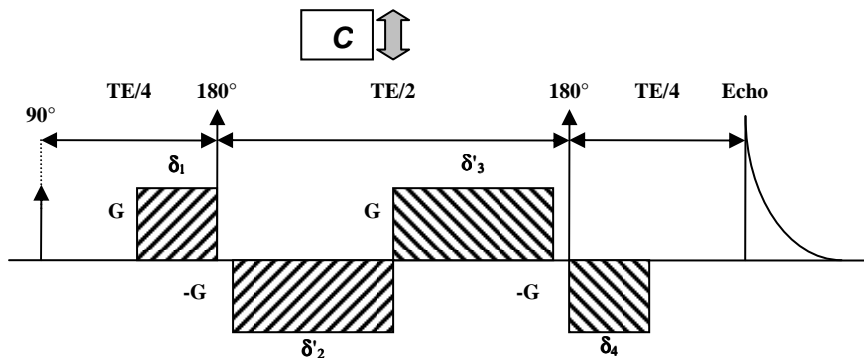

---



---


$$\text{Moment d'ordre 0} = G\delta_1 + G\delta_2 + (-G\delta_3) + (-G\delta_4) = 0 \text{ si } \delta_1 + \delta_2 = \delta_3 + \delta_4$$


---



---


$$\text{Moment d'ordre 0} = G\delta_1 + G\delta'_2 + (-G\delta'_3) + (-G\delta_4) = 0 \text{ si } \delta_1 + \delta'_2 = \delta'_3 + \delta_4$$


---

Figure 3-6 : Principe de la séquence TRSE. (A) À partir de la séquence PGSE, chaque lobe de gradient est remplacé par deux lobes inversés séparés par un 180°. On obtient une séquence à trois impulsions 180°. (B) En inversant de nouveau les deux derniers lobes de gradient, on peut s'affranchir de la troisième impulsion. On obtient alors une séquence d'imagerie de diffusion à deux impulsions de refocalisation. (C) Les temps d'application des gradients peuvent être étendus en fonction du chronogramme de la séquence : on obtient le schéma de la séquence TRSE. La condition d'annulation du moment d'ordre zéro est explicitée dessous chaque schéma de séquence.

### 2.3. Séquence *Twice Refocused Spin Echo* (TRSE)

La séquence TRSE présente donc deux impulsions RF  $180^\circ$  et quatre lobes de gradient de diffusion. Nous nous proposons ici de schématiser d'une façon simple le chronogramme de l'évolution des CF dans la séquence TRSE. Posons les règles :

- La commutation d'un gradient de la valeur zéro à la valeur G génère un courant de même intensité mais de signe opposé à celui créé par une commutation de zéro à  $-G$ .
- La commutation d'un gradient de la valeur G à zéro crée un courant de même intensité mais de signe opposé à celui créé par une la commutation de zéro à G.

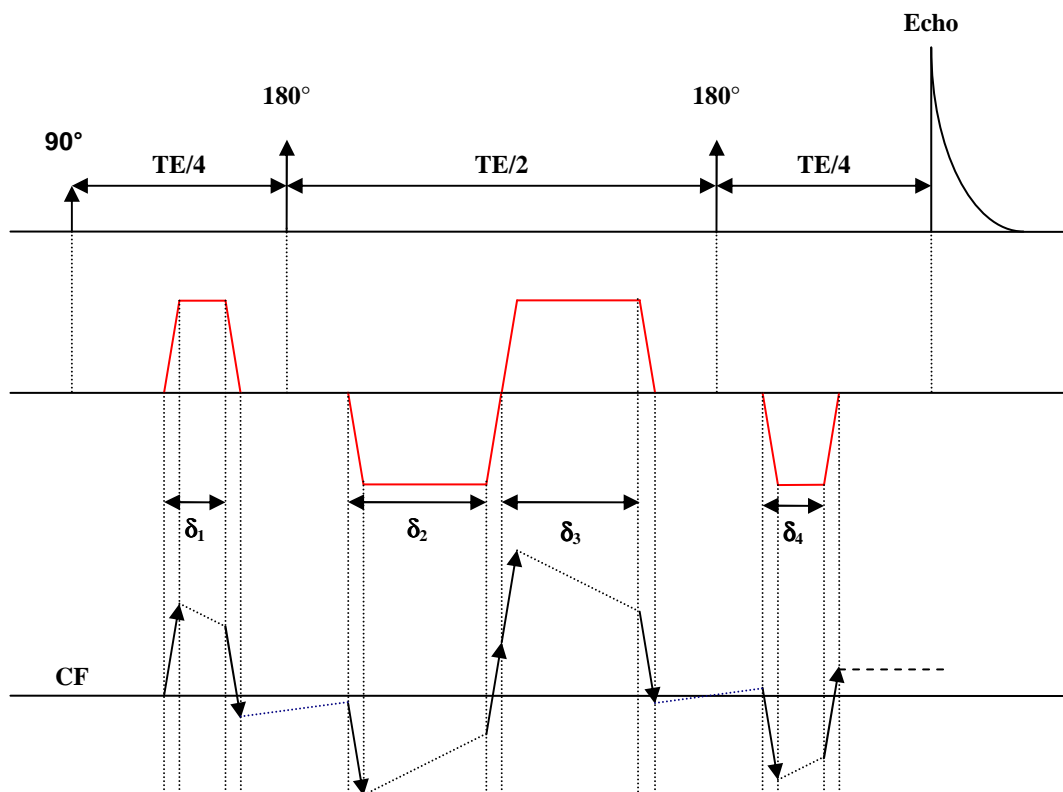


Figure 3-7 : Chronogramme des courants de Foucault dans la séquence TRSE. Les CF créés par deux lobes de gradients de polarités inverses, de même durée et de même intensité tendent à s'annuler.

Sur la figure 3-7, les flèches noires représentent les intensités des CF créés par chaque transition « on – off » des gradients. Les pentes (en pointillés) reproduisent la décroissance des CF durant la période de précession libre, elles sont donc opposées à celles créées par la commutation du gradient situé juste avant. Pendant les intervalles de temps où il n'y a pas de gradients appliqués, la décroissance des CF suit une somme d'exponentielles qui correspond à la somme des CF créés par les transitions du gradient précédent ces

intervalles (pentes en pointillés bleus). Le temps séparant deux impulsions de gradient étant de l'ordre de la milliseconde, les CF qui ont une décroissance lente (constante de temps  $\approx 1$  s que l'on notera ici  $\mu$ ) peuvent être annulés à 95% (valeur estimée expérimentalement issue de *ESMRMB diffusion lectures 2005*).

Pour évaluer les effets des CF sur le signal RMN, on se propose dans un modèle simple de décroissance des CF sous forme d'une seule mono-exponentielle (c'.-à-d. caractérisée par une seule constante de temps  $\mu$ ) de calculer la variation du champ magnétique statique. Le champ magnétique statique modifié par les CF en présence de commutations de gradients de champ magnétique s'écrit :

$$B(x, t) = B_0 + |G| \cdot x \sum_n s(n) \exp[(\tau_n - t)/\mu]$$

**Équation 3-1**

Où  $t$  est le temps,  $x$  la position dans l'espace,  $n$  le nombre de commutations de gradients dans la séquence,  $s(n)$  le signe de la transition,  $G$  l'intensité des gradients de champ magnétique et  $\tau_n$  le temps de la  $n^{\text{ième}}$  transition.

Le second terme de l'équation 3-1,  $\sum s(n) \exp[(\tau_n - t)/\mu]$ , est le terme provenant de l'apparition des CF et doit être nul. Mathématiquement, ceci est possible pour un jeu de valeurs  $(\tau_n, t)$ <sup>108</sup>. Dans le cas de la séquence TRSE, déterminer ce jeu de variables revient à trouver les temps d'application des gradients de diffusion ( $\delta_1, \delta_2, \delta_3$  et  $\delta_4$ ) mais également les temps séparant l'application de ces gradients. Expérimentalement, ce jeu de variables est obtenu en faisant varier  $\delta_4$ . Comme explicité dans la figure 3-6, la condition à respecter sur ces temps d'applications est :  $\delta_1 + \delta_2 = \delta_3 + \delta_4$ . Cette condition est nécessaire pour compenser le moment d'ordre zéro.

Le critère de calibration dans le travail de Reese et coll.<sup>108</sup> repose sur la minimisation de la déviation standard des signaux acquis dans une expérience d'imagerie multi coupe sur un échantillon d'eau sphérique. Dans cette calibration, le paramètre  $\delta_4$  est une variable dont la valeur optimale permet la minimisation de la déviation standard des signaux acquis sur l'ensemble des coupes et est retenue comme durée permettant la minimisation des CF.

Sur la figure 3-7, on constate que les CF sont minimisés à la fin de la séquence de gradients de champ magnétique. Représentons le même chronogramme des CF pour la séquence PGSE.

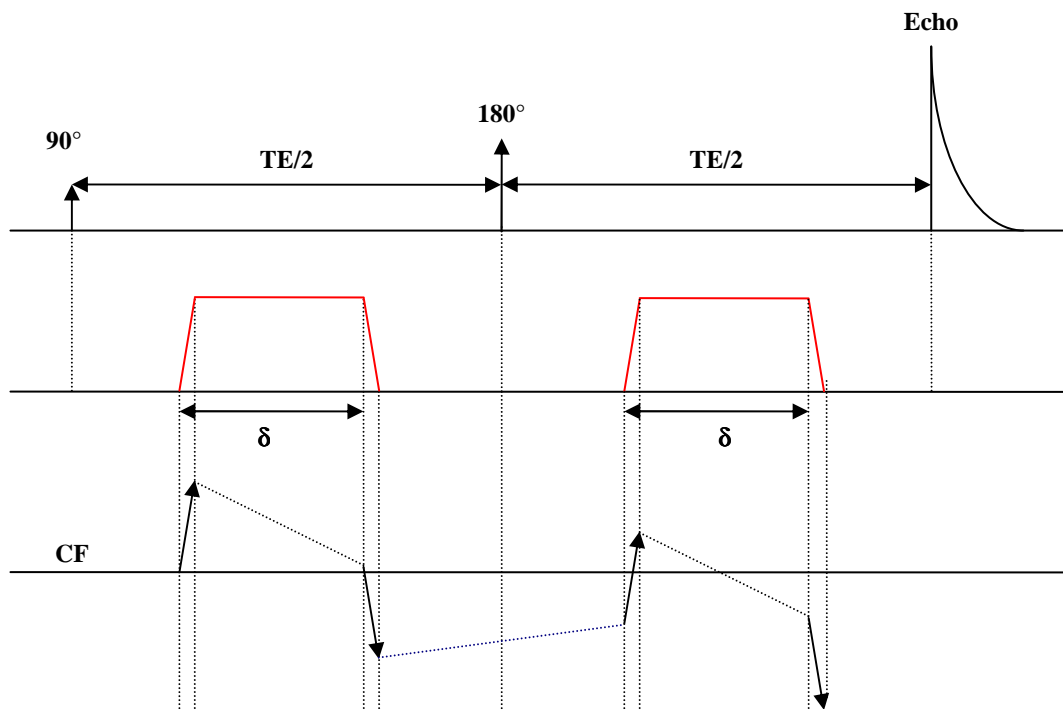


Figure 3-8 : Chronogramme des courants de Foucault dans la séquence PGSE. Les CF créés par deux lobes de gradients de même polarité ne se compensent pas.

Les figures 3-7 et 3-8 sont des représentations schématiques et n'ont pas été obtenues sur la base de calculs. En comparant les figures 3-7 et 3-8, on constate que l'intensité des CF résiduels à la fin de l'application des gradients de champ magnétique est beaucoup plus faible dans le cas de TRSE que dans celui de PGSE.

Dans le travail de Reese et coll., il a été montré que lorsque la séquence est symétrique (c.-à-d. avec  $\delta_1 = \delta_4$  et  $\delta_2 = \delta_3$ ) on obtient une minimisation très convenable des CF (Figure 3-7). Néanmoins, l'annulation des CF pourrait être obtenue avec des temps de gradients de diffusion dissymétriques (c.-à-d. avec  $\delta_1 \neq \delta_4$  et  $\delta_2 \neq \delta_3$  mais toujours  $\delta_1 + \delta_2 = \delta_3 + \delta_4$  pour compenser le moment d'ordre 1). Pour annuler complètement les CF, la solution serait de d'augmenter  $\delta_3$  et de diminuer  $\delta_4$ . La figure 3-9 représente le chronogramme des CF de la séquence prise dans le cas dissymétrique. Notons qu'on parlera désormais de la séquence TRSE symétrique lorsque  $\delta_1 = \delta_4$  et  $\delta_2 = \delta_3$  et de la séquence TRSE dissymétrique lorsque  $\delta_1 \neq \delta_4$  et  $\delta_2 \neq \delta_3$  (mais dans les deux cas l'égalité  $\delta_1 + \delta_2 = \delta_3 + \delta_4$  est conservée).

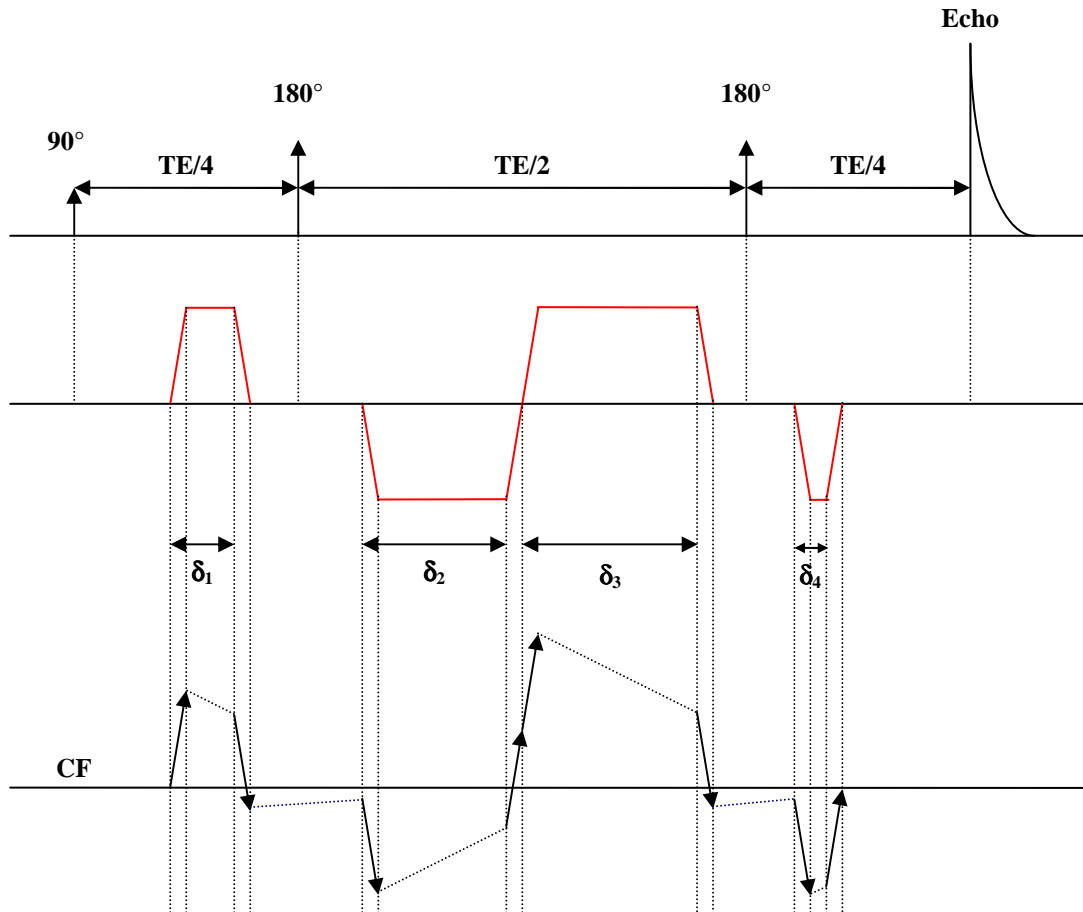


Figure 3-9 : Chronogramme des courants de Foucault dans la séquence TRSE dans le cas dissymétrique où  $\delta_1 \neq \delta_4$  et  $\delta_2 \neq \delta_3$ . Annulation des courants de Foucault.

Le schéma de la figure 3-9 nous montre qu'en jouant sur les temps d'application des deux derniers lobes de gradients de champ magnétique, on peut annuler les CF à la fin de la séquence.

Cette séquence a été démontrée très efficace pour réduire les effets des CF sur le signal RMN même dans sa configuration de base (c.-à-d. avec  $\delta_1 = \delta_4$  et  $\delta_2 = \delta_3$ ) mais néanmoins son implémentation et sa calibration sont assez fastidieuses.

#### 2.4. Calcul du facteur de gradient $b$ de la séquence TRSE

Le calcul du facteur de gradient  $b$  est une des opérations les plus importantes dans l'imagerie du tenseur de diffusion. Ce calcul doit tenir compte de tous les gradients de la séquence car chacun contribue à l'atténuation du signal. Ainsi, pour chaque expérience, il convient de calculer soigneusement le facteur de gradient  $b$  correspondant. Si les gradients de diffusion sont la principale contribution à l'atténuation du signal, l'atténuation due aux gradients d'imagerie peut ne pas être négligeable.

Pour la séquence TRSE, nous allons commencer par donner l'expression du facteur de gradient  $b$  dans le cas symétrique. Connaissant la formule de  $b$  pour la séquence PGSE, on peut déduire celle de la séquence TRSE symétrique. On considère dans ce cas les quatre gradients par paires et on assigne à chaque paire l'expression de  $b$  obtenue avec PGSE. Néanmoins, dans le cas dissymétrique, cette analogie n'est plus possible et il convient d'effectuer un calcul littéral complet.

#### 2.4.1. Calcul à partir du $b$ de la séquence Stejskal-Tanner

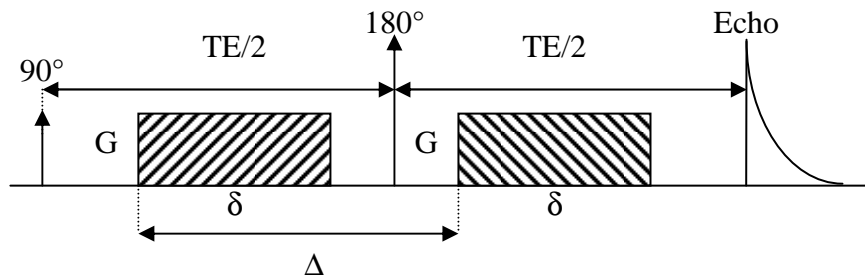


Figure 3-10 : Schéma de la séquence PGSE.

Le facteur de gradient  $b$  de la séquence PGSE est donné par (Équation 2-26) :

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right)$$

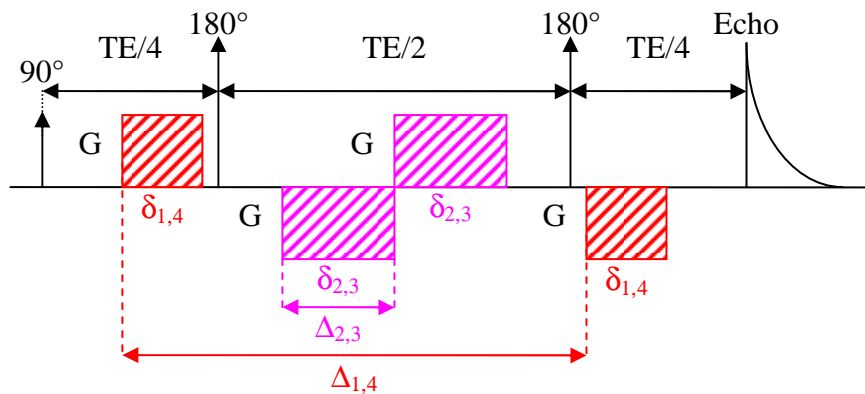


Figure 3-11 : Schéma de la séquence TRSE symétrique.

Dans le cas de la séquence TRSE nous avons quatre lobes de gradients différents que l'on peut coupler deux à deux (Figure 3-11). Pour retrouver le schéma de la séquence PGSE, on peut définir un premier gradient de diffusion bipolaire formé des deux lobes externes (quadrillés rouge) et un second formé des deux lobes internes (quadrillés violet).



En tenant compte de la durée d'application des gradients et de l'intervalle de temps séparant l'application des deux lobes de chaque paire, les termes contribuant à l'atténuation du signal sont :

- Gradient bipolaire externe (rouge) :  $b_I = \gamma^2 G^2 \delta_{1,4}^2 \left( \Delta_{1,4} - \frac{\delta_{1,4}}{3} \right)$
- Gradient bipolaire interne (violet) :  $b_{II} = \gamma^2 G^2 \delta_{2,3}^2 \left( \Delta_{2,3} - \frac{\delta_{2,3}}{3} \right) = \frac{2}{3} \gamma^2 G^2 \delta_{2,3}^3$
- Terme croisé :  $b_X = 2\gamma^2 G^2 \delta_{1,4} \delta_{2,3}^2$

En sommant ces trois termes, on obtient l'atténuation du signal due à la contribution des gradients de diffusion donnée par :

$$b_{dif} = \gamma^2 G^2 \delta_{1,4}^2 \left( \Delta_{1,4} - \frac{\delta_{1,4}}{3} \right) + \frac{2}{3} \gamma^2 G^2 \delta_{2,3}^3 + 2\gamma^2 G^2 \delta_{1,4} \delta_{2,3}^2$$

Équation 3-2

Les deux premiers termes ( $b_I$  et  $b_{II}$ ) sont des termes dits d'atténuation propre, puisqu'ils correspondent à l'atténuation du signal induite par les gradients de diffusion bipolaires interne et externe pris séparément l'un de l'autre. Le troisième terme ( $b_X$ ) est un terme dit d'atténuation croisé : les gradients bipolaires internes et externes interagissent entre eux durant le temps d'écho, ce qui peut augmenter ou diminuer la cohérence du moment d'ordre 0. Notons que pour que cette interaction ait lieu, il faut que deux gradients bipolaires soient insérés l'un dans l'autre, c'est-à-dire qu'il faut que le premier lobe d'un gradient bipolaire rencontre un autre lobe de gradient avant d'être refocalisé (Figure 3-12) Dans le cas de la figure 3-12-b, le terme croisé est donné par la formule :  $b_X = 2\gamma^2 G_{b1} G_{b2} \delta_1 \delta_2^2$ .

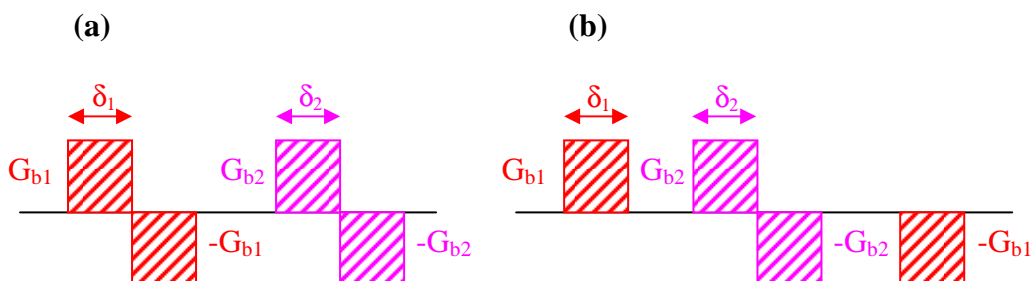


Figure 3-12 : (a) Les gradients bipolaires  $G_{b1}$  (quadrillés rouge) et  $G_{b2}$  (quadrillés violet) sont refocalisés directement, il n'y a pas de terme croisé. (b) Le premier lobe du gradient bipolaire  $G_{b1}$  (quadrillés rouge) rencontre le gradient bipolaire  $G_{b2}$  (quadrillés violet) avant d'être refocalisé, il y a un terme croisé.

Il convient donc de tenir compte de ces termes croisés pour le calcul de  $b$ .

## 2.4.2. Calcul de $b$ dans le cas général

Dans le cas général, on découpe l'intervalle de temps en intervalles de temps successifs qui séparent les périodes avec application d'un lobe de gradient des périodes sans application

de gradient. L'expression de  $b$  s'obtient en calculant l'intégrale :  $b = \gamma^2 \int_0^{TE} \left( \int_0^t G(t') dt' \right)^2 dt$  sur ces différents intervalles (Équation 2-28).

Ici, on considère que la séquence est formée de quatre lobes de gradients séparés par des intervalles de temps sans gradients dont le schéma et le chronogramme sont présentés figure 3-13 :

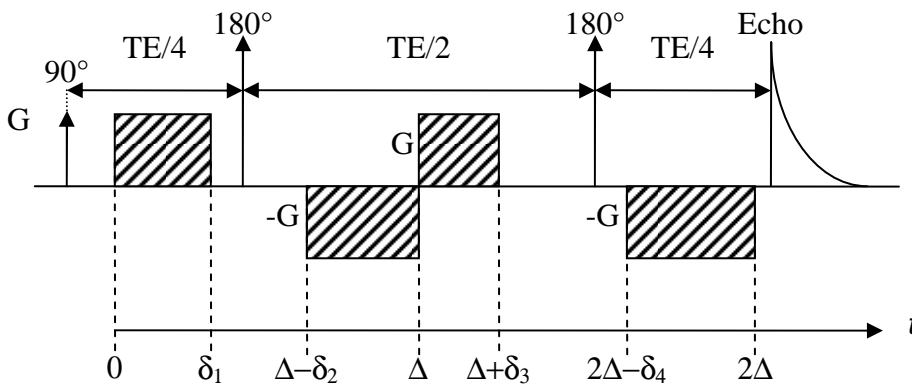


Figure 3-13 : Chronogramme de la séquence TRSE dissymétrique.

La première étape de ce calcul consiste à calculer la première intégrale :  $\int_0^t G(t') dt'$  sur chaque intervalle de temps. L'intégrale est une somme accumulée de tous les événements successifs (c'.-à-d. qu'un gradient influe même une fois qu'il n'est plus actif) : c'est pourquoi pour les intervalles sans gradient (intervalle 2 par exemple), l'intégrale n'est pas nulle et garde la dernière valeur acquise. Physiquement, cela correspond à ce que l'aimantation des spins garde en mémoire le déphasage précédemment acquis (accumulation de phase).

On réalise un découpage par intervalle de temps  $[a, b]$ . Soit  $t$  le temps et  $G(t)$  la valeur du gradient pour l'intervalle considéré, on a :

Intervalle $[a, b]$	$G(t)$	$\int_a^t G(t').dt', t \in [a, b]$
$I_1 : [0, \delta_1]$	$G$	$G.t$
$I_2 : [\delta_1, \Delta - \delta_2]$	$0$	$G.\delta_1$
$I_3 : [\Delta - \delta_2, \Delta]$	$G$	$G.\delta_1 + G.(t - (\Delta - \delta_2))$
$I_4 : [\Delta, \Delta + \delta_3]$	$-G$	$G.\delta_1 + G.\delta_2 - G.(t - \Delta)$
$I_5 : [\Delta + \delta_3, 2\Delta - \delta_4]$	$0$	$G.\delta_1 + G.\delta_2 - G.\delta_3$
$I_6 : [2\Delta - \delta_4, 2\Delta]$	$-G$	$G.\delta_1 + G.\delta_2 - G.\delta_3 + G(t - (2\Delta - \delta_4))$

L'étape suivante du calcul de  $b$  consiste à calculer  $b = \gamma^2 \int_a^b \left( \int_a^t G(t') dt' \right)^2 dt$  qui correspond au facteur de gradient  $b$  pour chaque intervalle de temps  $[a, b]$ .

**Intervalle  $I_1$  :**

$$b_1 = \gamma^2 \left( \int_0^{\delta_1} (G.t)^2 .dt \right) = \gamma^2 G^2 \left[ \frac{t^3}{3} \right]_0^{\delta_1}$$

$$= \gamma^2 G^2 \left[ \frac{\delta_1^3}{3} \right]$$

**Intervalle  $I_2$  :**

$$b_2 = \gamma^2 \left( \int_{\delta_1}^{\Delta - \delta_2} (G.\delta_1)^2 .dt \right) = \gamma^2 G^2 \delta_1^2 [t]_{\delta_1}^{\Delta - \delta_2}$$

$$= \gamma^2 G^2 \delta_1^2 (\Delta - \delta_2 - \delta_1)$$

**Intervalle  $I_3$  :**

$$b_3 = \gamma^2 \left( \int_{\Delta - \delta_2}^{\Delta} (G.\delta_1 + G.(t - (\Delta - \delta_2)))^2 .dt \right) = \gamma^2 G^2 \left[ \frac{(\delta_1 + (t - (\Delta - \delta_2)))^3}{3} \right]_{\Delta - \delta_2}^{\Delta}$$

$$= \gamma^2 G^2 \delta_1^2 \delta_2 + \gamma^2 G^2 \delta_2^2 \left( \delta_1 + \frac{\delta_2}{3} \right)$$

**Intervalle  $I_4$  :**

$$b_4 = \gamma^2 \left( \int_{\Delta}^{\Delta+\delta_3} (G.\delta_1 + G.\delta_2 - G(t-\Delta))^2 .dt \right) = \gamma^2 G^2 \left[ \frac{(\delta_1 + \delta_2 - (t-\Delta))^3}{3} \right]_{\Delta}^{\Delta+\delta_3}$$

$$= \gamma^2 G^2 \delta_1^2 \delta_3 + \gamma^2 G^2 \delta_2^2 \delta_3 + \gamma^2 G^2 \delta_3^2 \left( -\delta_1 - \delta_2 + \frac{\delta_3}{3} \right) + 2\gamma^2 G^2 \delta_1 \delta_2 \delta_3$$

**Intervalle  $I_5$  :**

$$b_5 = \gamma^2 \left( \int_{\Delta+\delta_3}^{2\Delta-\delta_4} (G.\delta_1 + G.\delta_2 - G\delta_3)^2 .dt \right) = \gamma^2 G^2 [(\delta_1 + \delta_2 - \delta_3)^2 t]_{\Delta+\delta_3}^{2\Delta-\delta_4}$$

$$= (\Delta - \delta_3 - \delta_4) (\gamma^2 G^2 \delta_1^2 + \gamma^2 G^2 \delta_2^2 + \gamma^2 G^2 \delta_3^2 + 2\gamma^2 G^2 (\delta_1 \delta_2 - \delta_1 \delta_3 - \delta_2 \delta_3))$$

**Intervalle  $I_6$  :**

$$b_6 = \gamma^2 \left( \int_{2\Delta-\delta}^{2\Delta} (G.\delta_1 + G.\delta_2 - G\delta_3 - G(t-(2\Delta-\delta_4)))^2 .dt \right) = -\gamma^2 G^2 \left[ \frac{(\delta_1 + \delta_2 - \delta_3 - (t-(2\Delta-\delta_4)))^3}{3} \right]_{2\Delta-\delta}^{2\Delta}$$

$$= \gamma^2 G^2 \delta_1^2 \delta_4 + \gamma^2 G^2 \delta_2^2 \delta_4 + \gamma^2 G^2 \delta_3^2 \delta_4 + \gamma^2 G^2 \delta_4^2 \left( \delta_3 + \frac{\delta_4}{3} - \delta_1 - \delta_2 \right) + 2\gamma^2 G^2 (\delta_1 \delta_2 \delta_4 - \delta_1 \delta_3 \delta_4 - \delta_2 \delta_3 \delta_4)$$

Comme on peut le constater, le calcul est fastidieux. Ici, les étapes intermédiaires sont détaillées mais pas les calculs correspondant. Enfin, en sommant les termes  $b_i$  de chaque intervalle et en factorisant par  $\gamma^2 G^2 \delta_j^2$ ,  $j = \{1, 2, 3, 4\}$ , le facteur de gradient  $b_{dif}$  de l'ensemble de la séquence est finalement donné par :

$$b_{dif} = 2\gamma^2 G^2 \delta_1^2 \left( \Delta - \frac{\delta_1}{3} \right) + \gamma^2 G^2 \delta_2^2 \left( \Delta + \delta_1 + \frac{\delta_2}{3} \right) + \gamma^2 G^2 \delta_3^2 \left( \Delta + \delta_1 + \delta_2 - \frac{2\delta_3}{3} \right)$$

$$+ \gamma^2 G^2 \delta_4^2 \left( -\delta_1 - \delta_2 + \delta_3 + \frac{\delta_4}{3} \right) + 2\gamma^2 G^2 \Delta (\delta_1 \delta_2 - \delta_1 \delta_3 - \delta_2 \delta_3)$$

**Équation 3-3-a**

Si on considère le cas particulier de la séquence symétrique, en remplaçant dans l'équation 3-3-a les variables par celles de la séquence symétrique :  $\delta_1 = \delta_4 = \delta_{1,4}$  ;  $\delta_2 = \delta_3 = \Delta_{2,3} = \delta_{2,3}$  et  $\Delta_{1,4} = 2\Delta - \delta_4$  soit  $\Delta = (\Delta_{1,4} + \delta_{1,4})/2$ , on retrouve la formule de l'équation 3-2 :

$$b_{dif} = \gamma^2 G^2 \delta_{1,4}^2 \left( \Delta_{1,4} - \frac{\delta_{1,4}}{3} \right) + \frac{2}{3} \gamma^2 G^2 \delta_{2,3}^3 + 2\gamma^2 G^2 \delta_{1,4} \delta_{2,3}^2$$

### 2.4.3. Contribution des gradients d'imagerie à l'atténuation du signal

L'ensemble du schéma de la séquence TRSE est donné figure 3-14 et comporte les gradients de sélection de coupe (noire), les gradients de diffusion (rouge) et les gradients d'acquisition spiraux (violet). Ici on se propose de calculer la contribution de l'ensemble des gradients à l'atténuation du signal au centre de l'espace-k. En plus des gradients de diffusion, les gradients de sélection de coupe contribuent à l'atténuation du signal.

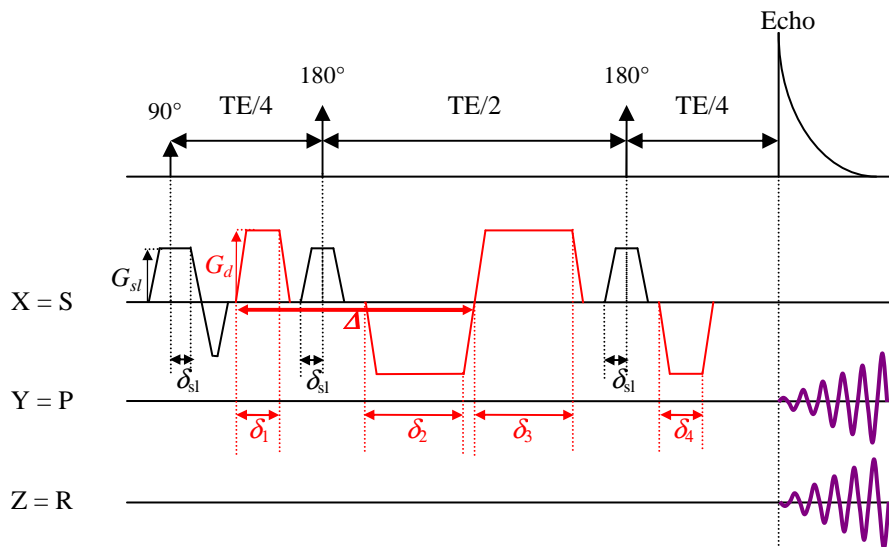


Figure 3-14 : Schéma complet de la séquence TRSE avec ensemble des gradients de champ magnétique.

Chaque gradient de coupe a une contribution propre à l'atténuation du signal. D'autre part, on retrouve également des termes croisés entre les deux gradients de sélection de coupe placés sous les 180° et les gradients de diffusion. En utilisant comme précédemment l'équation 2-28, avec un découpage en intervalles, on peut calculer l'expression du facteur de gradient  $b$  de la séquence qui tient compte de tous les gradients. En posant  $2\delta_{sl}$  le temps d'application et  $G_{sl}$  l'intensité des gradients de sélection de coupe, on obtient :

$$\begin{aligned}
b_{dif+slice} = & 2\gamma^2 G_d^2 \delta_1^2 \left( \Delta - \frac{\delta_1}{3} \right) + \gamma^2 G_d^2 \delta_2^2 \left( \Delta + \delta_1 + \frac{\delta_2}{3} \right) + \gamma^2 G_d^2 \delta_3^2 \left( \Delta + \delta_1 + \delta_2 - \frac{2\delta_3}{3} \right) \\
& + \gamma^2 G_d^2 \delta_4^2 \left( -\delta_1 - \delta_2 + \delta_3 + \frac{\delta_4}{3} \right) + 2\gamma^2 G_d^2 \Delta (\delta_1 \delta_2 - \delta_1 \delta_3 - \delta_2 \delta_3) \\
& + 2\gamma^2 G_{sl}^2 \delta_{sl}^3 + 2\gamma^2 G_{sl} G_d \delta_{sl}^2 (\delta_3 - \delta_2)
\end{aligned}$$

**Équation 3-3-b**

On retrouve (sur la dernière ligne) un terme d'atténuation propre à la coupe et un terme croisé gradient de coupe / gradient de diffusion. Notons que l'atténuation du signal est mesurée au centre de l'espace- $k$ , de ce fait les gradients spiraux ne sont pas pris en compte dans les calculs de  $b$ .

À partir de l'expression générale du facteur  $b$  obtenue précédemment, nous allons utiliser une méthode qui permet de déterminer la matrice- $b$  pour chacune des expériences. Cette méthode, introduite par Conturo et coll. <sup>109</sup>, tient compte de l'ensemble des gradients de la séquence et consiste à définir dans le repère (X,Y,Z) les éléments de la matrice- $b$  notés  $\beta_{\alpha\gamma}$ , où les indices  $\alpha, \gamma \in [1..4]$  désignent l'origine des gradients avec :

1 pour les gradients de diffusion, 2 pour les gradients de lecture, 3 pour les gradients de phase et 4 pour les gradients de coupe.

Notons que cette méthode est applicable pour l'imagerie cartésienne 2DFT. Dans le cas d'acquisition spirale, la notion de phase et lecture n'existe pas, c'est pour cela que  $\alpha, \gamma$  ne prennent pour valeur que 1 ou 4.

Ainsi, les termes présents dans la séquence TRSE sont :

- $\beta_{11}$  qui correspond à la contribution propre des gradients de diffusion
- $\beta_{44}$  qui correspond à la contribution propre des gradients de coupe
- $\beta_{14}$  qui correspond à la contribution croisée des gradients de diffusion et de coupe.

Par identification à partir de l'équation 3-3-b, on attribue aux différents éléments  $\beta_{\alpha\gamma}$  les expressions suivantes :

Terme provenant des gradients de diffusion :

$$\beta_{11} = 2\gamma^2 G_d^2 \delta_1^2 \left( \Delta - \frac{\delta_1}{3} \right) + \gamma^2 G_d^2 \delta_2^2 \left( \Delta + \delta_1 + \frac{\delta_2}{3} \right) + \gamma^2 G_d^2 \delta_3^2 \left( \Delta + \delta_1 + \delta_2 - \frac{2\delta_3}{3} \right) \\ + \gamma^2 G_d^2 \delta_4^2 \left( -\delta_1 - \delta_2 + \delta_3 + \frac{\delta_4}{3} \right) + 2\gamma^2 G_d^2 \Delta (\delta_1 \delta_2 - \delta_1 \delta_3 - \delta_2 \delta_3)$$

Terme provenant des gradients de sélection de coupe :

$$\beta_{44} = 2\gamma^2 G_{sl}^2 \delta_{sl}^3$$

Terme croisé diffusion/coupe :

$$\beta_{14} = 2\gamma^2 G_{sl} G_d \delta_{sl}^2 (\delta_3 - \delta_2)$$

Ainsi la matrice correspondant au schéma de la séquence de la figure 3-14 s'écrit :

$$[b] = \begin{array}{ccc|c} & X & Y & Z \\ \hline & X & Y & Z \\ \hline \beta_{11} + \beta_{44} + 2\beta_{14} & 0 & 0 & \\ 0 & 0 & 0 & \\ 0 & 0 & 0 & \end{array}$$

Les gradients de diffusion sont appliqués selon la direction de coupe, ici l'axe X. La première ligne/première colonne de la matrice correspond à l'axe X, la seconde ligne/seconde colonne à l'axe Y et la troisième ligne/troisième colonne à l'axe Z. Ainsi, selon la direction de coupe on a : la contribution propre des gradients de diffusion ( $\beta_{11}$ ), la contribution propre des gradients de sélection de coupe ( $\beta_{44}$ ) et la contribution croisée diffusion/coupe ( $\beta_{14}$ ).

#### 2.4.4. Précision de la mesure : ajout des temps de montée

Dans les calculs de  $b$ , nous avons jusqu'à présent considéré que les formes d'ondes des gradients étaient rectangulaires, négligeant ainsi leurs temps de montée et de descente. Pour une mesure plus rigoureuse, il faut considérer des formes d'ondes des gradients trapézoïdales. Si l'on note  $\varepsilon$  les temps de montée et de descente des gradients de diffusion, pour une paire de gradients trapézoïdaux il convient de rajouter un terme  $b_\varepsilon$  tel que <sup>110</sup> :

$$b_\varepsilon = \gamma^2 G^2 \left( \frac{1}{30} \varepsilon^3 - \frac{1}{6} \delta \varepsilon^2 \right)$$

Dans la séquence TRSE telle qu'on l'utilise expérimentalement,  $\varepsilon = 0.5$  ms. Dans le cas extrême de nos conditions expérimentales, on a  $\delta = 8$  ms et  $G = 8000$  Hz/mm, on obtient pour  $b_\varepsilon = -0.8361$  s/mm<sup>2</sup>. Ce terme est bien négligeable par rapport aux valeurs de  $b$  avec lesquelles on travaille ( $b = 1000$  s/mm<sup>2</sup>). D'autre part, il faut préciser que le temps des gradients de diffusion tient compte du temps de montée. En effet,  $\delta$  correspond au temps de montée ajouté au plateau du gradient. Ainsi l'aire sous le gradient ( $G \cdot \delta$ ) est préservée. De ce fait, dans la plus part des cas, cette correction est négligeable <sup>109</sup>.

### **3. Imagerie spirale du tenseur de diffusion : implémentation en fonction des caractéristiques du système**

#### **3.1. Avantages du balayage spiral en diffusion**

Les avantages de l'imagerie spirale ont été décrits dans le paragraphe 3.2 du chapitre 1. Rappelons que l'imagerie spirale est relativement insensible aux artefacts de mouvements et de flux grâce à une auto-compensation des moments d'ordre zéro et un. Des travaux de comparaison entre les acquisitions spiral *versus* EPI en imagerie du tenseur de diffusion (Fieremans et coll. <sup>111</sup>) ont montré que, pour cette raison, l'acquisition spirale est plus avantageuse.

Un autre avantage de l'acquisition spirale par rapport à une acquisition EPI est la réduction du temps d'écho. Effectivement, en spirale on ne fait l'acquisition que d'un demi-écho, l'acquisition du signal RMN est donc décalée temporellement par rapport à une acquisition EPI qui fait l'acquisition d'un écho complet. Cette particularité de l'acquisition spirale permet de réduire le temps d'écho dont la durée dans une expérience d'imagerie du tenseur de diffusion peut dépendre de la durée du dernier lobe du gradient de diffusion.

#### **3.2. Échantillonnage de la sphère de diffusion**

Pour nos expériences, nous avons commencé par mettre en place une acquisition simple du tenseur de diffusion (c'.-à-d. avec un schéma d'échantillonnage de la sphère de diffusion à six directions) puis, nous avons également mis en place une séquence avec vingt et une directions d'application des gradients de diffusion afin de pouvoir comparer les indices d'anisotropie obtenus dans le cerveau de rat avec les deux schémas d'échantillonnage.



### 3.2.1. Schéma d'échantillonnage à 6 directions

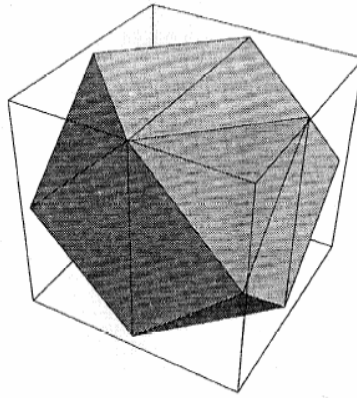
Pour un codage à 6 directions, le schéma d'échantillonnage le plus communément utilisé est celui nommé « *Dual Gradient* » (DG6) proposé par Basser et coll. <sup>112</sup> Ce schéma d'échantillonnage part du principe que si l'on ne connaît pas, a priori, la disposition des fibres, il vaut mieux appliquer les gradients de diffusion de manière uniforme dans l'espace. Ainsi l'ensemble des directions dans le schéma DG6 forme un polyèdre régulier (c'.-à-d. constitué de faces identiques et régulières) à 14 côtés égaux. Hasan et coll. <sup>32</sup> proposent un schéma d'échantillonnage à six directions *Icosahedral* (IC6) basé sur une distribution selon un icosaèdre régulier (polyèdre dont les faces sont des triangles équilatéraux). Dans ce schéma d'échantillonnage, comme pour DG6, les directions spatiales des gradients sont réparties uniformément dans l'espace. Les études en simulation de Monte Carlo sur ces deux schémas d'échantillonnage montrent qu'ils sont équivalents et font partie des plus robustes.

Un des avantages du schéma d'échantillonnage DG6 est le fait d'appliquer simultanément deux gradients de même intensité sur deux axes, alors que le schéma d'échantillonnage IC6 nécessite d'appliquer deux gradients dont un d'intensité plus élevée que l'autre. Les courants de Foucault étant intimement liés à l'intensité du gradient qui les crée, il convient d'utiliser des gradients d'intensités les moins élevées possibles. Etant donné que notre système de gradient souffre énormément de problèmes de courants de Foucault, nous avons donc opté pour le schéma DG6.

Ce schéma d'échantillonnage peut être représenté par les coordonnées des vecteurs normalisés associés aux directions des gradients qui le compose dans le référentiel de l'aimant,  $(O, \vec{i}, \vec{j}, \vec{k})$ .

$$\begin{pmatrix} \vec{G}_x \\ \vec{G}_y \\ \vec{G}_z \end{pmatrix} = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 1 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \vec{i} \\ \vec{j} \\ \vec{k} \end{pmatrix}$$

Rappelons que la représentation schématique de l'échantillonnage spatial ne représente pas les vecteurs des directions spatiales, mais leurs projections sur une sphère (dite « sphère de diffusion »). À chaque vecteur sont associés deux sommets symétriques par rapport au centre de la sphère (puisque qu'un vecteur définit une direction et son opposée).



**Figure 3-15 : Représentation schématique du schéma d'échantillonnage à 6 directions *Dual Gradient 6* <sup>112</sup> sur la sphère de diffusion.**

### 3.2.2. Schéma d'échantillonnage à 21 directions

Comme nous l'avons dit dans le paragraphe 2.4 du chapitre 2, il a été montré que des mesures robustes d'indices d'anisotropie, dans un milieu anisotrope et hétérogène, nécessitent un échantillonnage des gradients de diffusion dans au moins 20 directions spatiales différentes <sup>37</sup>. Plusieurs schémas d'échantillonnage avec 20, ou plus, orientations de gradient de diffusion ont été proposés dans la littérature, mais deux schémas avec environ 20 directions sont largement utilisés.

Le premier schéma d'échantillonnage, nommé Jones20 <sup>40</sup>, calcule les directions spatiales des gradients en utilisant un algorithme basé sur une analogie avec la sphère de répulsion électrostatique. La distribution des vecteurs associés aux orientations des gradients décrit une sphère. L'idée est d'avoir un schéma d'échantillonnage le plus uniforme possible en maximisant la distance entre deux points sur la surface de la sphère de diffusion.

Le second schéma d'échantillonnage s'obtient selon un icosaèdre <sup>32</sup>. Comme celui à six directions, il est basé sur une distribution selon un icosaèdre régulier avec 21 directions d'orientation des gradients de diffusion (IC21).

Skare et coll. <sup>34</sup> présentent le schéma « Jones20 » comme optimal alors que Hasan et coll. <sup>32</sup> s'orientent plus sur le schéma « IC21 ».

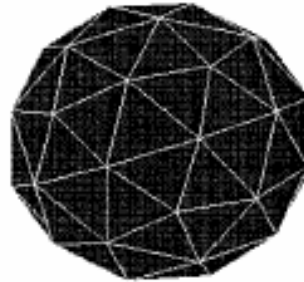
À notre connaissance, aucun travail d'étude comparative de ces deux schémas d'échantillonnage n'a été réalisé. Il convient de préciser que les deux méthodes de détermination de ces schémas d'échantillonnage ont en commun la recherche d'une distribution uniforme. L'idée sous-jacente est d'utiliser le plus de directions possibles avec une répartition des sommets sur la sphère de diffusion la plus uniforme possible. N'ayant pas

de critère physique très marqué pour le choix de l'un ou l'autre de ces deux schémas d'échantillonnage pour nos expériences, nous avons opté pour le schéma *Icosahedral* à 21 directions pour sa facilité d'implémentation sur notre console SMIS. En effet, avec ce schéma, il n'y a que cinq intensités de gradients différentes à calculer contre une soixantaine dans le schéma « Jones20 ».

Le schéma d'échantillonnage choisi peut être représenté par les coordonnées des vecteurs normalisés associés aux directions des gradients qui le compose dans le référentiel de l'aimant,  $(O, \vec{i}, \vec{j}, \vec{k})$  :

$$\begin{pmatrix} \vec{G}_x \\ \vec{G}_y \\ \vec{G}_z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & -d & d & -e & e & 0 & 0 & -a & a & -a & -a & -c & c & -c & c & -b & b & b & b \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & d & d & -e & e & b & b & -b & b & a & -a & -a & a & c & -c & c & c \\ 0 & 0 & 1 & e & e & 0 & 0 & d & d & c & c & c & -c & b & b & b & b & a & a & -a & a \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \vec{i} \\ \vec{j} \\ \vec{k} \end{pmatrix}$$

Avec  $a = 0.3090, b = 0.8090, c = 0.5000, d = 0.8507, e = 0.5207$



**Figure 3-16 : Représentation schématique du schéma d'échantillonnage à 21 directions *Icosahedral 21* <sup>32</sup> sur la sphère de diffusion.**

Si le tenseur de diffusion s'obtient par résolution d'un système linéaire de six équations à six inconnues lors d'une acquisition avec un schéma d'échantillonnage à 6 directions, il est obtenu de manière différente lorsque l'acquisition comporte plus de 6 directions.

Le schéma d'échantillonnage IC21 conduit à un système de vingt et une équations et six inconnues. La résolution de ce système se fait par la méthode d'ajustement des moindres carrés comme explicité au paragraphe 2.4 du chapitre 2.

### 3.3. Calcul de la matrice-[ $b$ ] par expérience

À chaque expérience d'imagerie du tenseur de diffusion correspond une matrice d'atténuation du signal qui regroupe tous les facteurs de gradients  $b$  qui correspondent à cette expérience. Explicitons ces calculs pour chacun de nos deux schémas d'échantillonnage.

Rappelons la méthode de Conturo et coll. <sup>109</sup> introduite dans le paragraphe 2.4.3 de ce chapitre. Cette méthode consiste à affecter un couple d'indice ( $\alpha, \gamma \in [1..4]$ ) à chaque gradient bipolaire contenu dans la séquence et à calculer le facteur de gradient associé noté  $\beta_{\alpha\gamma}$ . Les indices sont affectés comme suit : 1 pour les gradients de diffusion, 2 pour les gradients de lecture, 3 pour les gradients de phase et 4 pour les gradients de coupe. Enfin,  $\beta_{\alpha\alpha}$  correspond à l'atténuation propre induite pas les gradients  $\alpha$ , et  $\beta_{\alpha\gamma}$  est un terme croisé d'atténuation qui vient de l'influence des gradients  $\alpha$  et  $\gamma$ . Les termes qui sont présents dans notre séquence TRSE sont :

- $\beta_{11}$  qui correspond à la contribution des gradients de diffusion
- $\beta_{44}$  qui correspond à la contribution des gradients de coupe
- $\beta_{14}$  qui correspond à la contribution croisée des gradients de diffusion et de coupe.

Dans cette partie nous abandonnons les axes X, Y et Z pour les axes S, P et R correspondant, en IRM 2DFT, aux axes d'application des gradients de coupe, phase et lecture respectivement. Pour l'acquisition spirale, les axes de phase (P) et de lecture (R) sont équivalents. Pour bien comprendre le mode de définition de la matrice, fixons l'ordre des axes :

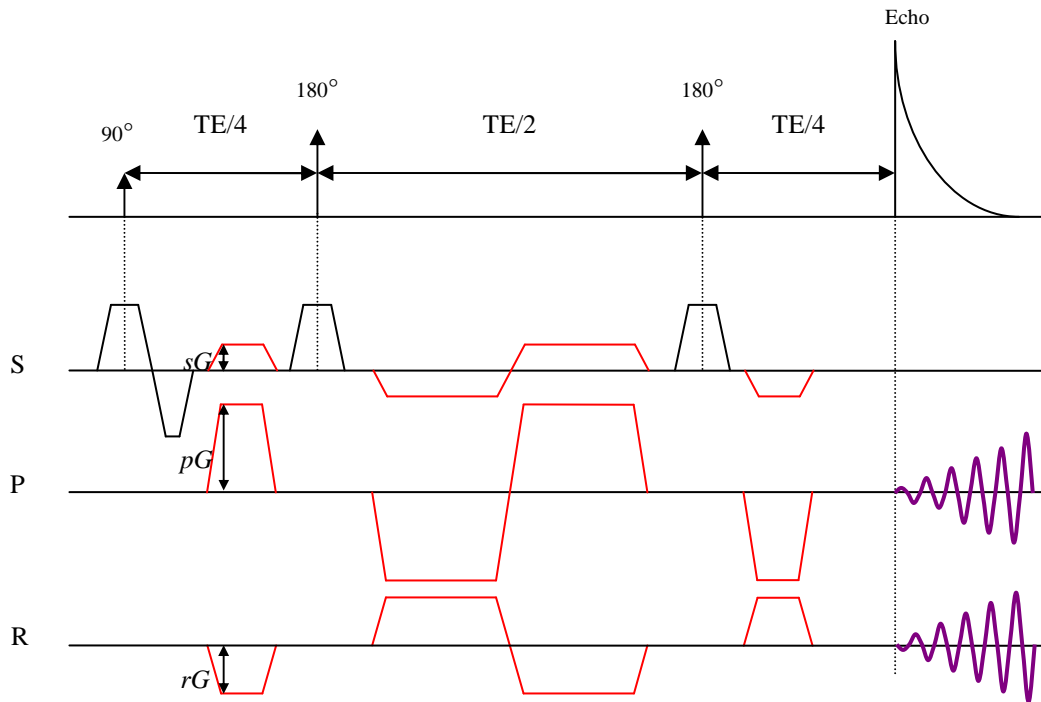
$$[b] = \begin{bmatrix} S & SP & SR \\ SP & P & PR \\ SR & PR & R \end{bmatrix}$$

Le remplissage des matrices expérience par expérience est détaillé en annexe. Pour une meilleure lisibilité, nous présentons ici la matrice  $[b]$  dans le cas le plus général de la séquence où trois gradients sont appliqués simultanément. Nous insérons des variables ( $s, p, r$ ) qui tiennent compte, des intensités des gradients appliqués simultanément qui ne sont pas forcément égales sur les différents axes d'application. Notons donc  $sG, pG$  et  $rG$  les

intensités des gradients respectivement selon S, P et R.  $s$ ,  $p$  et  $r$  traduisent l'intensité du gradient normalisée mais également son signe, et on a :

$$\sqrt{s^2 + p^2 + r^2} = 1$$

Équation 3-4

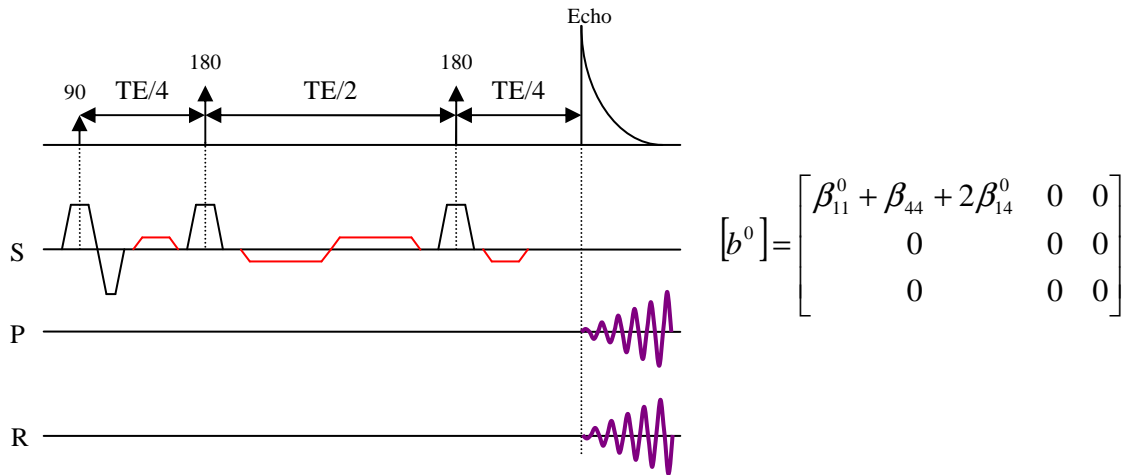


$$[b_{SPR}] = \begin{bmatrix} s^2 \beta_{11} + \beta_{44} + 2s\beta_{14} & sp\beta_{11} + p\beta_{14} & sr\beta_{11} + r\beta_{14} \\ sp\beta_{11} + p\beta_{14} & p^2 \beta_{11} & pr\beta_{11} \\ sr\beta_{11} + r\beta_{14} & pr\beta_{11} & r^2 \beta_{11} \end{bmatrix}$$

À partir de la matrice  $[b_{SPR}]$ , on peut retrouver la matrice correspondant à chaque séquence des expériences du schéma à 6 ou à 21 orientations de gradients de diffusion. Il suffit d'affecter aux variables,  $s$ ,  $p$  et  $r$  leurs intensités respectives.

Notons que de l'expérience de référence, qui donne le signal  $S^0$ , est une expérience réalisée avec application de gradients de diffusion de très faible intensité générant un facteur de gradient  $b$  de l'ordre de 50 à 100 s/mm<sup>2</sup>.

L'application de ces gradients de diffusion de faible intensité est nécessaire car ils ont un rôle de gradients de déphasage (dits « crushers ») qui permettent d'annuler les aimantations résiduelles issues des imperfections des impulsions de refocalisation. À l'expérience initiale est donc associée une matrice notée  $[b^0]$  explicitée ci-dessous.



Cette expérience étant caractérisée par une matrice  $[b^0]$ , on peut écrire :

$$S^0 = S_0 \exp(-[b^0][D]) \rightarrow S_0 = S^0 \exp([b^0][D])$$

Équation 3-5

où le signal  $S_0$  est le signal de référence non atténué par la diffusion. Pour chaque expérience  $i$ , on peut écrire :

$$S_i = S_0 \exp(-[b^i][D])$$

Équation 3-6

Les équations 3-6 et 3-7 nous donnent :

$$S_i = S^0 \exp([b^0][D]) \times S_0 \exp(-[b^i][D])$$

$$S_i = S^0 \exp(([b^0] - [b^i])[D])$$

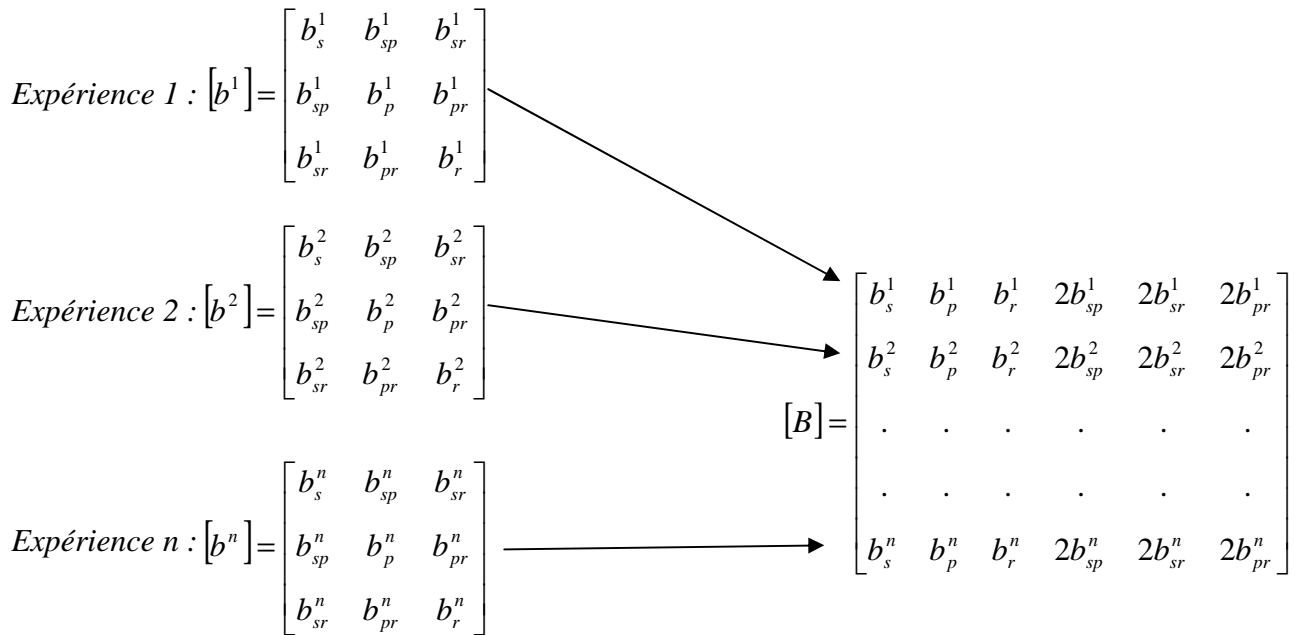
Équation 3-7

On tiendra donc compte de cette atténuation du signal de référence dans la première expérience pour le calcul de l'atténuation du signal de diffusion.

### 3.4. Calcul de la matrice- $[B]$ généralisée

La connaissance de la matrice  $[b]$  correspondant à chaque expérience permet de déterminer une matrice générale  $[B]$  constituée des éléments de  $[b]$ . À la première ligne de  $[B]$

correspond la première expérience, et cette ligne est remplie des termes de la matrice  $[b]$  correspondant à cette première expérience. À la seconde ligne de  $[B]$  correspond la seconde expérience et ainsi de suite... Cette nouvelle matrice est donc de dimension  $(n \times 6)$  avec  $n$  lignes correspondant au nombre d'expériences de la mesure du tenseur de diffusion (c'.-à-d. le nombre de directions différentes d'application des gradients de diffusion). La figure 3-17 résume ce remplissage :



**Figure 3-17 : Représentation schématique de la technique de remplissage de la matrice  $[B]$  en fonction de la matrice  $[b^i]$  de chaque expérience  $i$  ( $i$  allant de 1 à  $n$ ).**

Enfin, rappelons que pour le remplissage de la matrice  $[B]$  il convient de tenir compte de l'équation 3-7, et donc de soustraire les éléments de la matrice  $[b^0]$ .

**Séquence *Dual Gradient* 6 directions :**

On notera  $[B]_{DG6}$  la matrice qui résume la contribution de chaque gradient pour chaque expérience à l'atténuation du signal dans le cas du schéma d'échantillonnage des gradients de diffusion DG6. Elle contient donc les coefficients de la pondération en diffusion, qui sont encore les coefficients du système linéaire des 6 équations à 6 inconnues.

Pour la séquence DG6, les gradients appliqués simultanément ont la même intensité et une polarité inversée une fois sur deux. Voici la matrice généralisée  $[B]_{DG6}$  correspondant à cette séquence.

$$[B]_{DG6} = \begin{array}{c} \begin{array}{cccccc} S & P & R & SP & SR & PR \end{array} \\ \left[ \begin{array}{cccccc} \beta_{11} + 2\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & \beta_{11} & 0 & 2(\beta_{11} + \beta_{14}) & 0 & 0 \\ \beta_{11} + 2\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & \beta_{11} & 0 & -2(\beta_{11} + \beta_{14}) & 0 & 0 \\ \beta_{11} + 2\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & 0 & \beta_{11} & 0 & 2(\beta_{11} + \beta_{14}) & 0 \\ \beta_{11} + 2\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & 0 & \beta_{11} & 0 & -2(\beta_{11} + \beta_{14}) & 0 \\ -\beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & \beta_{11} & \beta_{11} & 0 & 0 & 2(\beta_{11} + \beta_{14}) \\ -\beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & \beta_{11} & \beta_{11} & 0 & 0 & -2(\beta_{11} + \beta_{14}) \end{array} \right] \begin{array}{l} \text{Exp 1} \\ \text{Exp 2} \\ \text{Exp 3} \\ \text{Exp 4} \\ \text{Exp 5} \\ \text{Exp 6} \end{array} \end{array}$$

### Séquence *Icosahedral* 21 directions :

Dans ce cas, on notera  $[B]_{IC21}$  la matrice qui résume la contribution de chaque gradient pour chaque expérience à l'atténuation du signal dans le cas du schéma d'échantillonnage des gradients de diffusion IC21. Elle contient donc les coefficients de la pondération en diffusion, qui sont dans ce cas là, les coefficients du système linéaire de 21 équations à 6 inconnues.

Dans la partie précédente nous avons utilisé les coefficients  $s$ ,  $p$  et  $r$  pour introduire la matrice d'atténuation du signal sous sa forme générale lors de l'application de gradients de diffusion dans plusieurs directions de l'espace simultanément. Pour la séquence IC21 nous reprenons les coefficients  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $d$ ,  $e$  introduits avec le schéma d'échantillonnage IC21 (Figure 3-16).

Voici la matrice généralisée  $[B]_{IC21}$  correspondant à cette séquence :



$$[\mathbf{B}]_{IC21} = \begin{bmatrix}
\beta_{11} + 2\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
-\beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & \beta_{11} & 0 & 2\beta_{14} & 0 & 0 \\
-\beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & 0 & \beta_{11} & 0 & 2\beta_{14} & 0 \\
d^2\beta_{11} - 2d\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & 0 & e^2\beta_{11} & 0 & 2(-de\beta_{11} + e\beta_{14}) & 0 \\
d^2\beta_{11} + 2d\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & 0 & e^2\beta_{11} & 0 & 2(de\beta_{11} + e\beta_{14}) & 0 \\
e^2\beta_{11} - 2e\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & d^2\beta_{11} & 0 & 2(-ed\beta_{11} + d\beta_{14}) & 0 & 0 \\
e^2\beta_{11} + 2e\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & d^2\beta_{11} & 0 & 2(ed\beta_{11} + d\beta_{14}) & 0 & 0 \\
-\beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & e^2\beta_{11} & d^2\beta_{11} & -2e\beta_{14} & 2d\beta_{14} & -2ed\beta_{11} \\
-\beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & e^2\beta_{11} & d^2\beta_{11} & 2e\beta_{14} & 2d\beta_{14} & 2ed\beta_{11} \\
a^2\beta_{11} - 2a\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & b^2\beta_{11} & c^2\beta_{11} & 2(-ab\beta_{11} + b\beta_{14}) & 2(-ac\beta_{11} + c\beta_{14}) & 2bc\beta_{11} \\
a^2\beta_{11} + 2a\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & b^2\beta_{11} & c^2\beta_{11} & 2(ab\beta_{11} + b\beta_{14}) & 2(ac\beta_{11} + c\beta_{14}) & 2bc\beta_{11} \\
a^2\beta_{11} - 2a\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & b^2\beta_{11} & c^2\beta_{11} & 2(ab\beta_{11} - b\beta_{14}) & 2(-ac\beta_{11} + c\beta_{14}) & -2bc\beta_{11} \\
a^2\beta_{11} - 2a\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & b^2\beta_{11} & c^2\beta_{11} & 2(-ab\beta_{11} + b\beta_{14}) & 2(-ac\beta_{11} - c\beta_{14}) & -2bc\beta_{11} \\
c^2\beta_{11} - 2c\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & a^2\beta_{11} & b^2\beta_{11} & 2(-ca\beta_{11} + a\beta_{14}) & 2(-cb\beta_{11} + b\beta_{14}) & 2ab\beta_{11} \\
c^2\beta_{11} + 2c\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & a^2\beta_{11} & b^2\beta_{11} & 2(-ca\beta_{11} - a\beta_{14}) & 2(cb\beta_{11} + b\beta_{14}) & -2ab\beta_{11} \\
c^2\beta_{11} - 2c\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & a^2\beta_{11} & b^2\beta_{11} & 2(ca\beta_{11} - a\beta_{14}) & 2(-cb\beta_{11} + b\beta_{14}) & -2ab\beta_{11} \\
c^2\beta_{11} + 2c\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & a^2\beta_{11} & b^2\beta_{11} & 2(ca\beta_{11} + a\beta_{14}) & 2(cb\beta_{11} + b\beta_{14}) & 2ab\beta_{11} \\
b^2\beta_{11} - 2b\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & c^2\beta_{11} & a^2\beta_{11} & 2(-bc\beta_{11} + c\beta_{14}) & 2(-ba\beta_{11} + a\beta_{14}) & 2ca\beta_{11} \\
b^2\beta_{11} + 2b\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & c^2\beta_{11} & a^2\beta_{11} & 2(-bc\beta_{11} - c\beta_{14}) & 2(ba\beta_{11} + a\beta_{14}) & -2ca\beta_{11} \\
b^2\beta_{11} + 2b\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & c^2\beta_{11} & a^2\beta_{11} & 2(bc\beta_{11} + c\beta_{14}) & 2(-ba\beta_{11} - a\beta_{14}) & -2ca\beta_{11} \\
b^2\beta_{11} + 2b\beta_{14} - \beta_{11}^0 - 2\beta_{14}^0 & c^2\beta_{11} & a^2\beta_{11} & 2(bc\beta_{11} - c\beta_{14}) & 2(ba\beta_{11} + a\beta_{14}) & 2ca\beta_{11}
\end{bmatrix}$$

Nous avons décrit les calculs liés à nos deux différents schémas d'échantillonnage des gradients de diffusion DG6 et IC21. Nous allons maintenant nous concentrer sur les contraintes expérimentales liées à notre système.

### 3.5. Contraintes expérimentales

« Un aimant petit animal, avec un champ magnétique élevé (7-T) équipé d'un système de gradient blindé mais présentant de gros problèmes de courants de Foucault », ceci résume, grossièrement, les difficultés principales que nous avons rencontrées. Le problème des courants de Foucault sur notre système de gradient a déjà été discuté. Intéressons nous maintenant aux contraintes liées à d'autres caractéristiques de notre système.

### 3.5.1. Haut champ magnétique statique

L'avantage principal de travailler à haut champ magnétique est la possibilité d'obtenir un meilleur rapport signal sur bruit permettant ainsi une meilleure résolution spatiale de l'image. Aujourd'hui, en IRM à haut champ, on est capable d'atteindre des résolutions microscopiques sur les images permettant d'explorer de nouveaux thèmes de recherche comme, par exemple, l'imagerie sur cerveau de rat prématuré. Néanmoins, les difficultés techniques associées aux hauts champs sont à considérer.

Lorsque le champ magnétique statique augmente, les temps de relaxation de l'eau dans les tissus sont modifiés. Les temps de relaxation longitudinale  $T_1$  s'allongent alors que les temps de relaxation transversale  $T_2$  (et  $T_2^*$ ) raccourcissent. Ceci nous contraint à travailler avec des temps d'échos plus courts. Réduire le temps d'écho en diffusion entraîne une réduction des temps d'application des gradients de diffusion et donc, pour une même valeur de  $b$ , nécessite alors des intensités de gradients plus élevées. Comme expliqué précédemment, les intensités de gradients de champ magnétique élevées induisent d'avantage de courants de Foucault. Le *timing* de la séquence est alors beaucoup plus serré et devient un réel compromis.

À haut champ, des temps d'acquisition trop longs induisent dans l'image des artefacts dus à la décroissance rapide en  $T_2^*$ . De même à cause de cette décroissance, les artefacts *off-resonance* ou de susceptibilité magnétique sont plus souvent présents. De plus, si le temps d'écho ne peut être raccourci, le rapport signal sur bruit est d'avantage faible.

En imagerie rapide spirale, pour remédier aux problèmes de la décroissance rapide en  $T_2^*$ , la solution est d'utiliser des « entrelacements » pour remplir l'espace- $k$  en plusieurs acquisitions spirales réduisant ainsi le temps d'acquisition par spirale. Le désavantage de cette technique est l'augmentation du temps total de l'acquisition. Pour un FOV et une taille de matrice donnés, la trajectoire d'un entrelacement doit atteindre, dans l'espace- $k$ , la même fréquence spatiale maximale ( $K_{\max}$ ). Ainsi le système met moins de temps pour atteindre la valeur  $K_{\max}$  et passe donc moins de temps dans l'espace- $k$ , ce qui réduit les effets *off-resonance*.

Enfin, les effets *off-resonance* sont aussi liés aux inhomogénéités de champ magnétique, ce qui requiert un *shim* de qualité <sup>113</sup>.

Avec des temps d'acquisition longs le signal RMN est encore plus sensible aux mouvements de l'échantillon ou encore au flux. Là encore, l'imagerie spirale permet, grâce à une auto compensation des moments d'ordre faible, de réduire la sensibilité à ce genre de problèmes <sup>15</sup>.

### 3.5.2. Bobines radiofréquences

Les bobines RF sont un des éléments principaux de la chaîne de mesure sur lequel repose énormément la sensibilité du signal RMN acquis.

Rappelons que nous avons utilisé deux systèmes de bobines radiofréquences différents : une bobine de volume utilisée en émission et réception, puis au cours de ce travail, une bobine homogène pour l'émission et une bobine de surface pour la réception avec découplage actif.

Ce second système s'est avéré de meilleure qualité. En effet, en comparant deux images acquises dans les mêmes conditions expérimentales, le rapport signal sur bruit est environ 3 fois meilleur dans la seconde configuration.

## 3.6. Contraintes *in-vivo*

Pour extraire des informations fonctionnelles, la qualité des images est un paramètre crucial et en particulier en imagerie du tenseur de diffusion où les images bruitées biaisent les mesures de diffusion. Avant la calibration minutieuse sur le polymère et les différentes validations sur fantômes, nous avons dû optimiser les paramètres pour l'imagerie *in-vivo*.

### 3.6.1. Temps d'écho

Pour obtenir un meilleur rapport signal sur bruit *in-vivo*, il convient d'utiliser un temps d'écho TE le plus court possible. Une des conséquences de la séquence TRSE est une augmentation du TE par rapport à la séquence PGSE, à cause du rajout d'une impulsion 180° simultanée avec un gradient de sélection de tr anche.

Le temps de relaxation transversal  $T_2$  dans le cerveau de rat est de l'ordre de 45 ms à 7-T. Il convient de choisir dans une séquence en *spin echo* un TE de l'ordre du  $T_2$ . Le TE minimum est imposé par le chronogramme de la séquence TRSE et surtout par le première période

TE/4, explicité figure 3-18, qui contient l'impulsion d'excitation 90°, la première impulsion de refocalisation 180° appliquées en présence des gradients de sélection de coupe. À cela s'ajoute le premier lobe des gradients de diffusion (de durée  $\delta_1$ ).

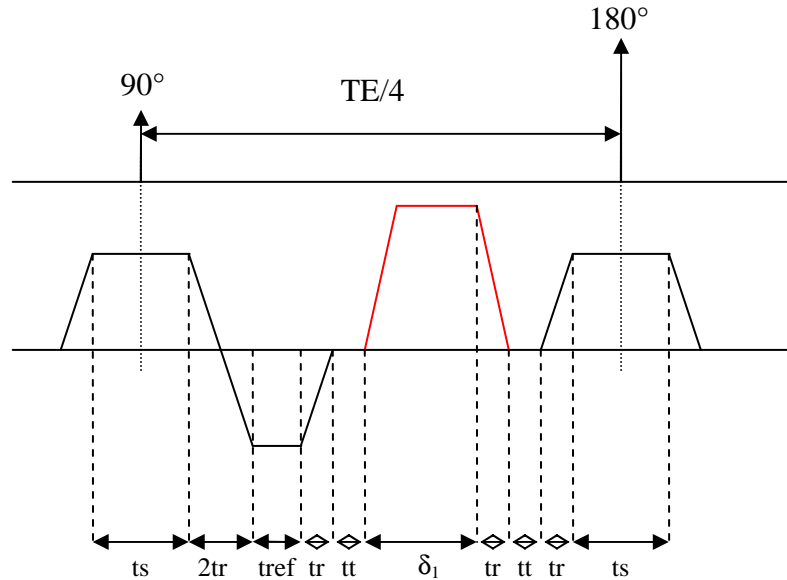


Figure 3-18 : Chronogramme de la première période TE/4 de la séquence TRSE.  $t_s$  = temps de sélection de coupe = 4 ms ;  $t_r$  = temps de montée (rampe) = 0.5 ms ;  $t_{ref}$  = temps de refocalisation = 1.5 ms ;  $t_t$  = temps de tune (temps d'ajustement) = 0.5 ms.

Le chronogramme sur la première période TE/4 de la séquence impose, avec  $\delta_1 = 1.5$  ms, un temps d'écho supérieur ou égal à 42 ms. Le tableau 3-1 résume les différentes valeurs maximales de  $b$  que l'on peut atteindre pour une intensité des gradients de diffusion ( $G_{diff}$ ) choisie égale à 8000 Hz/mm (proche de la valeur maximale du système) et en fonction du TE et des durées d'application de gradients  $\delta_i$ .

TE (ms)	$\delta_1 = \delta_4$ (ms)	$\delta_2 = \delta_3$ (ms)	$\Delta_{14}$ (ms)	$b$ (s/mm <sup>2</sup> )
42	1.5	7.0	28	1110
45	2.0	7.0	28	1350
48	2.5	7.5	29	1870
50	3.5	7.5	29	2570

Tableau 3-1 : Valeurs de  $b$  obtenue en fonction du TE pour une intensité maximale des gradients de diffusion (8000 Hz/mm). Le  $\delta_2$  est maximisé en fonction du temps d'écho.

Pour les valeurs de  $b$  avec lesquelles nous travaillons *in-vivo*, un  $\delta_1$  de 1.5 ms ne suffira pas puisque nous atteignons seulement 1110 s/mm<sup>2</sup> pour une intensité maximale des gradients de diffusion. Dans la séquence TRSE telle que nous l'utilisons, les CF induits sont fonction de l'intensité des gradients qui les créent (c'.-à-d. deux gradients de polarité inverse, de forte

intensité et de temps d'application très courts appliqués l'un derrière l'autre annulent mieux les CF que deux gradients de longue durée d'application). Ici, même si  $\delta_1$  est égal à 1.5 ms (ce qui est court),  $\delta_2$  est égal à 7 ms (ce qui est long), la compensation des CF n'est donc pas parfaite). Ceci nous a obligé à allonger notre temps d'écho. Après mesure du RSB pour différentes valeurs de TE *in-vivo*, nous avons opté pour un temps d'écho égal à 50 ms. Cette valeur permet d'obtenir une bonne marge sur les intensités de gradients de diffusion puisque la valeur maximale de facteur de gradient que nous pouvons atteindre est de  $b = 2570$  s/mm<sup>2</sup>.

### 3.6.2. Système de gradient

L'intensité maximale des gradients de champ magnétique conditionne la résolution spatiale que le système est capable d'atteindre. Si l'on considère une taille de matrice donnée, la valeur de FOV minimale associée à cette matrice que l'on peut atteindre dépend de la valeur de fréquence spatiale maximale  $K_{\max}$  que l'on peut atteindre, donc de l'intensité maximale des gradients spiraux.

Nous présentons ici des images spirales sur cerveau de rat obtenues avec la séquence TRSE sans gradients de diffusion en bobine volumique émission-réception. Les paramètres sont une matrice 128 x 128, une fréquence d'échantillonnage de 2  $\mu$ s, 8 accumulations et 8 entrelacements. Le FOV varie de 40 à 60 mm et le  $K_{\max}$  de 1600 à 1066 m<sup>-1</sup> respectivement.

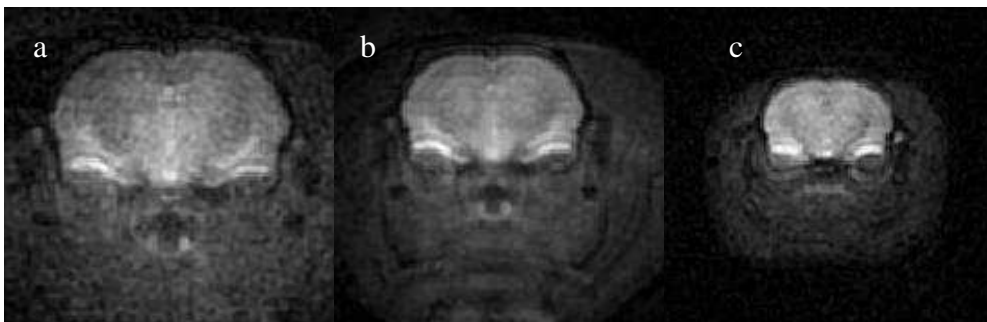
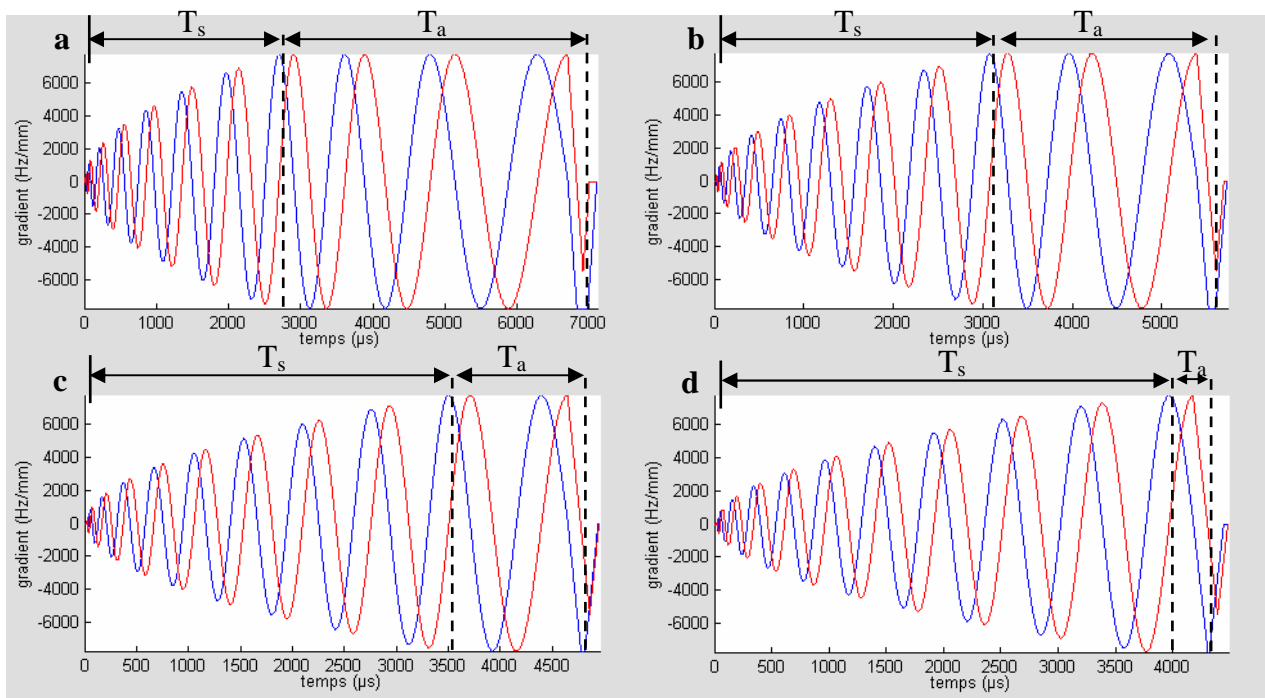


Figure 3-19 : Images anatomiques spirales 128 x 128. (a) FOV de 40 mm et  $K_{\max} = 1600$  m<sup>-1</sup>, RSB = 23. (b) FOV de 50 mm et  $K_{\max} = 1280$  m<sup>-1</sup>, RSB = 42. (c) FOV de 60 mm et  $K_{\max} = 1066$  m<sup>-1</sup>, RSB = 63.



**Figure 3-20 : Gradients spiraux calculés théoriquement pour une matrice 128 x 128, 8 entrelacements et une fréquence d'échantillonnage de 2  $\mu$ s, en fonction du FOV variable de (a) 30, (b) 40, (c) 50 et (d) 60 mm. On représente sur chaque tracé les temps caractéristiques du gradient :  $T_s$ , correspondant au temps du régime limité par la vitesse de commutation,  $T_a$ , correspondant au temps du régime limité par l'amplitude des gradients.**

FOV (mm)	$T_s$ (ms)	$T_a$ (ms)	$T_{acq} / \text{spirale}$ (ms)
30	2.4	4.3	6.7
40	3.1	2.3	5.4
50	3.5	1.1	4.6
60	3.9	0.3	4.2

**Tableau 3-2 : Tableau des temps caractéristiques des gradients spiraux en fonction du FOV.**

La programmation des spirales à densité variable est liée aux paramètres fixés par l'utilisateur. Comme nous l'avons expliqué dans la partie 3 du chapitre 1, l'échantillonnage spiral à densité variable commence par un régime limité par la vitesse de commutation jusqu'à atteindre  $G_{max}$  et termine par un régime limité par l'amplitude maximale des gradients. Lorsque que l'on diminue le FOV, pour une taille de matrice constante par ailleurs, on agit donc sur les deux régimes.

Comme le montrent le tableau 3-2 et la figure 3-20,

- Plus le FOV est réduit, plus le temps d'acquisition par spirale est élevé. Ainsi, pour une taille de matrice constante, réduire le FOV augmente les problèmes *off-resonance*.

- Plus le FOV est réduit, plus le temps passé dans le régime d'intensité maximale du gradient ( $T_{\text{Amp}}$ ) est élevé. De ce fait, pour une taille de matrice constante, réduire le FOV revient à solliciter d'avantage le système de gradient.

Pour une matrice 128 x 128, le FOV minimum que l'on peut atteindre sur notre système est de 50 mm. En deçà de cette valeur de FOV (pour la même taille de matrice), les images sont inhomogènes.

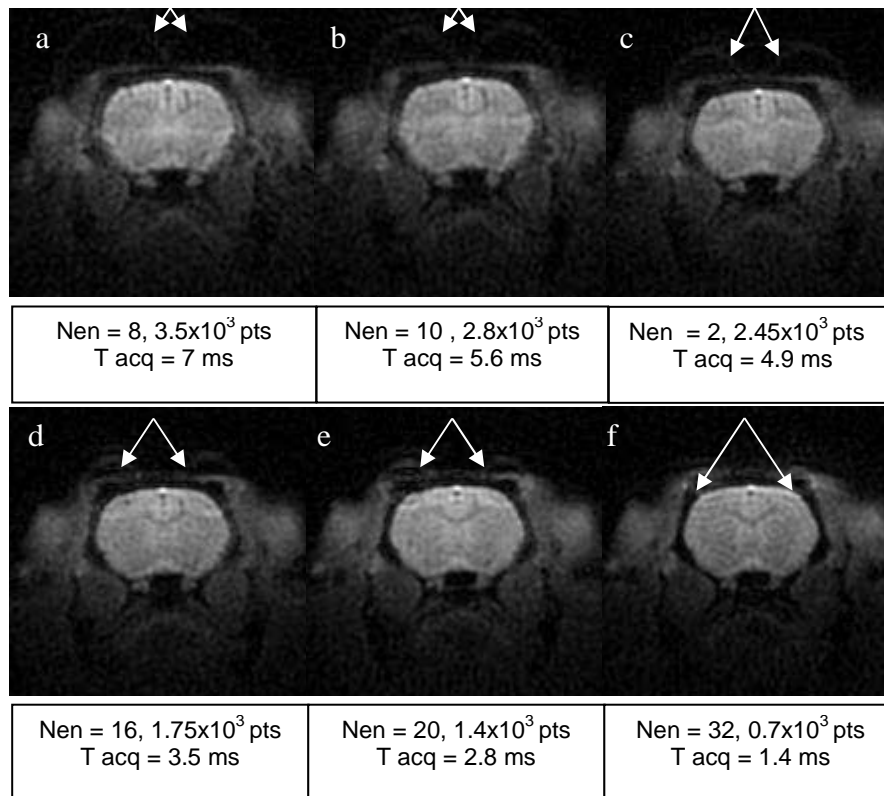
La résolution obtenue est de 390  $\mu\text{m}$ . Cette résolution est de l'ordre de ce qu'on trouve dans la littérature en IRM de diffusion sur le cerveau de rat.

### 3.6.3. Artefacts *off-resonance*

Dans cette partie du travail nous cherchons à minimiser les artefacts *off-resonance* et en particulier des artefacts de susceptibilité magnétique observés sur nos images de cerveau de rat à 7-T. Ces artefacts ont été observés de façon systématique chez le rat à l'interface cerveau/boîte crânienne, artefact répertorié également chez l'Homme à l'interface os cortical/tissu cérébral. Chez le rat, la forme de ces artefacts type « oreilles de Mickey » est typique des artefacts de susceptibilité magnétique. À l'interface entre deux tissus ayant des susceptibilités différentes, il existe une distorsion du champ magnétique  $B_0$ . Ces inhomogénéités de champ (traduits par l'effet  $T_2^*$ ) vont être à l'origine de déphasage du signal et de décalages en fréquences qui perturbent le signal, engendrant sur l'image soit des distorsions d'intensité soit des distorsions géométriques.

Ne possédant pas de méthodes de post-traitement permettant de minimiser ces artefacts (cartes de champ magnétique  $B_0$ ), nous avons cherché à réduire le temps d'acquisition du signal RMN par spirale en augmentant le nombre d'entrelacements (Figure 3-21).

Les images ont été acquises en bobine de volume pour l'émission et de surface pour la réception avec un FOV de 50 mm et une matrice 128 x 128. La fréquence d'échantillonnage est de 2  $\mu\text{s}$  et nous avons réalisé 8 accumulations. Le nombre d'entrelacements varie de 8 à 32 et le nombre de points acquis par entrelacement varie respectivement de 3504 à 703. Pour chaque image de la figure 3-21 (de (a) à (f)), le temps d'acquisition du signal RMN par entrelacement (c'.-à-d. par spirale) est de plus en plus court. Le temps de commutation utilisé est de 300  $\mu\text{s}$ .



**Figure 3-21 : Images anatomiques spirales d'une coupe de cerveau de rat. Dessous chaque image figure le nombre d'entrelacements (Nen), le nombre de points échantillonnés (pts), et le temps d'acquisition du signal par spirale (T acq). Les flèches blanches désignent la localisation sur les images des artefacts *off-resonance* (cercles type « oreilles de Mickey »). Nous constatons que ces artefacts diminuent au fur et à mesure que le temps de lecture par spirale se raccourcit.**

Cet artefact *off-resonance* disparaît presque totalement pour un temps d'acquisition de 1.4 ms par spirale correspondant à 32 entrelacements. Les acquisitions réalisées avec 32 entrelacements nécessitent 4 fois plus de temps que celles réalisées avec 8. Pour nos expériences, nous avons choisi de travailler avec 16 entrelacements, puisque bien que cet artefact soit encore présent, il n'affecte pas les zones d'intérêt de nos études *in-vivo*. Ce choix est un compromis entre le temps d'acquisition total et les zones touchées par cet artefact.

Nous avons utilisé un temps de commutation de 300  $\mu$ s, en utilisant un temps de commutation plus rapide (de l'ordre de 126  $\mu$ s, minimum du système) le temps de lecture est réduit. Ainsi, le nombre d'entrelacements minimum est relatif au temps de commutation utilisé.



### 3.6.4. Temps d'acquisition

Résumons les paramètres déduits des trois limitations expérimentales précédentes : un FOV de 50 mm, 16 entrelacements pour une matrice 128 x 128 et un TE de 50 ms.

On peut calculer le temps total nécessaire à l'acquisition du tenseur de diffusion en fonction de ces paramètres et du nombre de directions échantillonnées : 6 ou 21. Ce temps total dépend du temps de répétition fixé à 2 s.

$$T_{acq} = N_{en} \times N_{ex} \times N_a \times TR$$

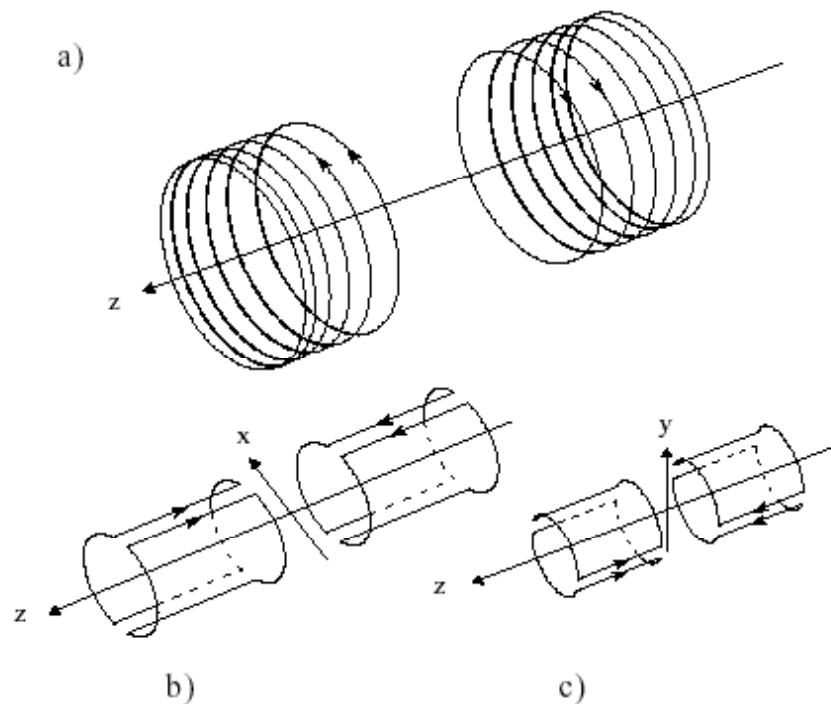
où  $N_{en}$  est le nombre d'entrelacements,  $N_{ex}$  est le nombre d'expériences et  $N_a$  est le nombre d'accumulations. Sachant que le temps de répétition est de 2 s, on obtient pour chaque séquence :

	$N_{en}$	$N_{ex}$	$N_a$	$T_{acq}$
DG6	16	7	16	1h00
IC21	16	22	8	1h30

Ces temps d'acquisition sont assez acceptables en regard de ce qui se fait pour des mesures d'indices d'anisotropie ou d'imagerie *fiber tracking*.

### 3.7. Expérimentations préliminaires : constantes de calibration

L'intensité maximale que peut générer notre système de gradient (en mT/m mais souvent exprimé pratiquement en Hz/mm) est différente pour chaque axe X, Y ou Z. En effet, chaque axe a une géométrie propre : les bobines de gradient sont de configuration conventionnelle de type Helmholtz opposées pour la direction Z et en arrangement de Golay (selle de cheval) pour les directions X et Y. Les directions X, Y et Z représentent un repère absolu dont les axes fixes sont définis par la disposition des bobines (Figure 3-22).



**Figure 3-22 : Disposition des bobines de gradient. (a) axe Z (bobines de Helmholtz), (b) axe X et (c) axe Y (arrangement de Golay).**

De part leur géométrie, les bobines en configuration de Helmholtz présentent une meilleure linéarité de gradient que celles de Golay <sup>114</sup>. Ceci explique les disparités obtenues sur notre système.

Les intensités maximales de gradient sur chaque axe ne sont pas aisées à déterminer et sont une donnée fondamentale pour l'imagerie de diffusion. Dans le cadre de l'implémentation expérimentale de notre séquence d'imagerie, nous avons dû mesurer ces intensités maximales pour chaque axe. Les méthodes permettant cette mesure sont des méthodes expérimentales de mesure indirecte. Dans ce travail nous avons décidé, pour mesurer les constantes de calibration (c'.-à-d. les intensités maximales en Hz/mm) du système de gradient, d'utiliser le phénomène de la sensibilité du signal RMN à la diffusion moléculaire. Le principe repose sur la connaissance précise du coefficient de diffusion de l'eau à une température donnée. Dans une séquence PGSE, l'atténuation du signal en présence de gradients de champ magnétique est directement liée à la valeur du coefficient de diffusion  $D$ .

Pour réaliser une calibration précise nous avons pris plusieurs précautions. Nous avons utilisé la séquence PGSE avec  $b$  variant de 0 à 800 s/mm<sup>2</sup> n'utilisant aucun gradient d'imagerie. Les calibrations ont été réalisées avec une bobine de surface (diamètre 1 cm)

sur un fantôme d'eau très ponctuel donnant une très bonne valeur de *shim* (largeur de raie à mi-hauteur de 6Hz) permettant de s'affranchir des problèmes d'inhomogénéité du champ magnétique statique. Nous avons travaillé avec un temps d'écho de 400 ms afin d'éviter que les effets de courants de Foucault n'affectent le signal acquis. Le temps de répétition a été de 20 s permettant une relaxation totale de l'aimantation entre deux mesures. De plus, pour cette gamme de valeur de *b* et compte tenu des longs temps de diffusion ( $\Delta = 102$  ms), les intensités et les temps d'application des gradients utilisés ne sont pas très élevés, évitant d'avantage les problèmes liés aux courants induits. Chaque axe a été calibré indépendamment. La température a été contrôlée et maintenue constante durant toute l'expérience à  $T = 19^\circ\text{C}$ . La valeur du coefficient de diffusion *D* correspondante à cette température est de  $19,2 \times 10^{-4} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  [15].

Pour chaque axe de gradient, neuf expériences ont été réalisées avec neuf valeurs différentes d'intensités de gradient de diffusion exprimées en valeur digital,  $g(\text{DAC})$ . En mesurant l'atténuation du signal correspondante pour chaque expérience, on retrouve :

$$\frac{S_i}{S_0} = \exp(-b_i D) \text{ sachant que le facteur de gradient } b_i = \gamma^2 \delta^2 G_i^2 (\Delta - \delta/3)$$

Équation 3-8

Le système possède une valeur maximale de gradient exprimée en Hz/mm pour chaque axe (notée  $G_{XMax}$ ,  $G_{YMax}$ ,  $G_{ZMax}$ ). À cette valeur maximale correspond une valeur en DAC qui est une unité digitale pour numériser les courants injectés (*Digital to Analogue Converter unit*). Pour déterminer l'intensité d'un gradient, on calcule la correspondance en DAC de la valeur désirée connaissant  $G_{Max}$  en DAC. Ainsi :

$$g(\text{DAC}) = \frac{G_{Max}(\text{Hz/mm})}{G_{Max}(\text{DAC}) \times g(\text{Hz/mm})}$$

Équation 3-9

En rassemblant les équations 3-8 et 3-9, l'intensité maximale de gradient pour chaque axe est donnée par :

$$G_{Max}(\text{Hz/mm}) = \frac{G_{Max}(\text{DAC})}{g(\text{DAC})} \times \frac{\sqrt{\ln \frac{S_0}{S_i}}}{2\pi \cdot \delta \cdot \sqrt{(\Delta - \delta/3) \cdot D}}$$

Équation 3-10

Avec, expérimentalement,  $TE = 400$  ms,  $\delta = 5$  ms,  $\Delta = 102$  ms, et  $g(DAC)$  variant de 0 à 15000 DAC. Notons que l'intensité maximale utilisée dans cette calibration correspond environ à  $G_{Max}(DAC)/2$ , ce qui évite que le système de gradient ne soit sollicité à son maximum.

Un ajustement quadratique moyen linéaire permet de déterminer l'intensité maximale  $G_{Max}(Hz/mm)$  pour chaque axe :

$G_{XMAX}$	$G_{YMAX}$	$G_{ZMAX}$
<b>8780 Hz/mm</b>	<b>8586 Hz/mm</b>	<b>8770 Hz/mm</b>

Cette méthode de détermination des constantes de calibration est efficace et reproductible.

Son importance pour réaliser des mesures précises d'imagerie du tenseur de diffusion par RMN est indéniable.

### 3.8. Minimisation des courants de Foucault dans les expériences du tenseur de diffusion

Afin de minimiser les effets de CF dans la séquence TRSE, nous avons calibré les paramètres de cette séquence (c'.-à-d. les temps d'application des gradients de diffusion) sur le signal d'un polymère, et ce pour chacune des orientations des gradients de diffusion des schémas d'échantillonnage DG6 et IC21.

Nous avons utilisé le polybutadiène  $((CH_2-CH=CH-CH_2)_n)$ , polymère caractérisé par un coefficient de diffusion très lent :  $D = 10^{-13}$  cm<sup>2</sup>/s. Avec une telle valeur de  $D$ , et si la séquence n'est pas perturbée par des courants de Foucault, aucune atténuation du signal dans la gamme de valeur de  $b = [0-2000$  s/mm<sup>2</sup>] (celle utilisée *in-vivo*) ne peut être observée. En effet, pour  $b = 2000$  s/mm<sup>2</sup>, l'atténuation théoriquement attendue est de l'ordre de  $\exp(2 \times 10^{-6}) \approx 1$ . Nous avons donc optimisé la séquence TRSE sur ce critère. Un ensemble de signaux de précession libre ont été acquis avec les séquences PGSE et TRSE pour comparaison.

Cette calibration très fine a consisté d'abord à optimiser les valeurs des temps d'application des gradients de diffusion ( $\delta_i$ ). Ensuite, nous avons défini la polarité des gradients conduisant à une meilleure minimisation des CF. En effet, expérimentalement nous avons

constaté que l'application des gradients de diffusion selon deux vecteurs colinéaires  $\vec{v}$  et  $-\vec{v}$  (codant la même direction de diffusion) n'induisait pas les mêmes CF. Par exemple dans le schéma d'échantillonnage DG6, nous avons choisi la direction (X, Y, 0) plutôt que (-X, -Y, 0) qui code la même direction.

La calibration a été réalisée en spectroscopie, c'est-à-dire sans gradients d'imagerie, mais uniquement avec les gradients de diffusion. Les valeurs de  $\delta_i$  avant calibration ont été prises dans la gamme imposée par le choix du temps d'écho et du facteur de gradient  $b$  pour les applications *in-vivo*.

Dans un premier temps, les calibrations expérimentales ont été réalisées sur les orientations des gradients pour lesquelles les effets des CF sur le signal du polymère étaient les plus importants. Dans ces orientations, le paramètre  $\delta_4$  a été soigneusement ajusté pour compenser les CF, avec un  $b$  de  $2000 \text{ s/mm}^2$ . La figure 3-23 montre les résultats obtenus sur le signal du polymère en fonction des couples de valeurs  $(\delta_3, \delta_4)$ , sachant que  $(\delta_1, \delta_2)$  sont constants.  $\delta_3$  varie de 4.4 à 2.5 ms et  $\delta_4$ , de 6.6 à 8.5 ms pour  $\delta_1 = 3.5 \text{ ms}$  et  $\delta_2 = 7.5 \text{ ms}$ .

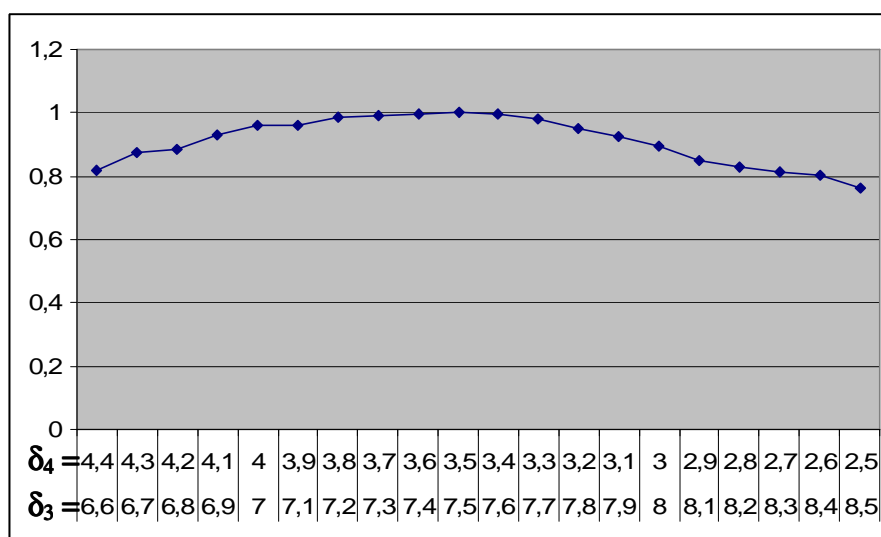


Figure 3-23 : Atténuation du signal du polymère avec  $b = 2000 \text{ s/mm}^2$  en fonction des couples de valeurs  $(\delta_3, \delta_4)$ , pour  $\delta_1 = 3.5 \text{ ms}$  et  $\delta_2 = 7.5 \text{ ms}$ .

La figure 3-23 nous montre que, pour  $\delta_1 = 3.5 \text{ ms}$  et  $\delta_2 = 7.5 \text{ ms}$ , le couple de valeurs optimal obtenu est :  $\delta_4 = 3.5 \text{ ms}$  et  $\delta_3 = 7.5 \text{ ms}$ .

Par la suite, nous avons vérifié que cette valeur de  $\delta_4$  était optimale pour chacune des orientations de gradients de chaque schéma d'échantillonnage.

Nous avons donc mesuré le signal du polymère sans et avec les gradients de diffusion appliqués selon les différentes directions spatiales de chacun des deux schémas d'échantillonnage (DG6 et IC21) dans la gamme des valeurs de  $b = [100-2000 \text{ s/mm}^2]$ .

Pour les deux séquences PGSE et TRSE, le temps TE a donc été choisi égal à 50 ms. Pour la séquence PGSE, les paramètres  $\delta = 7,5 \text{ ms}$  et  $\Delta = 19,2 \text{ ms}$  ont été choisis pour pouvoir atteindre les valeurs de  $b$  de 75 à 2000  $\text{s/mm}^2$  avec les intensités de gradients disponibles sur notre système (l'intensité maximale du système de gradient est de 8586  $\text{Hz/mm}$ ). Pour cette gamme de valeur de  $b$ , G varie respectivement de 1422 à 7335  $\text{Hz/mm}$ .

On présente le rapport entre l'aire de la totalité des spectres (deux raies) du signal du polymère après TF (A) et l'aire de la totalité des spectres du signal de référence ( $A_0$  correspondant à un  $b$  de 75  $\text{s/mm}^2$ ), en fonction de la valeur de  $b$  (c'.-à-d. de l'intensité des gradients de diffusion) sur chaque axe du système de gradients pour la séquence. Les résultats sont schématisés sous forme d'un graphique (Figure 3-24).

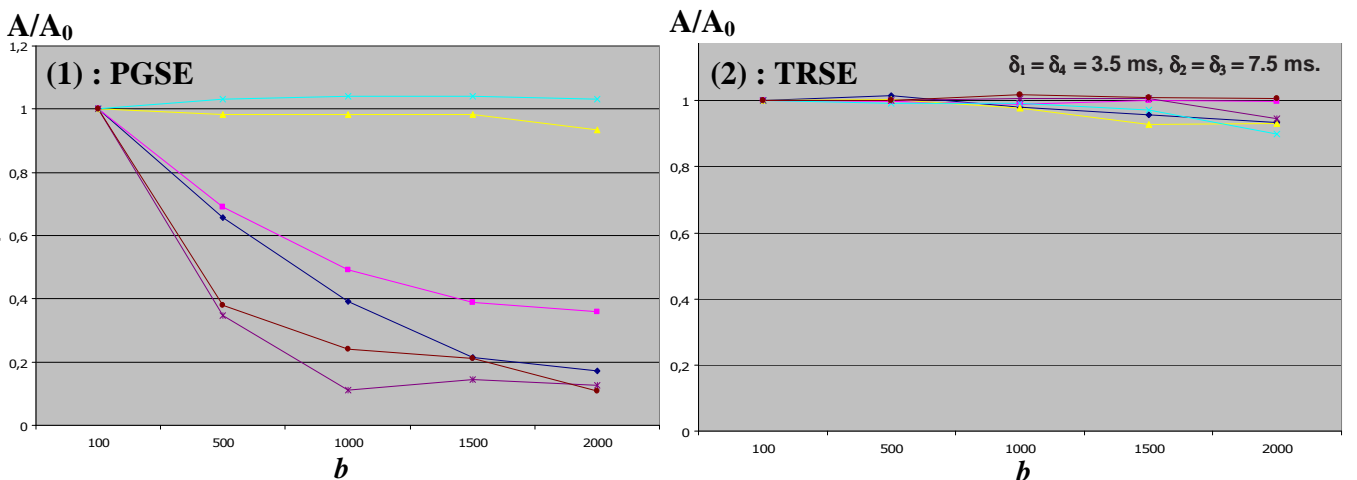
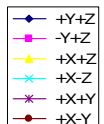


Figure 3-24 : Atténuation du signal du polymère (rapport des aires des spectres  $A/A_0$ , A correspondant aux aires des spectres obtenus avec  $b$  variant de 500 à 2000  $\text{s/mm}^2$  et  $A_0$  correspondant au signal de référence obtenu avec un  $b$  de 75  $\text{s/mm}^2$ ) en fonction de  $b$  avec (1) la séquence PGSE et (2) la séquence TRSE avec paramètres optimisés. (Les résultats sur les axes X, Y, et Z sont présentés en jaune, bleu et violet respectivement).



Les résultats, illustrés dans la figure 3-24, montrent dans le cas du schéma d'échantillonnage DG6 que l'atténuation du signal du polymère obtenue avec la séquence TRSE avec les paramètres optimisés est de moins de 2 % dans la gamme des valeurs de  $b$  utilisées dans nos études (0-1000  $\text{s/mm}^2$ ). Cette atténuation est de moins de 7 % pour des valeurs de  $b$  variant de 1000 à 2000  $\text{s/mm}^2$ . Pour le même schéma d'échantillonnage avec la séquence PGSE, on observe une atténuation du signal du polymère qui avoisine 70 %

lorsque les gradients sont appliqués selon la direction (X,Y,0) et que la valeur de  $b$  est de l'ordre de  $500 \text{ s/mm}^2$ .

Expérimentalement, nous avons constaté qu'avec notre système de gradient, l'utilisation de la séquence de manière dissymétrique n'apporte pas une meilleure minimisation des CF. Ceci est également confirmé par Reese et coll. <sup>108</sup> qui affirment qu'une large gamme de valeurs de  $\delta$  peut permettre l'annulation des courants de Foucault (Figure 3-23)

Finalement, les durées d'application des gradients de diffusion optimisées dans la séquence TRSE sont  $\delta_1 = \delta_4 = 3.5 \text{ ms}$  et  $\delta_2 = \delta_3 = 7.5 \text{ ms}$ .

Nous ne présentons figure 3-24 que les résultats obtenus avec DG6 mais ils sont équivalents en IC21. Néanmoins, avec 21 courbes la figure est encombrée.

### 3.9. Cyclage de phases

Dans la séquence TRSE, chaque lobe de gradient de la séquence PGSE a été remplacé par deux lobes identiques inversés et séparés par une impulsion RF  $180^\circ$ . Notons que cette opération pourrait être appliquée à chacun des nouveaux lobes de gradient pour d'avantage tendre vers l'annulation des CF.

La séquence TRSE ( $90^\circ$ ,  $180^\circ$ ,  $180^\circ$ ) est une séquence à trois impulsions RF. Par conséquent, si les calibrations des impulsions RF ne sont pas parfaites, des échos stimulés peuvent apparaître et interférer avec l'écho de spin.

Nous nous sommes heurtés à des problèmes d'échos stimulés et d'échos de gradients dans deux cas de figure :

- Utilisation de la séquence TRSE en mode symétrique avec de faibles valeurs d'intensités de gradients, correspondant à un  $b$  de l'ordre de  $100 \text{ s/mm}^2$  ( $G = 1520 \text{ Hz/mm}$ ).
- Utilisation de la séquence TRSE en mode dissymétrique pour toutes valeurs de  $b$ .

Dans ces deux cas et malgré un ajustement très fin des impulsions RF nous avons constaté des artefacts liés à l'apparition d'échos stimulés sur les images d'un fantôme d'eau homogène. On verra sur les images que ces artefacts se traduisent par des zones d'inhomogénéités du signal plus ou moins régulières selon le cas. Pour remédier à ces artefacts, il a été nécessaire de rajouter un cyclage de phase.

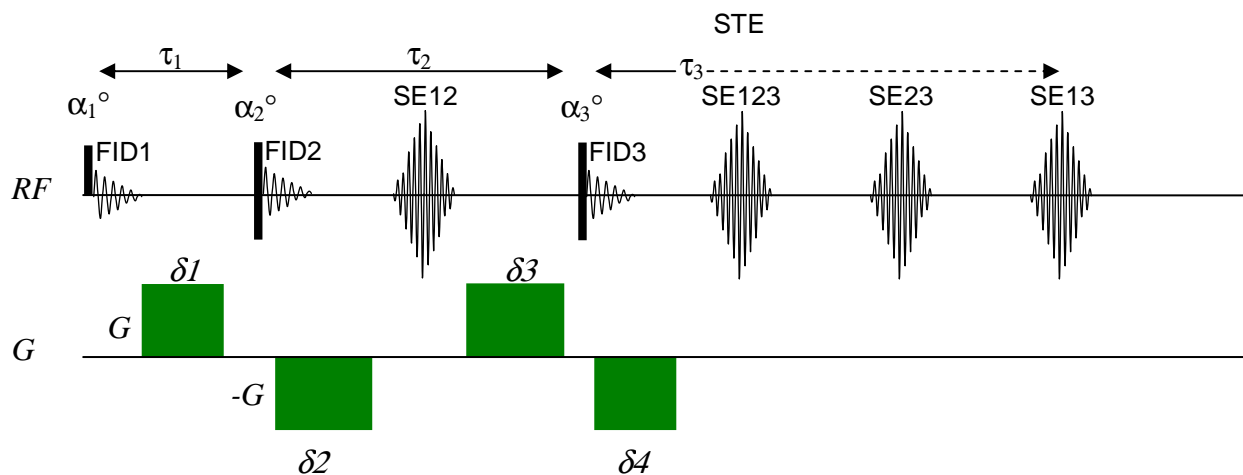
Le cyclage de phase permet d'annuler certains échos parasites dans une acquisition RMN. Il consiste à réaliser différentes expériences où les phases des impulsions RF sont changées d'une acquisition à l'autre. Incrémenter la phase de  $180^\circ$  entraîne une inversion du signal, ainsi en alternant successivement les phases des impulsions RF puis en ajoutant ou en soustrayant le signal reçu on est capable d'isoler un signal donné. Les phases des impulsions et du récepteur varient de manière systématique permettant d'annuler les échos parasites tout en additionnant l'écho désiré. Cette technique nécessite donc des accumulations, augmentant le rapport signal sur bruit mais allongeant le temps total d'acquisition. Nous avons utilisé le cyclage *Exorcycle* pour une impulsion  $180^\circ$ , efficace dans les séquences *spin echo* et les séquences à trois impulsions <sup>116</sup>.

Pour comprendre la formation et la date d'apparition des échos stimulés dans une séquence à trois impulsions RF, on utilise la notion de chemin de cohérence introduite par Bodenhausen et coll. <sup>116</sup>. Le paramètre transfert de cohérence,  $p$ , prend 3 valeurs : -1, 0 ou 1, une valeur est attribuée à chaque intervalle de précession libre qui apparaît après chaque impulsion RF.  $p$  vaut 0 lorsque l'aimantation est longitudinale,  $p$  vaut  $\pm 1$  lorsque les aimantations sont transversales (+1 et -1 correspondent à des aimantations ayant des fréquences de précession inverses).

Ce paramètre permet d'introduire également la notion de gradients expérimentés par l'aimantation transversale avant la formation de l'écho. On calcule « les gradients expérimentés » en sommant les  $p \times G \times \delta$  sur les différents intervalles de temps. La formation de l'écho n'est effective que lorsque les phases acquises par les aimantations sont compensées à la date de l'écho, autrement dit, lorsque le moment d'ordre zéro des gradients est nul, ce qui correspond à une somme des « gradients expérimentés » égale à zéro.

La figure 3-25 montre les différents échos de la séquence TRSE avec les chemins de transfert de cohérence  $p$  correspondants. Le tableau de la figure 3-25 reporte les gradients expérimentés par chaque écho.





Chemin de transfert de cohérence p,			Signal	Gradients expérimentés $\delta1 + \delta2 = \delta3 + \delta4$
intervalle $\tau_1$ ,	$\tau_2$ ,	$\tau_3$		
-1	-1	-1	FID1	0
0	-1	-1	FID2	$G \times \delta4$
0	0	-1	FID3	$G \times \delta4$
1	-1	-1	SE12	$2G \times \delta4$
1	1	-1	SE13	$2G \times \delta4$
0	1	-1	SE23	$G \times \delta4$
-1	1	-1	SE123	0
1	0	-1	STE	$2G \times \delta4$

Figure 3-25 : Représentation de la formation des échos pour une séquence à trois impulsions RF.

Dans le cas de la séquence TRSE, on constate qu'à la date de formation de l'écho de spin (noté SE123), la phase acquise n'est pas dispersée et par conséquent l'écho n'est pas dispersé. Ce n'est pas le cas des autres échos puisque leurs phases dépendent des gradients expérimentés et ne sont pas compensés (c.-à-d. moment d'ordre zéro non nul).

Ce schéma est vrai dans le cas où la condition  $\delta1 + \delta2 = \delta3 + \delta4$  est respectée avec des intensités de gradients égales. En revanche, si cette condition n'est pas respectée, on peut observer la formation d'échos de gradients. Dans ce cas le cyclage de phase est également nécessaire.

Avant de comparer les résultats obtenus avec et sans cyclage de phase, introduisons la méthode de calcul du rapport signal sur bruit (RSB). Le RSB d'une image sera calculé en faisant le rapport de l'intensité moyenne du signal sur une région d'intérêt choisie dans la partie la plus homogène de l'image divisé par la déviation standard du signal d'une région d'intérêt de grande taille prise dans le bruit.

### Séquence symétrique, gradients de diffusion de faibles intensités

On présente ci dessous une acquisition en mode spirale d'une image pondérée diffusion sur un tube d'eau homogène en coupe transversale avec un  $b_0 = 100 \text{ s/mm}^2$  en utilisant la séquence symétrique :  $\delta_1 = \delta_4 = 3,5 \text{ ms}$  ;  $\delta_2 = \delta_3 = 7,5 \text{ ms}$  ;  $\Delta = 19,7 \text{ ms}$  et  $G_{\text{diff}} = 1520 \text{ Hz/mm}$ . TE/TR = 50/3000 ms.

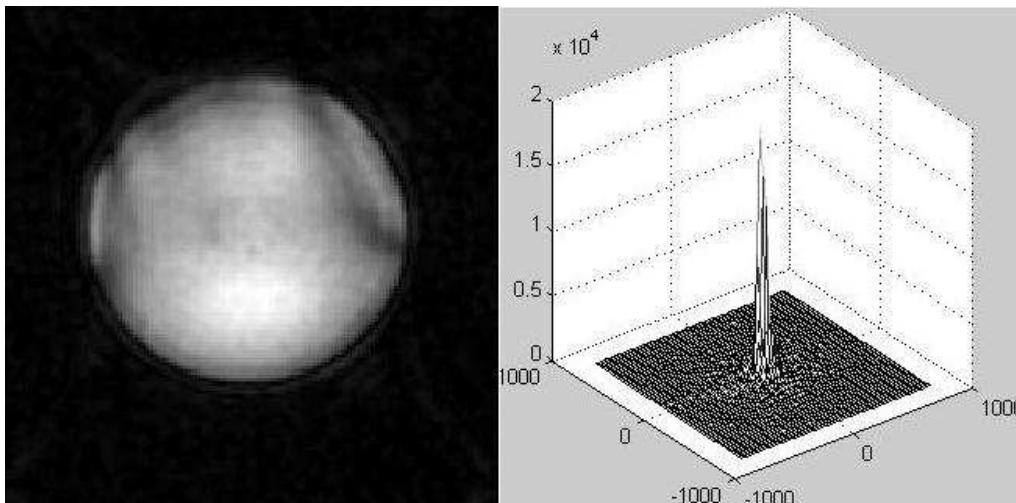


Figure 3-26 : Image réalisée sur fantôme d'eau et signal dans l'espace- $k$  correspondant, sans cyclage de phase.

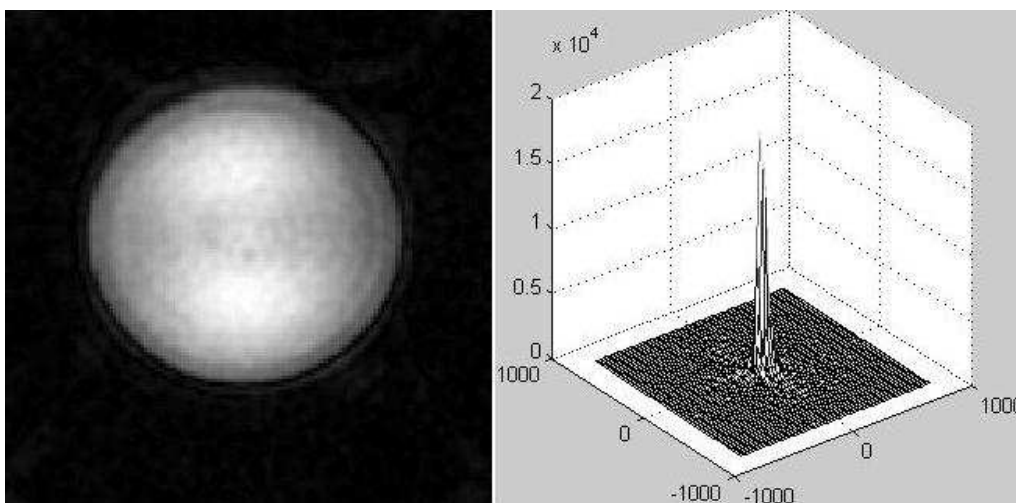


Figure 3-27 : Image réalisée sur fantôme d'eau et signal dans l'espace- $k$  correspondant, avec cyclage de phase.

Les artefacts observés sur la figure 3-26 ont été supprimés par le cyclage de phase (Figure 3-27). Ces artefacts ne sont pas visibles sur la représentation 3D de l'espace- $k$ .

### Séquence dissymétrique

On présente ci-dessous une acquisition en mode spirale d'une image pondérée diffusion sur un tube d'eau homogène en coupe transversale avec un  $b_0 = 500 \text{ s/mm}^2$  en utilisant la séquence dissymétrique :  $\delta_1 = 3.5 \text{ ms}$ ,  $\delta_2 = 7.5 \text{ ms}$ ,  $\delta_3 = 6.5 \text{ ms}$ ,  $\delta_4 = 4.5 \text{ ms}$ . TE/TR = 50/3000 ms. Les gradients de diffusion sont appliqués selon l'axe X (axe gauche – droite sur l'image).

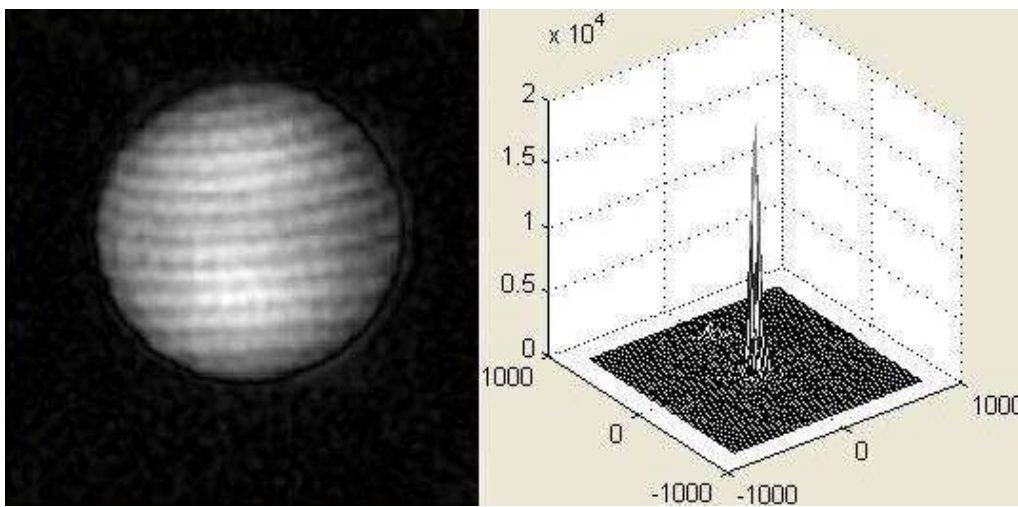


Figure 3-28 : Image pondérée diffusion d'un fantôme d'eau et signal dans l'espace- $k$  correspondant avec  $b = 500 \text{ s/mm}^2$ , sans cyclage de phase.

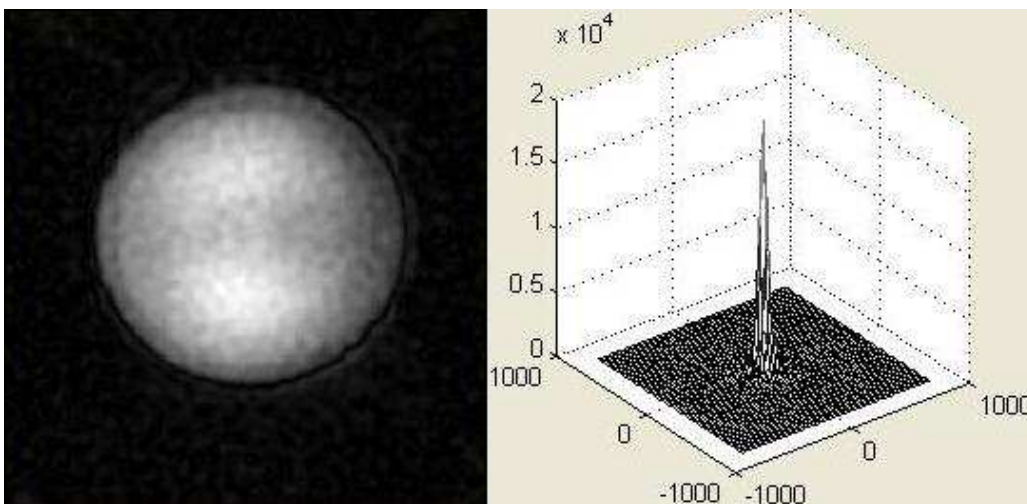


Figure 3-29 : Image pondérée diffusion réalisée sur fantôme d'eau et signal dans l'espace- $k$  correspondant avec  $b = 500 \text{ s/mm}^2$ , avec cyclage de phase.

Dans ce cas, on retrouve, dans les hautes fréquences de l'espace- $k$  (Figure 3-28, visible sur la représentation 3D de l'espace- $k$ ), un pic parasite selon la direction d'application des

gradients de diffusion. L'image présente des stries dans la même direction qui sont typiques de l'acquisition simultanée de deux échos. Cet écho parasite est également annulé par le cyclage de phase (Figure 3-29). On retrouve le même type d'écho lorsque les gradients sont appliqués selon Y, mais les stries sont dans la direction Y.

Notre séquence d'imagerie du tenseur de diffusion a donc été calibrée. Nous avons déterminé les paramètres optimaux de la séquence nécessaires à nos applications. Nous allons maintenant valider nos mesures du tenseur de diffusion et des paramètres qu'on en déduit.

## 4. Validations expérimentales

Cette partie présente les résultats et validations de la séquence d'imagerie spirale du tenseur de diffusion (séquence TRSE implémentée). Nous avons utilisé différents fantômes avant de réaliser les acquisitions *in-vivo*.

Le fantôme d'eau est excellent pour effectuer les premières calibrations de la séquence car on connaît précisément la variation du coefficient de diffusion de l'eau libre avec la température. Pour s'assurer de la précision de la séquence, les valeurs propres du tenseur de diffusion doivent présenter un écart type proche de zéro.

Néanmoins, le fantôme d'eau, milieu isotrope, ne permet pas de conclure sur la précision des mesures dans un milieu anisotrope. Dans la littérature, différents fantômes synthétiques fibreux ont été proposés pour tester *in-vitro* les mesures d'anisotropie <sup>111</sup>. Néanmoins, la nature possède également ses fantômes anisotropes comme le céleri (très utilisé) ou le kiwi (moins utilisé) qui présentent tous deux des fibres orientées, permettant de tester les mesures d'anisotropie. Nous avons opté pour l'utilisation de ces deux aliments fibreux pour nos validations.

### 4.1. Validations sur fantôme d'eau

Nous avons réalisé nos acquisitions sur un tube d'eau de diamètre 3 cm. Les paramètres d'imagerie utilisés sont les mêmes que ceux utilisés *in-vivo*, mais avec moins d'accumulations de signaux. Le temps d'écho (TE) a été volontairement égal à 50 ms, pour un temps de répétition (TR) de 2000 ms. Pour le contrôle de la température, une sonde

thermique a été placée à l'extrémité de l'échantillon (hors du volume d'intérêt). Le *shim* a été réalisé sur une tranche de 7.5 mm correspondant au volume de 5 tranches de 1.5 mm.

Après diagonalisation du tenseur, le programme de traitement classe les valeurs propres par ordre croissant. Ceci nous permet de nous assurer de la précision des mesures. Il permet la délimitation manuelle de région d'intérêt (ROI) et affiche les valeurs moyennes de la diffusivité moyenne ( $(D_{\max} + D_{\text{méd}} + D_{\min})/3$ ), la diffusivité minimale ( $D_{\min}$ ), la diffusivité médiane ( $D_{\text{méd}}$ ), la diffusivité maximale ( $D_{\max}$ ), la fraction d'anisotropie (FA) et l'anisotropie relative (RA) (Les fonctionnalités du programme de traitement développé par nos soins sont présentées plus en détails paragraphe 4.4.3. de ce chapitre).

#### 4.1.1. Paramètres d'imagerie

Les tableaux 3-3 et 3-4 récapitulent les paramètres d'imagerie et de diffusion utilisés pour l'acquisition spirale du tenseur de diffusion avec la séquence TRSE sur le fantôme d'eau.

FOV	Matrice	Nb de points/F d'échantillonnage	TE/TR	Entrelacements/ Accumulations	Temps d'acquisition	
					Par spirale	Total tenseur
50 mm	128 x 128	2486/2 $\mu$ s	50/2000 ms	16/4	4.9 ms	15 min

**Tableau 3-3 : Paramètres d'acquisition pour imagerie spirale sur fantôme d'eau.**

$\delta_1 = \delta_4$	$\delta_2 = \delta_3$	$G_{\text{dif}}$	$b$	Nb d'expériences	Schéma d'échantillonnage
3.5 ms	7.5 ms	2401 Hz/mm	500 s/mm <sup>2</sup>	7	DG6

**Tableau 3-4 : Paramètres de diffusion pour séquence TRSE, DTI sur fantôme d'eau.**

Le *shim* sur un volume de 7.5 x 50 x 50 mm<sup>3</sup> a donné une largeur de demi-raie de 10 Hz correspondant à un  $T_2^*$  de 31.8 ms pour le volume.

#### 4.1.2. Résultats

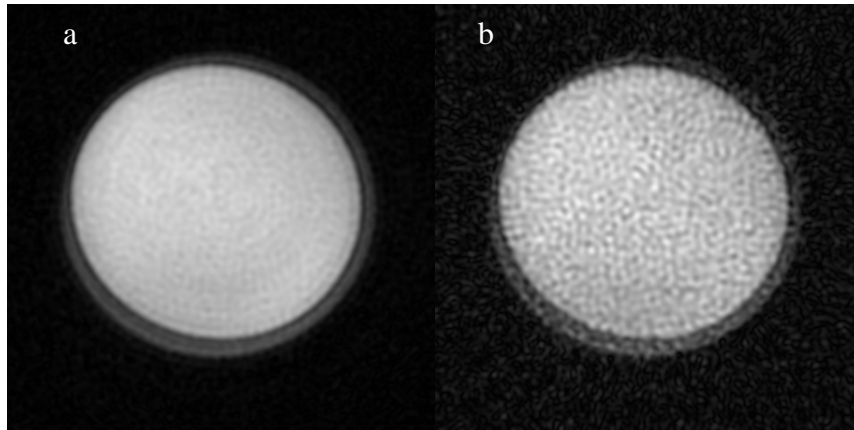


Figure 3-30 : Image de référence (a- RSB = 100 ;  $b = 0 \text{ s/mm}^2$ ) et image pondérée diffusion (b-RSB = 32 ;  $b = 750 \text{ s/mm}^2$ ) obtenues sur un fantôme d'eau (paramètres d'imagerie du tableau 3-3 et de diffusion du tableau 3-4).

Les résultats de la mesure de diffusion sur fantôme d'eau, obtenus à  $T = 25^\circ\text{C}$  sont présentés dans le tableau 3-5. Ils correspondent à une moyenne des paramètres dérivés du tenseur de diffusion sur la totalité des pixels de l'image.

DM	$D_{\min}$	$D_{\text{méd}}$	$D_{\max}$	FA	RA
$22 \pm 0.15 \times 10^{-4}$ $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	$21 \pm 0.14 \times 10^{-4}$ $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	$22 \pm 0.16 \times 10^{-4}$ $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	$23 \pm 0.13 \times 10^{-4}$ $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	$0.06 \pm$ 0.02	$0.03 \pm$ 0.01

Tableau 3-5 : Paramètres dérivés du tenseur de diffusion à  $T = 25^\circ\text{C}$  sur un fantôme d'eau.

#### 4.1.3. Discussion

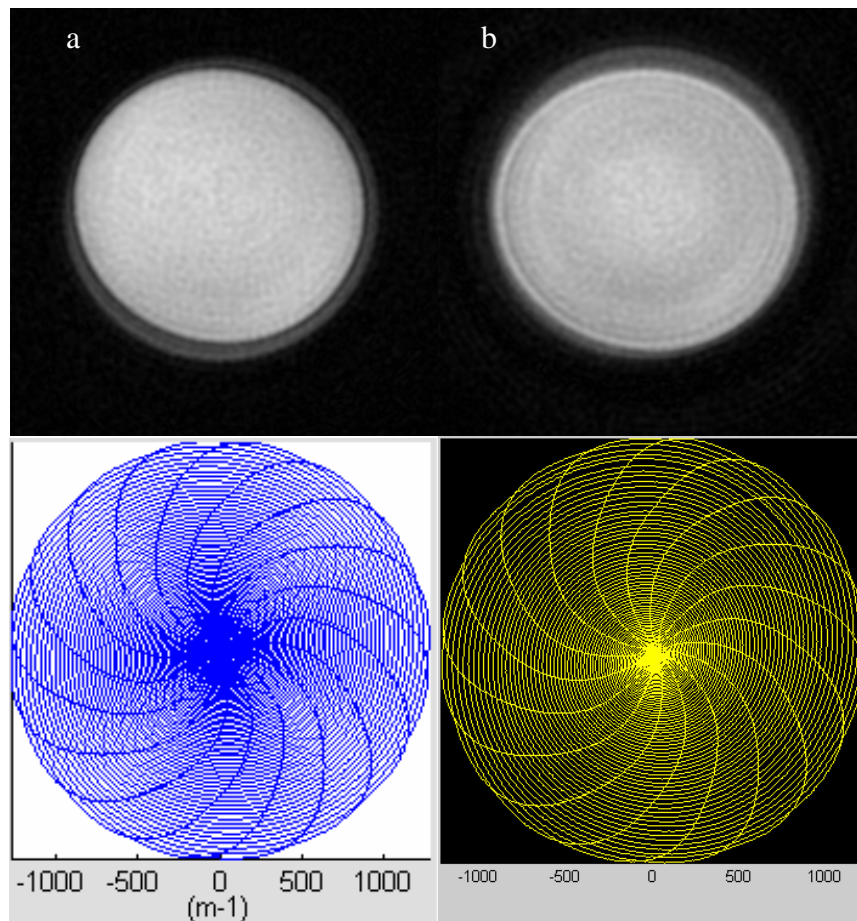
Les valeurs de diffusivités obtenues sont assez précises et en accord avec celles obtenues dans la littérature. De Graaf <sup>115</sup> présente la dépendance à la température du coefficient de diffusion de l'eau libre. Les variations sont très fines, une augmentation de  $1^\circ\text{C}$  conduit à une augmentation de  $D$  de près de  $1 \times 10^{-4} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ . Dans nos expériences, l'erreur sur la mesure a été estimée à  $\pm 0.9 \times 10^{-4} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  (écart type des valeurs propres), Les conditions expérimentales de notre système n'ont pas permis d'aller en deçà de cette limite.

Les images sont homogènes (Figure 3-30). On remarque un artefact de Gibbs sur le bord de l'image <sup>117</sup>. L'artefact de Gibbs est un phénomène visible en imagerie autour des zones où les variations des intensités des signaux sont brutales et il se manifeste sous forme

d'oscillations du signal. Cet artefact provient des propriétés de la transformation de Fourier discrète. Ainsi, le signal d'un pixel contamine ses proches voisins. Ces contaminations du signal d'un pixel sur ses voisins peuvent être limitées par l'application d'un filtre de *Hamming* sur les données dans l'espace- $k$  au détriment de la résolution spatiale.

Notez que l'artefact de Gibbs est d'autant plus important que les transitions de signal sont brutales, ce qui n'est pas le cas *in-vivo*, sur le cerveau de rat, où les variations de signal sont beaucoup plus lentes.

Nous présentons figure 3-31, à partir des mêmes données sur fantôme d'eau, des images reconstruites avec et sans trajectoire calibrée (principe exposé paragraphe 3.5 du chapitre 1)



**Figure 3-31** : Images spirales sur fantôme d'eau reconstruites à partir des mêmes données avec trajectoire théorique (a-RSB = 100) et trajectoire réelle calibrée (b-RSB = 97). Paramètres :  $2 \cdot 10^3$  points échantillonnés à  $2 \mu\text{s}$ , un FOV de 50 mm pour une matrice  $128 \times 128$ , 16 entrelacements et 8 accumulations. En dessous de chaque image, la trajectoire avec laquelle l'image a été reconstruite.

À partir des mêmes données expérimentales, les images reconstruites avec et sans calibration de trajectoire présentent le même ordre de rapport signal sur bruit (100 vs. 97).

Compte tenu que la trajectoire calibrée va plus loin dans l'espace- $k$  que la trajectoire théorique (c'.-à-d. elle atteint une valeur plus élevée de  $K_{\max}$  que la trajectoire théorique) le FOV correspondant est plus petit (la taille de la matrice étant constante). L'image reconstruite à partir de la trajectoire calibrée apparaît donc plus grande (car son FOV est plus petit) que l'image reconstruite à partir de la trajectoire théorique. Ceci vient d'un problème de reconstruction. Les points acquis en dehors de l'espace- $k$  théorique ne devraient pas être pris en compte pour la reconstruction de l'image, or notre programme de reconstruction en tient compte.

#### 4.2. Validations sur Kiwi

Un des principaux objectifs de l'imagerie du tenseur de diffusion est de permettre la caractérisation de l'anisotropie des tissus imagés. Nous avons, pour tester la sensibilité de notre séquence DTI à mesurer l'anisotropie, utilisé le kiwi, fruit connu pour sa structure fibreuse. En effet, outre ses vertus vitaminiques le kiwi est un fruit comportant des fibres et donc dans lequel on trouve un caractère anisotrope.

Lorsqu'on examine visuellement sa chair, nous constatons dans une coupe transverse que : les fibres sont très denses au centre, un peu moins sur la couronne interne et encore moins sur la couronne externe. De ce fait, l'anisotropie devrait baisser au fur et à mesure qu'on s'éloigne du centre.

On présentera trois types de résultats :

- Images acquises en 2DFT
- Images spirale du tenseur de diffusion (séquence TRSE) reconstruites à partir de la trajectoire théorique dans l'espace- $k$
- Images spirale du tenseur de diffusion (séquence TRSE) reconstruites à partir de la trajectoire calibrée dans l'espace- $k$

##### 4.2.1. Paramètres d'imagerie

Acquisition	Matrice	FOV (mm)	TE/TR (ms)	Entrelacements/ Accumulations	Temps d'acquisition	
					Image	Tenseur
2DFT	128 x 64	60	50/2000	-/8	17 min	n.r.
Spirale	128 x 128	60	50/2000	8/8	2.1 min	15 min

**Tableau 3-6 : Paramètres pour l'imagerie du kiwi. Pour les images spirales reconstruites à partir des trajectoires calibrées, il convient de rajouter le temps de la calibration. (n.r. : non réalisé).**



## 4.2.2. Résultats

### Images de référence

On présente figure 3-32 des images de référence, c'est-à-dire obtenues sans application de gradients de diffusion et figure 3-33 les trajectoires théoriques et calibrées.

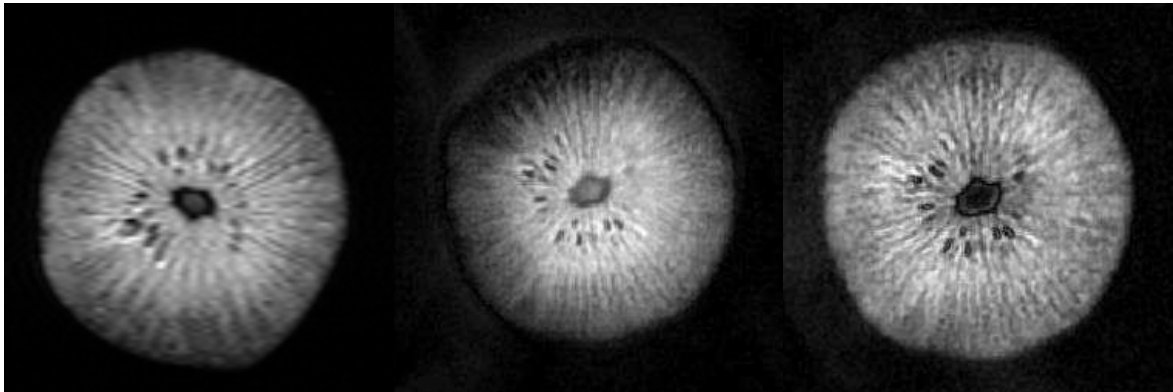


Figure 3-32 : Images en coupe transverse du Kiwi 2DFT (a-RSB = 348), spirale reconstruite avec trajectoire théorique (b-RSB = 340) et spirale reconstruite avec trajectoire calibrée (c-RSB = 304).

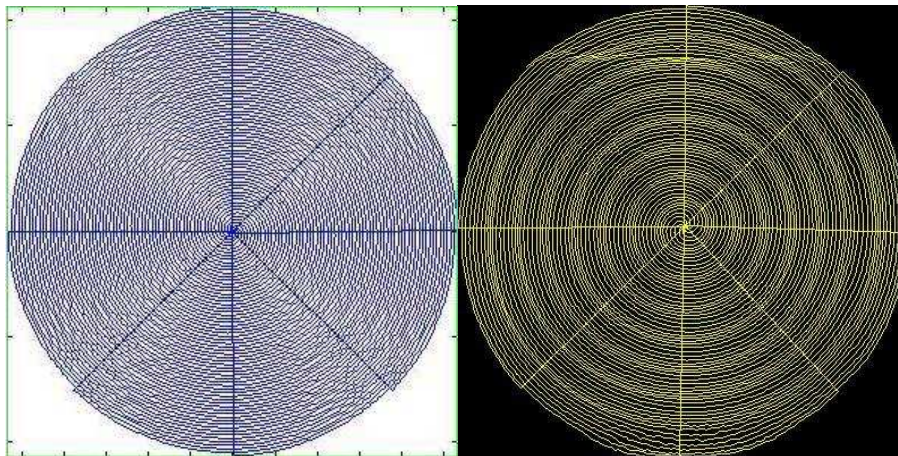


Figure 3-33 : Trajectoire spirale théorique (a) et calibrée (b) dans l'espace- $k$ .

Avec des paramètres d'acquisition identiques les images spirales, obtenues en 8 fois moins de temps paraissent plus nettes. L'image reconstruite à partir de la trajectoire théorique est légèrement plus petite en taille, et moins homogène que l'image reconstruite à partir de la trajectoire calibrée.

Les inhomogénéités d'intensité sur l'image reconstruite en trajectoire théorique disparaissent en reconstruction à partir de la trajectoire calibrée.

Les valeurs obtenues sont équivalentes en termes de rapport signal sur bruit entre l'image 2DFT (RSB = 348) et l'image spirale reconstruite à partir de la trajectoire théorique (RSB = 340) et de la trajectoire calibrée (RSB = 304). Ainsi les images spirales acquises huit fois plus rapidement que les images 2DFT montrent un rapport signal sur bruit similaire.

### Images du tenseur de diffusion

En toute rigueur dans une expérience d'imagerie spirale du tenseur de diffusion, la trajectoire devrait être calibrée indépendamment pour chaque expérience. En effet, chaque expérience à un schéma de gradients de diffusion propre, et les CF induits par ces gradients qui influent sur la trajectoire spirale dans l'espace- $k$  ne sont pas forcément les mêmes pour chaque expérience. Nous avons donc reconstruits des images spirales pondérées diffusion à partir de calibrations indépendantes pour chaque expérience.

On compare ci-dessous différents résultats d'imagerie spirale du tenseur de diffusion (séquence TRSE) :

- Acquisition spirale du tenseur de diffusion, reconstruction des images à partir de la trajectoire théorique.
- Acquisition spirale du tenseur de diffusion, reconstruction des images à partir de la trajectoire calibrée sur l'expérience de référence
- Acquisition spirale du tenseur de diffusion, reconstruction des images à partir de sept trajectoires calibrées : une trajectoire pour chacune des 7 expériences du DTI

La figure 3-34 montre les régions d'intérêt (ROI) étudiées :

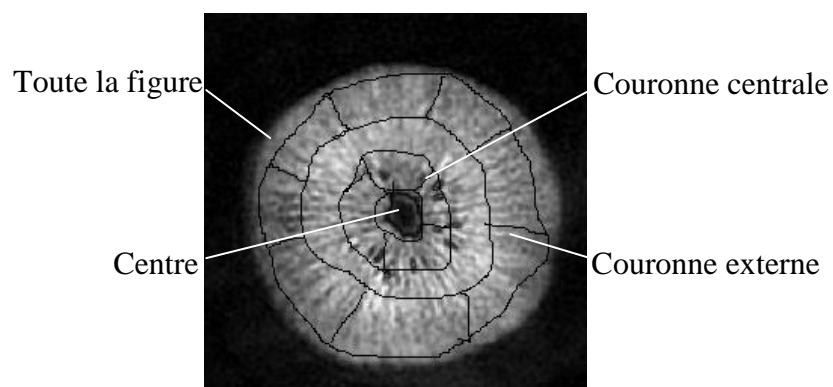


Figure 3-34 : Positionnement des ROI sur l'image de référence du kiwi.

Les paramètres d'imagerie sont les mêmes que ceux présentés dans le tableau 3-6. Les paramètres de diffusion étaient : schéma d'échantillonnage des gradients de diffusion DG6,  $\delta_1 = \delta_4 = 3,5$  ms et  $\delta_2 = \delta_3 = 7,5$  ms ;  $b = 500$  s/mm<sup>2</sup> correspondant à  $G_{\text{dif}} = 3395$  Hz/mm. Le temps d'acquisition du tenseur à 7 expériences est de 17 minutes.

### Reconstruction à partir de la trajectoire théorique

Le tableau 3-7 montre les résultats des paramètres dérivés du tenseur de diffusion en fonction des différentes ROI choisies sur les images spirales reconstruites à partir de la trajectoire théorique.

	DM (mm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> )	D <sub>min</sub> (mm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> )	D <sub>méd</sub> (mm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> )	D <sub>max</sub> (mm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> )	FA	RA
Centre	0.0014	0.0008	0.0014	0.0021	0.41	0.26
Couronne centrale	0.0015	0.0012	0.0015	0.0018	0.28	0.13
Couronne externe	0.0016	0.0011	0.0016	0.0020	0.22	0.17
Toute la figure	0.0016	0.0011	0.0016	0.0019	0.25	0.15

**Tableau 3-7 : Paramètres dérivés du tenseur de diffusion à partir des images spirales du tenseur de diffusion du kiwi reconstruites à partir de la trajectoire théorique.**

### Reconstruction à partir de la trajectoire calibrée

Le tableau 3-8 montre les résultats des paramètres dérivés du tenseur de diffusion en fonction des différentes ROI choisies sur les images spirales reconstruites à partir de la trajectoire calibrée.

	DM (mm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> )	D <sub>min</sub> (mm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> )	D <sub>méd</sub> (mm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> )	D <sub>max</sub> (mm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> )	FA	RA
Centre	0.0018	0.0011	0.0011	0.0030	0.64	0.46
Couronne centrale	0.0014	0.0009	0.0013	0.0017	0.27	0.17
Couronne externe	0.0015	0.0011	0.0015	0.0018	0.25	0.15
Toute la figure	0.0015	0.0011	0.0015	0.0018	0.25	0.15

**Tableau 3-8 : Paramètres dérivés du tenseur de diffusion à partir des images spirales du tenseur de diffusion du kiwi reconstruites à partir de la trajectoire calibrée.**

### Reconstruction avec sept trajectoires calibrées

Le tableau 3-9 montre les résultats des paramètres dérivés du tenseur de diffusion en fonction des différentes ROI choisies sur les images spirales reconstruites à partir des sept trajectoires calibrées.

	DM (mm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> )	D <sub>min</sub> (mm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> )	D <sub>méd</sub> (mm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> )	D <sub>max</sub> (mm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> )	FA	RA
Centre	0.0020	0.0013	0.0014	0.0032	0.62	0.43
Couronne centrale	0.0013	0.0009	0.0013	0.0018	0.36	0.23
Couronne externe	0.0015	0.0011	0.0016	0.0020	0.27	0.16
Toute la figure	0.0015	0.0011	0.0015	0.0019	0.29	0.18

**Tableau 3-9 : Paramètres dérivés du tenseur de diffusion à partir des images spirales du tenseur de diffusion du kiwi reconstruites à partir de sept trajectoires calibrées.**

#### 4.2.3. Discussion

Les résultats obtenus sont compatibles avec nos prévisions, à savoir, plus on s'éloigne du centre (très dense en fibres) plus l'indice d'anisotropie diminue avec une diffusivité moyenne constante.

Ces résultats ne sont pas simples à commenter parce que nous n'avons pas de valeurs de référence de la diffusivité moyenne sur le kiwi. Néanmoins, on peut constater que les résultats obtenus à partir d'une seule trajectoire calibrée (Tableau 3-8) et ceux obtenus à partir de sept trajectoires calibrées (Tableau 3-9) ne présentent pas de différences. Ainsi, si la calibration de trajectoire est nécessaire, il convient de noter que la trajectoire calibrée avec la séquence de l'expérience de référence est suffisante et qu'il n'est pas nécessaire de réaliser une calibration de trajectoire par expérience.

#### 4.3. Validations sur Céleri

Le céleri est régulièrement utilisé en imagerie du tenseur de diffusion comme fantôme de référence car il présente des fibres orientées qui lui donnent un caractère anisotrope, permettant ainsi de valider la méthode de DTI.

##### 4.3.1. Paramètres d'imagerie

Les images ont été acquises avec les paramètres suivants :

Schéma d'échantillonnage des gradients de diffusion DG6, TE/TR = 50/2000 ms,  $b = 1000$  s/mm<sup>2</sup>,  $\delta_1 = \delta_4 = 3.5$  ms ;  $\delta_2 = \delta_3 = 7.5$  ms, FOV = 50 mm, 8 entrelacements, 8 accumulations. 5 tranches de 1.5 mm. Les résultats sont présentés figure 3-35. Rappelons que l'image de *fiber tracking* (e) présentée ci-dessous a été reconstruite grâce au logiciel *MedINRIA DTI Track*.

### 4.3.2. Résultats

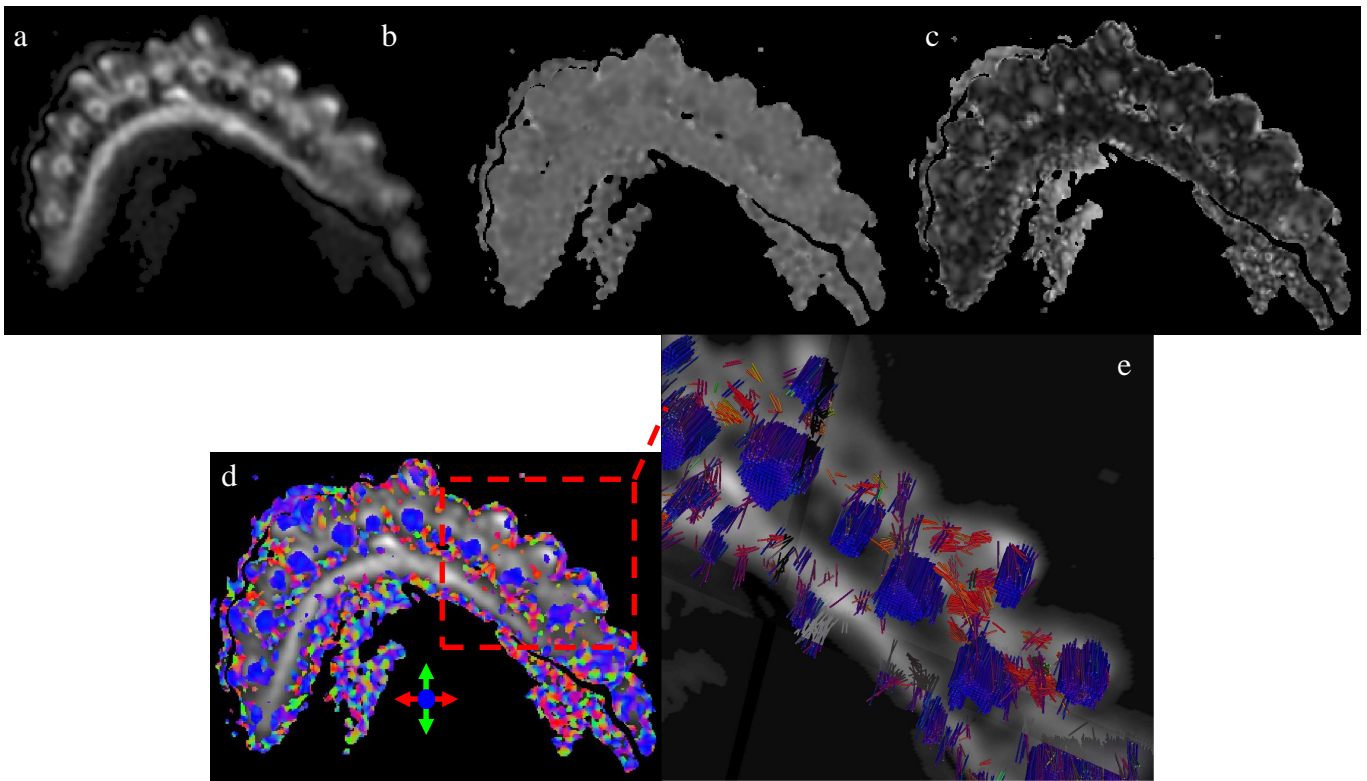


Figure 3-35 : Images du céleri (a) image de référence, (b) image de diffusivité moyenne, (c) carte de fraction d'anisotropie, (d) carte couleur et (e) images du *fiber tracking*.

### 4.3.3. Discussion

Les mesures sur le céleri ont conduit aux valeurs de diffusivité longitudinale,  $D_{//} = 16 \times 10^{-4} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  et diffusivité transversale  $D_{\perp} = 7 \times 10^{-4} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  pour une  $FA = 0.38$ , ces résultats sont en accord avec ceux trouvés dans la littérature<sup>29</sup> ( $D_{//} = 15 \times 10^{-4} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  et  $D_{\perp} = 6.4 \times 10^{-4} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ). D'autre part la carte couleur (en accord avec celle trouvée dans la littérature<sup>118</sup>) montre l'orientation des fibres dans le plan, en bleu, ce qui traduit que la diffusion des molécules d'eau se fait le long des branches de céleri. Ceci est également confirmé par l'imagerie du *fiber tracking*. En effet, l'image (e) montre bien les fibres reconstruites dans la direction du plan le long des branches du céleri (fibres bleues).

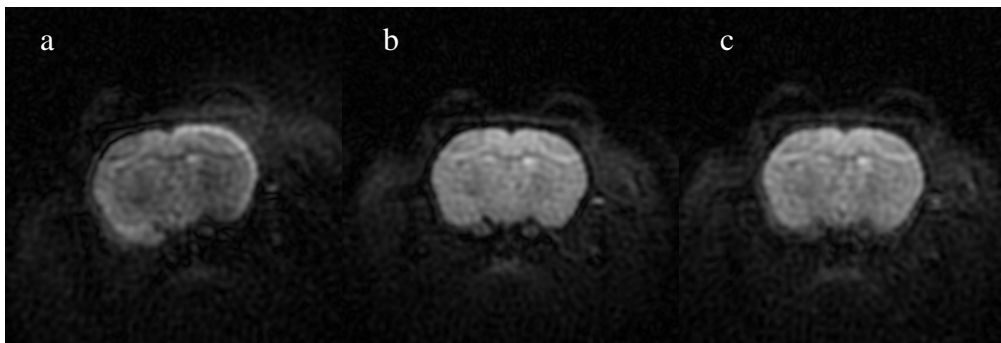
Cette dernière étape confirme la validation de notre séquence sur fantômes : eau, kiwi puis céleri, et conduit aux expériences *in-vivo* chez le rat.

#### 4.4. Imagerie spirale du tenseur de diffusion sur cerveau de rat sain

Nous présentons dans cette partie les résultats obtenus sur cerveau de rat sain, en imagerie spirale à densité variable du tenseur de diffusion à 7-T. Nous confrontons les résultats obtenus avec les deux schémas d'échantillonnage de la sphère de diffusion : DG6 *versus* IC21.

##### 4.4.1. Calibration de trajectoire

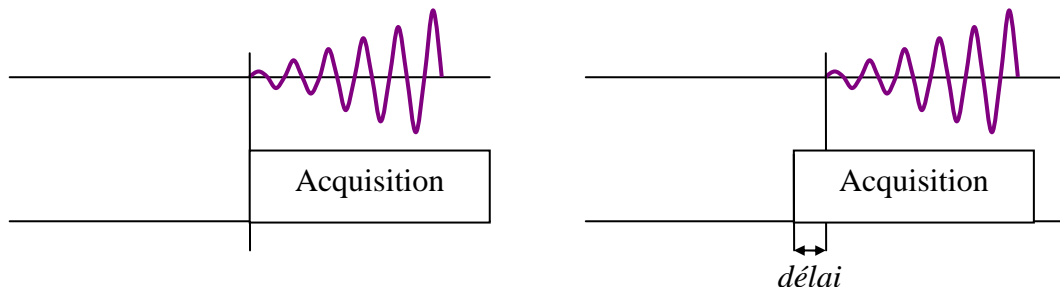
Malgré des calibrations très précises de la séquence TRSE sur fantômes, les images *in-vivo* sur cerveau de rat peuvent être sujettes à d'autres types d'artefacts du fait de son hétérogénéité. Dans ce paragraphe nous nous proposons, en utilisant la séquence TRSE avec les paramètres optimisés, d'évaluer l'intérêt de réaliser une calibration de la trajectoire spirale dans l'espace- $k$ . Pour cela, comparons les résultats obtenus sur cerveau de rat avec et sans calibration de trajectoires.



**Figure 3-36 : Images spirales de cerveau de rat reconstruites (a) à partir de la trajectoire théorique, (b- RSB = 80.9) à partir de la trajectoire théorique avec un délai à l'acquisition de 25  $\mu$ s et (c-RSB = 72.7) à partir de la trajectoire calibrée.**

La figure 3-36 montre des images reconstruites à partir de trajectoires théoriques et calibrées. L'image 3-36-a est une image reconstruite à partir de la trajectoire théorique. On constate que cette image a subi une rotation vers la gauche. L'image 3-36-b est une image acquise avec les mêmes paramètres et reconstruite à partir de la trajectoire théorique, sauf que l'on a rajouté un délai de 25  $\mu$ s avant l'acquisition. Cette nouvelle image ne présente plus de rotation. Cette rotation vient du fait que, à cause des imperfections du système, le démarrage des gradients spiraux n'est pas synchronisé avec le démarrage de la fenêtre d'acquisition du signal RMN. Ainsi, comme le montre la figure 3-37, les premiers points acquis sont des zéros. Ce décalage est invisible lors du gridding et de ce fait, les points

correspondants ne sont pas attribués à la bonne fréquence spatiale. Ceci se traduit par une rotation de l'image après TF.



**Figure 3-37 : (a) Cas parfait où l'acquisition du signal RMN est synchronisée avec le démarrage des gradients spiraux. (b) dans la réalité, l'acquisition commence avant le démarrage des gradients spiraux.**

Ainsi, en ajoutant un délai avant le démarrage de l'acquisition du signal RMN, on peut s'affranchir de ce problème de rotation de l'image en synchronisant le démarrage, des gradients et de la fenêtre d'acquisition. Cette rotation de l'image est également corrigée lorsque l'image est reconstruite à partir de la trajectoire calibrée (Figure 3-36-c). En comparant les images 3-36-b et -c, on constate que la calibration de trajectoire n'améliore pas la qualité de l'image : les RSB sont équivalents pour les deux images, de même que l'homogénéité du signal et la présence des artefacts *off-resonance* (type « oreilles de Mickey » paragraphe 3.6.3 de ce chapitre).

Ainsi, dans notre cas, où la séquence pourrait être considérée robuste face aux problèmes de CF induits, la calibration de trajectoire permet simplement d'acquérir des images sans délai à l'acquisition. Il convient de noter qu'il est très difficile (voire impossible) d'effectuer une calibration de trajectoire sur un échantillon *in-vivo*. En effet, une des hypothèses dans la méthode de calibration de trajectoire repose sur le fait que les signaux de l'échantillon sont homogènes <sup>18</sup>, ce qui n'est pas le cas *in-vivo*. Ceci implique que sur le cerveau de rat, la calibration de la trajectoire spirale doit être réalisée sur un tube d'eau avec les mêmes paramètres que ceux utilisés *in-vivo*.

Étant donné que la qualité de nos images est équivalente avec et sans calibration de trajectoire et que le délai à l'acquisition efface le problème de rotation exposé précédemment, nous n'avons pas jugé utile, pour des questions de temps, de faire des calibrations de trajectoires pour la reconstruction de nos images *in-vivo*. Le délai avant l'acquisition de 25  $\mu$ s a été déterminé empiriquement et s'est avéré reproductible.

#### 4.4.2. Paramètres d'imagerie

Les images spirales du tenseur de diffusion sur cerveau de rat sain ont été réalisées en bobine de volume pour l'émission et surface pour la réception. Les paramètres optimums dérivés des calibrations ont été utilisés, ils sont présentés dans les tableaux 3-11.

(a)

FOV (mm)	TE/TR (ms)	Densité des spirales $\alpha$	Nombre de points	Fréquence d'échantillonnage ( $\mu$ s)	Matrice
50	50/2000	2	2486	2	128 X 128

(b)

$\delta_1$ (ms)	$\delta_2$ (ms)	$\delta_3$ (ms)	$\delta_4$ (ms)	Résolution nominale ( $\mu$ m)	Epaisseur de coupe (mm)
3.5	7.5	7.5	3.5	390	1.5

(c)

Schéma d'échantillonnage	$b$ (s.mm <sup>-2</sup> )	$G_{\text{dif}}$ (Hz/mm)	Nb de coupes	Nb d'accumulations
DG6	1000	3536*	5	16
IC21	1000	5086**	3	8

**Tableau 3-10 : Paramètres de la séquence TRSE pour les images sur cerveau de rat, pour les schémas d'échantillonnage de la sphère de diffusion DG6 et IC21. Les tableaux (a) et (b) exposent les paramètres communs aux deux schémas. Le tableau (c) montre les paramètres propres à chaque schéma d'échantillonnage. \* : intensité des gradients lorsqu'ils sont appliqués simultanément selon deux axes. \*\* : intensité des gradients lorsqu'ils sont appliqués selon un seul axe.**

#### 4.4.3. Traitement des images

Rappelons que le tenseur a été déterminé par résolution du système linéaire par la méthode de Cramer pour le schéma d'échantillonnage DG6 et par la méthode d'ajustement des moindres carrés pour le schéma d'échantillonnage IC21. Les valeurs propres et vecteurs propres ont été déduits par diagonalisation du tenseur de diffusion et classées dans l'ordre croissant pour chaque pixel de l'image. La diffusivité moyenne (moyenne des valeurs propres) a été calculée pour chaque pixel de l'image. À la valeur propre maximale est associé le vecteur propre qui donne la direction principale de diffusion des molécules d'eau pour chaque pixel de l'image. Les indices d'anisotropie (FA, RA) ont été calculés grâce aux formules citées précédemment, puis représentées sous forme d'images.

Des images dites « cartes couleur » où chacune des directions de diffusion est représentée par une couleur ont été établies. L'ensemble de ces traitements a été réalisé à l'aide d'un



programme que nous avons écrit en Matlab (®Mathworks, Nattick, MA). Ce programme permet également la délimitation manuelle de régions d'intérêt. Il calcule les valeurs moyennes des paramètres déduits du tenseur de diffusion sur ces ROI. Enfin, il est possible de ne conserver que les pixels d'une région d'intérêt pour n'effectuer des traitements que sur cette région, réduisant ainsi considérablement le temps de traitement.

#### 4.4.4. Images du *fiber tracking*

Le tracé des vecteurs propres principaux sur certaines régions d'intérêt ainsi que l'imagerie du *fiber tracking* ont été réalisés grâce au logiciel *MedINRIA DTI Track*.

Lors de la reconstruction des images du *fiber tracking*, seuls les voxels ayant une FA supérieure à une valeur seuil sont considérés, permettant de réduire considérablement le temps de traitement. Les fibres reconstruites sont affichées sous forme de lignes ou de tubes superposés à une image.

Nous avons appliqué ce logiciel au cerveau de rat sain pour effectuer la reconstruction des fibres dans trois régions sélectionnées auparavant : le cingulum, le corps calleux et les nerfs crâniens. Nous avons d'abord délimité ces régions à l'aide de notre programme développé sous Matlab puis utilisé le logiciel *MedINRIA DTI Track* pour obtenir les images du *fiber tracking* sur ces régions. Le seuil de FA a été fixé à 0.27.

#### 4.4.5. Résultats et discussion

L'ensemble des images spirales du tenseur de diffusion sur cerveau de rat sont présentées dans ce paragraphe et englobent les images anatomiques (Figure 3-38), les images de diffusivité (Figure 3-39), les cartes d'anisotropie (Figure 3-38) et cartes couleurs (Figure 3-40), les images du tracé des vecteurs propres principaux (Figure 3-40) et les images du *fiber tracking* (Figures 3-41 et 3-42).

Le tableau 3-13 expose les résultats des valeurs moyennes sur 5 rats de la diffusivité moyenne, des valeurs propres, et des indices d'anisotropie dans le cortex et le corps calleux avec les schémas d'échantillonnage DG6 et IC21.

## Images anatomiques et cartes d'anisotropie

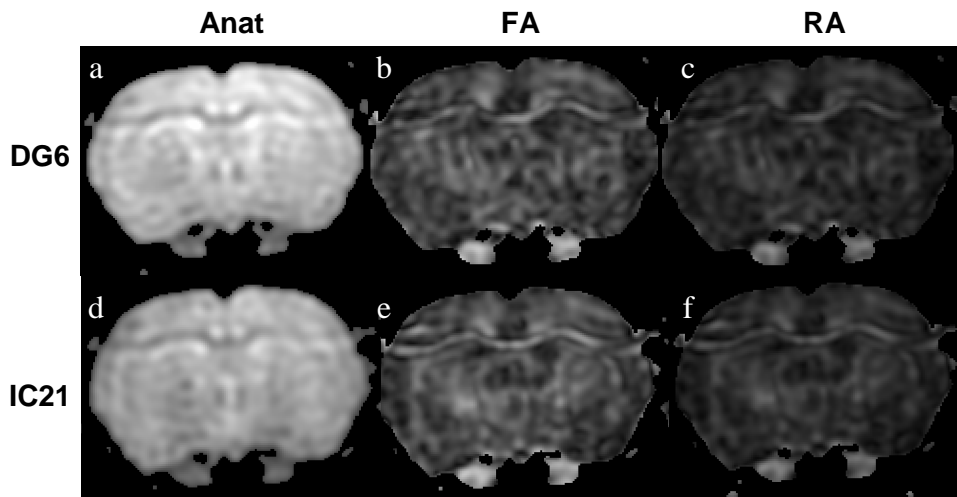


Figure 3-38 : Images de cerveau de rat obtenues avec la séquence TRSE en acquisition spirale avec deux schémas d'échantillonnage : DG6 (en haut) et IC21 (en bas). Sont présentés les images anatomiques (a, d) et les cartes d'anisotropie FA (b, e) et RA (c, f).

Visuellement, les images anatomiques, tout comme les cartes d'anisotropie (Figure 3-38) ne présentent pas de différences significatives entre les deux schémas d'échantillonnage. Le calcul du RSB, calculé à partir de l'image anatomique et moyenné sur 5 rats, a été trouvé égal à  $149 \pm 23$  pour les images anatomiques obtenues avec le schéma d'échantillonnage DG6 et  $105 \pm 16$  pour celles obtenues avec le schéma d'échantillonnage IC21. L'ensemble des images montrent que le contraste matière blanche (c'.-à-d. corps calleux) / matière grise (c'.-à-d. cortex) est très bon. Sur les cartes d'anisotropie, le corps calleux apparaît en hypersignal du fait de son anisotropie élevée.

## Images du tenseur de diffusion

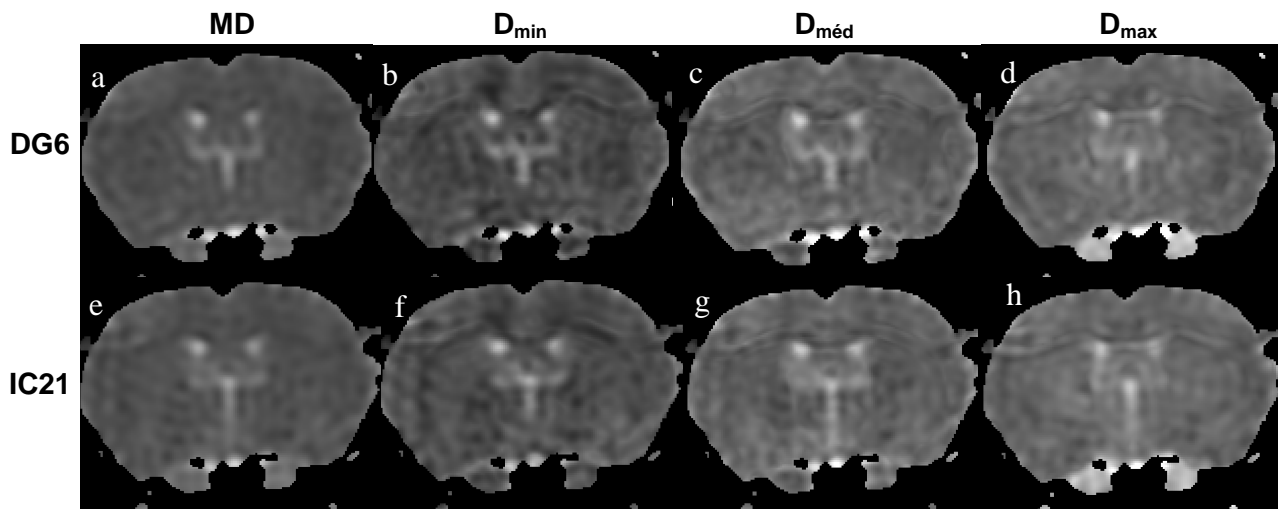


Figure 3-39 : Images du tenseur de diffusion du cerveau de rat obtenues avec la séquence TRSE en acquisition spirale avec deux schémas d'échantillonnage : DG6 (en haut) et IC21 (en bas). Sont présentées les images de la diffusivité moyenne (a, e), les images de la diffusivité minimale (b, f), les images de la diffusivité médiane (c, g) et les images de la diffusivité maximale (d, h).

Comme on pouvait s'y attendre, les images de la diffusivité moyenne (Figure 3-39-a, -e) sont assez homogènes avec un faible contraste entre corps calleux et cortex. Cette homogénéité est systématique et s'explique par le fait que la valeur de diffusivité moyenne est quasiment similaire dans la matière blanche et dans la matière grise du cerveau de rat.

En revanche, les images de la diffusivité minimale (Figure 3-39-b, -f) et de la diffusivité maximale (Figure 3-39-d, -h), sont contrastées. On constate que le corps calleux, anisotrope, apparaît en hyposignal sur les images de la diffusivité minimale et en hypersignal sur de la diffusivité maximale. Ce résultat est également cohérent puisque dans les zones où la diffusion est anisotrope, la diffusivité minimale est plus basse et la diffusivité maximale est plus élevée. Visuellement, on ne distingue pas de différences significatives entre les images de diffusivité obtenues avec les deux schémas d'échantillonnage DG6 et IC21.

Les parties apparaissant systématiquement en hypersignal sur l'ensemble des images (cercles en hypersignal situés sous le centre du corps calleux) correspondent aux ventricules qui contiennent du liquide céphalorachidien, milieu où la diffusion de l'eau est libre.

## Cartes couleur et tracé des vecteurs propres principaux

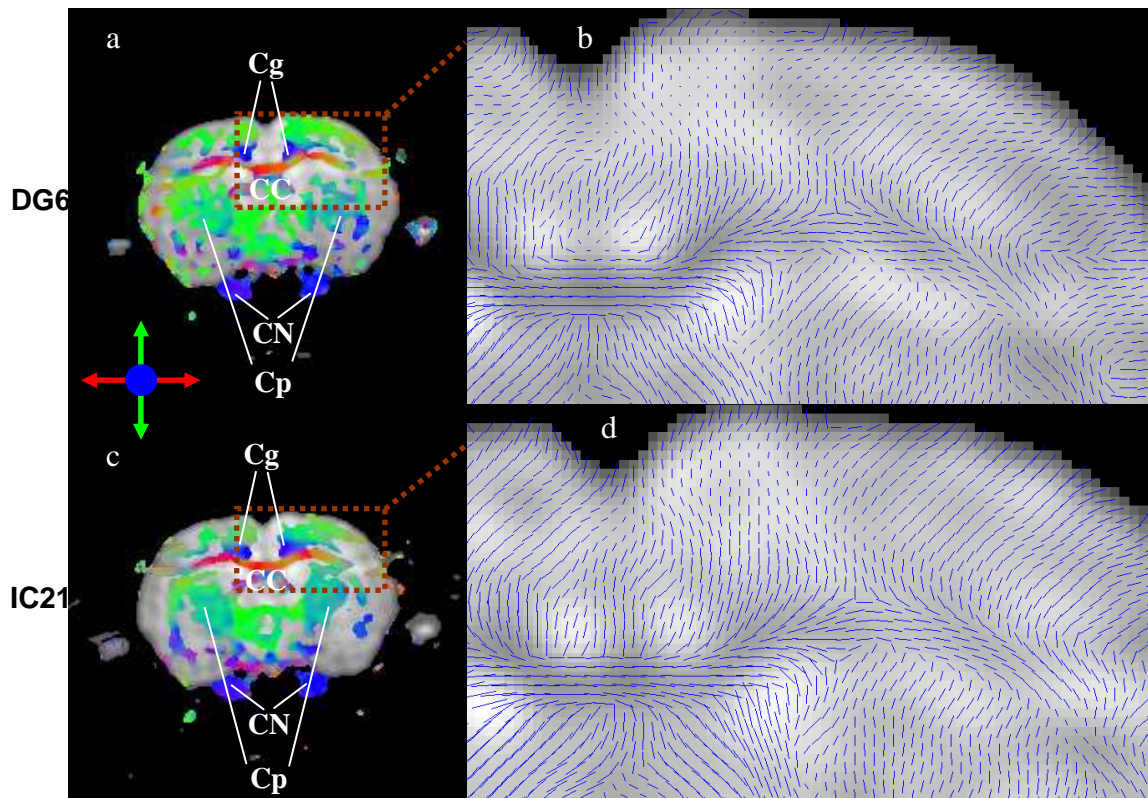


Figure 3-40 : Cartes couleurs pour les zones où la fraction d'anisotropie est supérieure à 0.27 superposées à l'image anatomique obtenues avec les schémas d'échantillonnage (a) DG6 et (c) IC21. Image du tracé des vecteurs propres principaux sur une région zoomée du corps calleux pour les schémas d'échantillonnage (b) DG6 et (d) IC21. Cg : cingulum, CC : corps calleux, CN : nerfs crâniens, Cp : caudé-putamen,

Les cartes couleurs (Figure 3-40) apparaissent similaires à celles trouvées dans la littérature<sup>118</sup>. Les zones anisotropes ont des couleurs vives. Rappelons que la couleur rouge correspond à une diffusion axiale (ou gauche-droite), le vert à une diffusion haut-bas et le bleu à une diffusion antéropostérieure.

Nous allons détailler les quatre régions citées dans la légende de la figure 3-40. Visuellement, on ne distingue pas de différences entre les images obtenues à partir du schéma d'échantillonnage DG6 et celles obtenues à partir du schéma d'échantillonnage IC21 dans le corps calleux (noté CC sur la figure 3-40), le cingulum (noté Cg sur la figure 3-40) et les nerfs crâniens (noté CN sur la figure 3-40). En effet, le corps calleux, où les fibres sont orientées dans la direction axiale, apparaît en rouge. Le cingulum et les nerfs crâniens où les fibres sont orientées dans la direction antéropostérieure, apparaissent en bleu.

En revanche, dans le caudé-putamen (noté Cp sur la figure 3-40) on distingue des variations de teinte selon le schéma d'échantillonnage utilisé pour l'acquisition du tenseur. Anatomiquement, des fibres orientées haut-bas provenant du cortex bifurquent dans le caudé-putamen pour rejoindre le cervelet et sont alors orientées dans la direction antéropostérieure. Cette région est donc formée de paquets de fibres qui bifurquent et qui se croisent. Sur les images obtenues à partir du schéma d'échantillonnage DG6 (Figure 3-40-a), cette partie apparaît en vert plus ou moins claire, ce qui traduit une orientation haut-bas. En revanche, sur les images obtenues à partir du schéma d'échantillonnage IC21 (Figure 3-40-b), cette partie apparaît en turquoise (c'.-à-d. un mélange de vert et de bleu) ce qui traduit à la fois une orientation haut-bas et une orientation antéropostérieure. Compte tenu de l'architecture du caudé-putamen, cette deuxième représentation paraît plus en accord avec la réalité.

Nous en concluons que dans les régions anisotropes « simples » (c'.-à-d. sans croisement ni bifurcations marquées de paquets de fibres), les résultats provenant des deux schémas d'échantillonnage DG6 et IC21 sont équivalents. En revanche, dans les régions où des paquets de fibres se croisent, le schéma d'échantillonnage à 21 directions spatiales serait plus sensible que celui à 6 directions. Cette conclusion est en accord avec la littérature<sup>36,37</sup>.

Le tracé des vecteurs propres principaux dans le corps calleux où l'on distingue bien l'orientation axiale des vecteurs est relativement identique pour les deux schémas d'échantillonnage (b et d).

## Imagerie *fiber tracking*

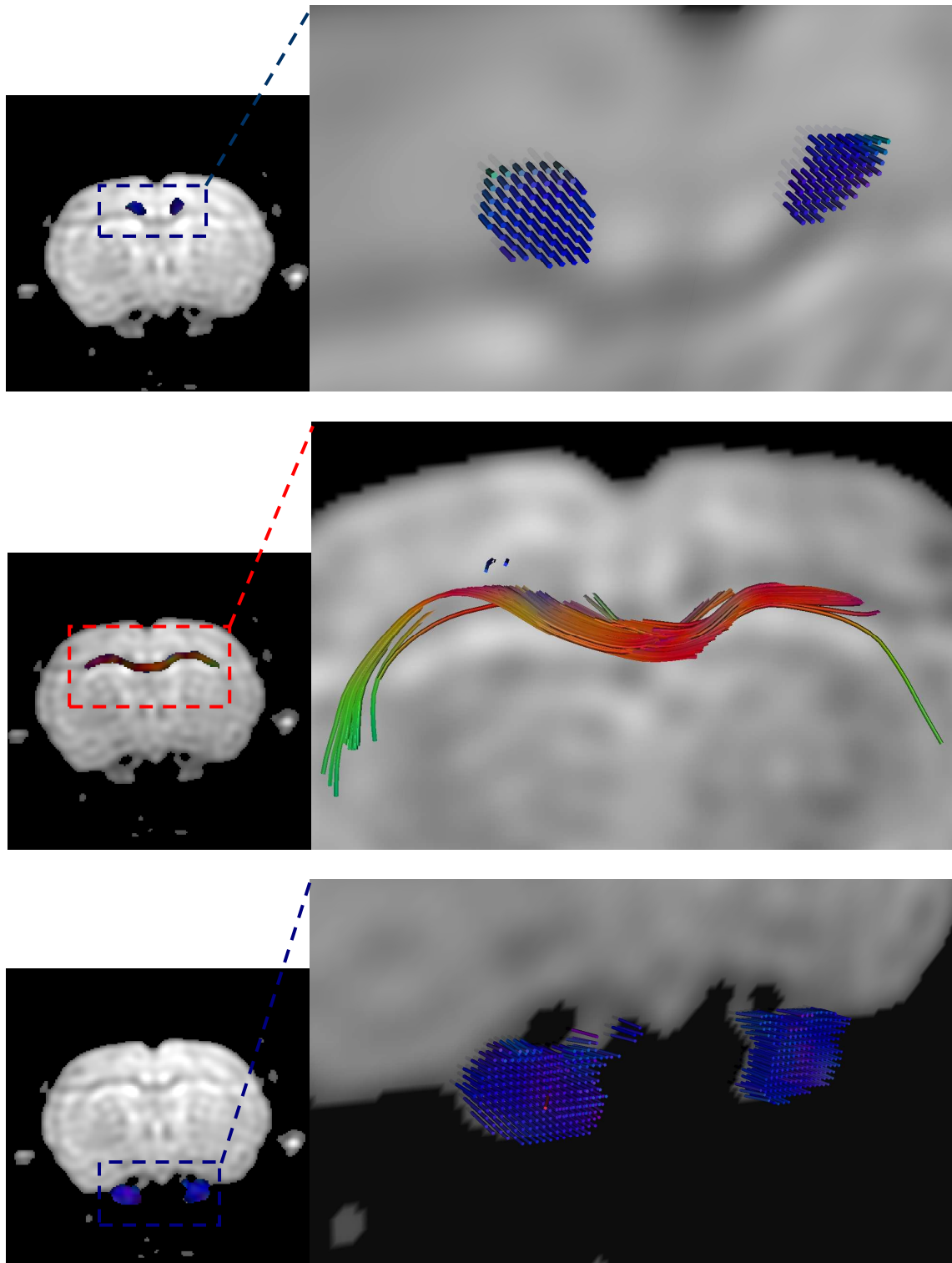


Figure 3-41 : Images du *fiber tracking* du cerveau de rat au niveau du cingulum (en haut), du corps calleux (au milieu) et des nerfs crâniens (en bas) reconstruites à partir des données acquises avec le schéma d'échantillonnage DG6. Le zoom est réalisé à partir d'une carte couleur sur laquelle on a isolé les régions d'intérêt.

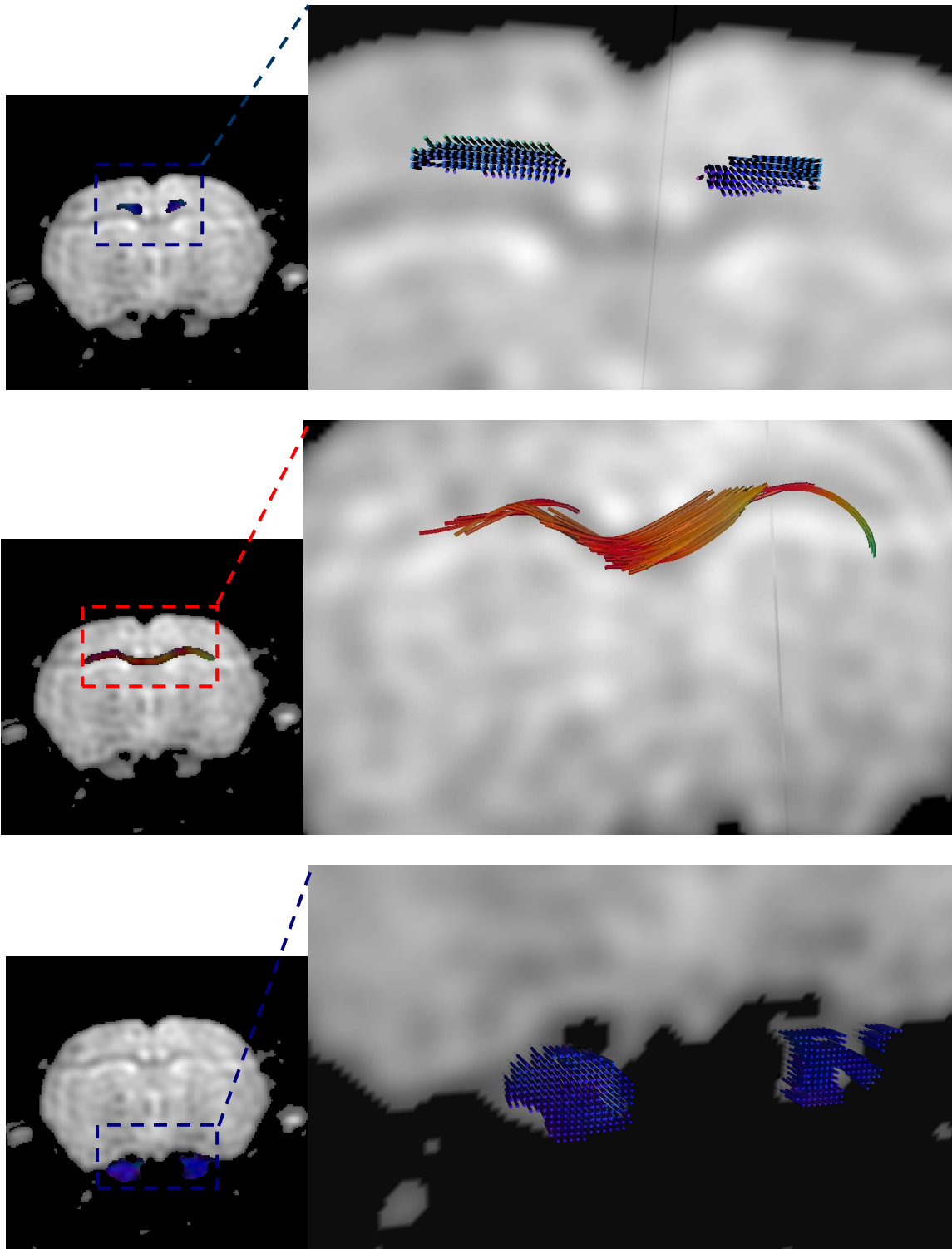


Figure 3-42 : Images du *fiber tracking* du cerveau de rat au niveau du cingulum (en haut), du corps calleux (au milieu) et des nerfs crâniens (en bas) reconstruites à partir des données acquises avec le schéma d'échantillonnage IC21. Le zoom est réalisé à partir d'une carte couleur sur laquelle on a isolé les régions d'intérêt.

Sur les images de *fiber tracking* (Figures 3-41 et 3-42), pour le tracé des fibres dans le cingulum tout comme le tracé des nerfs crâniens, on ne distingue pas de différences visuelles entre les tracés obtenus à partir des acquisitions avec le schéma d'échantillonnage

DG6 et les tracés obtenus à partir des acquisitions avec le schéma d'échantillonnage IC21. Comme attendu, on retrouve une orientation antéropostérieure dans ces deux régions.

En revanche, pour le corps calleux, il y a des différences notables entre les résultats obtenus à partir des acquisitions selon l'un ou l'autre des deux schémas d'échantillonnage, et ces différences se situent surtout aux extrémités. Les fibres tracées à partir des données issues de l'acquisition avec le schéma d'échantillonnage DG6 sont plus conformes aux résultats publiés dans la littérature <sup>49</sup>. Sur les fibres tracées à partir des données issues de l'acquisition avec le schéma d'échantillonnage IC21, on constate un arrêt brutal du paquet de fibres alors que dans la réalité, le corps calleux se prolonge.

L'imagerie du *fiber tracking* qui est une représentation en 3D se fait à partir de toutes les coupes et non d'une seule coupe. Or, une des limites de notre technique d'acquisition à 21 orientations spatiale est la taille des données acquises. En effet, dans ce cas, pour des problèmes de mémoire vive de l'ordinateur couplé au spectromètre il n'est pas possible sur notre scanner de faire des acquisitions de plus de trois coupes. Les acquisitions obtenues à partir du schéma d'échantillonnage à 21 directions comptent 3 coupes, alors que celles obtenues à partir du schéma d'échantillonnage à 6 directions en comptent 5. Nous pensons que cette différence dans le tracé des fibres du corps calleux vient d'un manque d'informations spatiales qui est du à la faible valeur du nombre de coupes acquises avec le schéma d'échantillonnage à 21 directions. En effet, il se peut que certaines fibres démarrent dans un plan de coupe pour lequel nous n'avons pas de données avec les acquisitions du schéma d'échantillonnage IC21 alors que nous en avons pour DG6.

Les fibres du corps calleux tracées à partir des données issues de l'acquisition avec le schéma d'échantillonnage DG6 sont en accord avec les atlas de cerveau de rat et les résultats publiés.

Il nous est difficile, à partir des images de *fiber tracking*, de conclure sur les différences de résultats obtenus à partir des deux schémas d'échantillonnage DG6 et IC21. Les différences obtenues ici semblent être liées à un nombre de coupes différent pour les deux acquisitions. De plus, avec aucun des deux schémas, nous n'avons réussi à imager des fibres dans la caudé-putamen (parce que cette région n'est pas assez anisotrope) ce qui aurait permis de confirmer ou d'infirmer les différences observées entre les résultats des deux schémas d'échantillonnage sur les cartes couleur dans cette région.



Le tableau 3-11 montre les conditions expérimentales de l'imagerie du *fiber tracking* des travaux publiés sur le cerveau de rat.

Champ	Temps d'acquisition	Résolution nominale	<i>In-vivo/in-vitro</i>	Année	Réf
1.5 T	2 h	47 x 47 x 50 $\mu\text{m}^3$	<i>In-vivo</i>	2004	47
17.6 T	14 h	117 x 117 x 250 $\mu\text{m}^3$	<i>In-vitro</i>	1999	48
9.4 T	12 h	250 x 250 x 250 $\mu\text{m}^3$	<i>In-vitro</i>	1999	49
-	2 h	109 x 156 x 250 $\mu\text{m}^3$	<i>In-vivo</i>	1999	50

**Tableau 3-11 : Conditions expérimentales de l'imagerie du *fiber tracking* des travaux publiés sur le cerveau de rat.**

Les premiers travaux d'imagerie du *fiber tracking* ont été effectués sur l'Homme en 1999<sup>119</sup>. Parallèlement, 4 travaux (à notre connaissance) sur le cerveau de rat récapitulés dans le tableau 3-11 ont été publiés. Comme nous pouvons le constater sur les données du tableau 3-11, les conditions expérimentales de ces travaux sont très différentes, au niveau de la valeur du champ magnétique (de 1.5 à 17.6 T), au niveau de la condition du rat (*in-vivo* ou *in-vitro*) mais également au niveau du temps total d'acquisition des données du tenseur de diffusion qui varie de 2 h à 14 h. Ces durées d'acquisition sont nettement supérieures à celles que nous montrons dans ce travail puisque nos données sont acquises en 1 h avec un RSB qui excède largement 100.

Le tableau 3-12 expose les résultats trouvés dans la littérature sur les mesures de diffusion et d'anisotropie dans le cerveau de rat.

Méthode	DM ( $\times 10^{-4} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ )		FA		RA		Réf
	MB	MG	MB	MG	MB	MG	
3D MP-RAGE	10.9 $\pm$ 0.16	9.50 $\pm$ 0.25	0.50 $\pm$ 0.02	0.26 $\pm$ 0.02	0.15 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.01	118
STEAM	6.90 $\pm$ 0.30	6.90 $\pm$ 0.30			0.54 $\pm$ 0.05	0.16 $\pm$ 0.05	120
PGSE					0.50-0.80 $\pm$ 0.01	0.25 $\pm$ 0.01	121

**Tableau 3-12 : Résultat de la littérature en imagerie du tenseur de diffusion sur cerveau de rat : valeurs de diffusivité moyenne et d'indices d'anisotropie obtenues dans le corps calleux et dans le cortex.**

Le tableau 3-13 présente les moyennes obtenues sur 5 rats des paramètres dérivés du tenseur de diffusion (diffusivité moyenne, valeurs propres, indices d'anisotropie) mesuré à partir des deux schémas d'échantillonnage (DG6 et IC21) dans le cortex et le corps calleux.

	DM ( $\times 10^{-4}$ ) mm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup>	D <sub>min</sub> ( $\times 10^{-4}$ ) mm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup>	D <sub>méd</sub> ( $\times 10^{-4}$ ) mm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup>	D <sub>max</sub> ( $\times 10^{-4}$ ) mm <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup>	FA	RA
<b>Corps calleux DG6</b>	7.32 ± 0.37	3.63 ± 0.93	5.37 ± 0.85	13 ± 0.50	0.59 ± 0.03	0.39 ± 0.02
<b>Cortex DG6</b>	8.05 ± 0.30	6.24 ± 0.34	7.53 ± 0.08	10 ± 0.75	0.27 ± 0.03	0.16 ± 0.02
<b>Corps calleux IC21</b>	7.35 ± 0.97	4.24 ± 0.53	4.98 ± 1.25	13 ± 1.53	0.57 ± 0.04	0.37 ± 0.03
<b>Cortex IC 21</b>	8.19 ± 0.41	6.31 ± 0.20	8.01 ± 0.44	10 ± 0.70	0.24 ± 0.03	0.14 ± 0.02

**Tableau 3-13 : Paramètres dérivés du tenseur de diffusion acquis avec les deux schémas d'échantillonnage DG6 et IC21 moyennés sur 5 rats sains. Sont présentées les valeurs moyennes ± la déviation standard obtenues dans le cortex et le corps calleux de la diffusivité moyenne (DM), des valeurs propres (D<sub>min</sub>, D<sub>méd</sub>, D<sub>max</sub>), et des indices d'anisotropie (FA et RA).**

Le tableau 3-12 montre que les valeurs d'indices d'anisotropie trouvées dans la littérature sont très variables et souvent dépendantes de la méthode de mesure. Par exemple, selon la méthode d'acquisition, les valeurs de RA dans le corps calleux varient de 0.15 à 0.80. Au niveau de la diffusivité moyenne, nos valeurs sont en accord avec la littérature, dans le corps calleux comme le cortex. Au niveau des indices d'anisotropie, il est donc difficile de comparer les valeurs obtenues puisqu'il n'existe pas vraiment de valeurs standards.

Pour nos acquisitions le contraste (c'.-à-d. la différence entre les valeurs d'indices d'anisotropies) entre matière blanche et matière grise est satisfaisant. Des tests statistiques pour données non appariées ont été réalisés pour comparer les résultats des mesures obtenues avec le schéma d'échantillonnage DG6 à ceux obtenus avec le schéma d'échantillonnage IC21. Dans le tableau 3-13, pour l'ensemble des valeurs mesurées, aucune différence significative n'a été constatée. Ainsi, les paramètres dérivés du tenseur de diffusion sur cerveau de rat obtenus à partir des acquisitions avec les deux schémas d'échantillonnage, DG6 et IC21, ne présentent pas de différences.

La séquence TRSE du tenseur de diffusion a donc été calibrée avec minutie et les validations expérimentales sur fantôme sont en accord avec la littérature. Les résultats obtenus sur cerveau de rat sain, tant au niveau des valeurs de diffusivité que de l'imagerie du *fiber tracking* témoignent de la précision des mesures obtenues avec la séquence implémentée tout au long de cette thèse. Ce chapitre montre que nous possédons désormais une séquence d'imagerie rapide du tenseur de diffusion qui permet des mesures précises et reproductibles. Cette implémentation a été complétée par le développement de programmes de reconstruction des images dérivées du tenseur de diffusion. Enfin, nous avons su nous approprier les techniques et logiciels d'imagerie *fiber tracking*. La qualité de nos images a permis d'aboutir à l'imagerie du *fiber tracking* à partir d'acquisitions d'une

durée d'une heure, ce qui pourrait représenter un point fort de ce travail compte tenu des temps répertoriés dans la littérature.

Le propre de l'imagerie biomédicale est de mettre en place des techniques d'imagerie qui permettent de répondre à des questions biologiques et médicales. C'est ainsi que le développement méthodologique de cette thèse a été inscrit dans la thématique du traumatisme crânien récemment initié au laboratoire.

## Chapitre 4. Applications de la diffusion sur le petit animal

L'état de l'art des applications de l'imagerie du tenseur de diffusion a été traité dans le chapitre 2. Il existe de nombreuses applications possibles pour l'imagerie du tenseur de diffusion sur modèles animaux. Nous avons appliqué l'imagerie du tenseur de diffusion sur des modèles animaux développés au sein du laboratoire. La première application concerne l'imagerie du tenseur de diffusion post-radiothérapie microfaisceaux chez la souris saine. La seconde concerne le modèle de traumatisme crânien chez le rat, avec d'abord la caractérisation de l'œdème cérébral post-traumatique puis une étude sur les modifications d'anisotropie liées au traumatisme avec notre technique d'imagerie spirale du tenseur de diffusion. Enfin, nous avons évalué l'effet d'un agent neuroprotecteur dans le cadre de l'œdème cérébral post-traumatique.

### 1. Caractérisation de l'œdème cérébral post-radiothérapie microfaisceaux chez la souris saine

#### 1.1. Introduction et position du problème.

La radiothérapie microfaisceaux (MRT, <sup>122</sup>) est une nouvelle technique d'irradiation des tumeurs cérébrales qui utilise le rayonnement synchrotron X. Contrairement à la radiothérapie conventionnelle, cette technique utilise un fractionnement spatial des faisceaux d'irradiation (microfaisceaux) conduisant donc à un fractionnement spatial de la dose d'irradiation déposée. Ce fractionnement pourrait considérablement réduire les dommages sur le tissu sain <sup>123</sup>. L'hypothèse avancée est que les cellules endothéliales situées entre les zones irradiées (c'.-à-d. entre les microfaisceaux) seraient capables de restaurer la microvascularisation cérébrale et/ou réparer les lésions de la barrière hémato-encéphalique (BHE) dans les zones irradiées.

La radiothérapie conventionnelle des tumeurs cérébrales peut induire une nécrose et un œdème cérébral dans le tissu sain avoisinant la tumeur. Cet œdème peut être caractérisé par l'imagerie du tenseur de diffusion <sup>124</sup> (modifications de la diffusivité moyenne).

À notre connaissance, aucune étude de l'œdème cérébral radio induit par la MRT n'avait été réalisée. Dans ce travail, nous nous proposons d'évaluer la présence ou non, d'un œdème cérébral post-radiothérapie microfaisceaux en étudiant les effets précoces (1 jour – 1 mois)

de la MRT sur le cerveau de souris saine. Pour ce faire, nous avons utilisé l'imagerie du tenseur de diffusion combinée à la microgravimétrie spécifique, méthode de référence pour la mesure du contenu en eau cérébrale.

## 1.2. Matériel et méthode

### 1.2.1. Irradiation

L'irradiation a été réalisée à l'ESRF (*European Synchrotron Radiation Facility*, Grenoble, France) sur des cerveaux de souris saines. Les souris irradiées étaient des swiss NUDE âgées de 5 semaines et pesant entre 14 et 24 g. Avant d'être irradiées, elles ont été anesthésiées avec un mélange xylazine/kétamine (0,1%/1%, 10 µl par g).

L'irradiation s'est faite par rayons-X dans la direction antéropostérieure par 18 microfaisceaux de 25 µm de largeur et séparés de 211 µm centre à centre (Figure 4-2). Sur chaque souris, seul l'hémisphère cérébral gauche a été irradié avec deux doses différentes d'irradiation : 312 Gray et 1000 Gray (Gy).

### 1.2.2. Imagerie du tenseur de diffusion

À différents délais post-irradiation (1, 7, 14, 21 et 28 jours, n = 5 souris pour chaque délai et chaque dose), les souris ont été anesthésiées avec un mélange xylazine/kétamine (0,1%/1%, 10 µl par g) puis placées dans un cadre stéréotaxique. Leur température a été maintenue à  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  grâce à un serpentin d'eau chaude placé sous l'abdomen.

Cette première étude a été réalisée avant que la séquence d'imagerie rapide spirale ne soit opérationnelle. C'est pourquoi ici nous utilisons une séquence PGSE d'imagerie du tenseur de diffusion avec acquisition cartésienne 2DFT. Les gradients de diffusion ont été appliqués dans six directions différentes de l'espace selon un schéma tétraédrique (c'.-à-d. selon les directions spatiales définies par les vecteurs  $[(1,0,0); (0,1,0); (0,0,1); (1/\sqrt{2})(1,1,0); (1/\sqrt{2})(1,0,1); (1/\sqrt{2})(0,1,1)]$  dans le référentiel (O,X,Y,Z) de l'aimant). Le facteur de gradient  $b$  a été choisi égal à  $500 \text{ s.mm}^{-2}$ . Pour s'affranchir des problèmes de CF, nous avons au préalable réalisé des calibrations sur un fantôme d'eau. Nous avons optimisé le délai entre la fin de l'application du premier lobe de gradient de diffusion et l'impulsion de refocalisation (Figure 4-1, *délai 1*) ainsi que le délai entre la fin de l'application du second lobe de gradient de diffusion et le début de l'acquisition du signal RMN (Figure 4-1, *délai 2*).

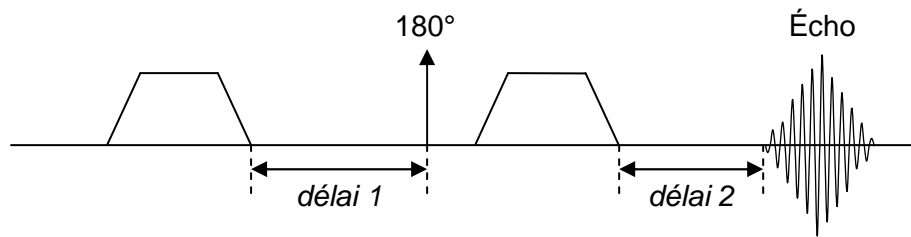


Figure 4-1 : Schéma de la calibration de la séquence PGSE.

Nous avons donc fixé la valeur de  $b$  égal à  $500 \text{ s.mm}^{-2}$  par rapport à ces calibrations. En effet, pour obtenir cette valeur de  $b$ , nous utilisons des valeurs de gradients de champ magnétique peu élevées, permettant de réduire les effets des CF

Les images du tenseur de diffusion ont été réalisées à 7-T avec bobine de surface conçue spécialement pour le cerveau de souris (diamètre 12 mm, conçue au laboratoire) en émission-réception, avec les paramètres suivants :

TE/TR (ms)	$b$ ( $\text{s.mm}^{-2}$ )	$\delta$ (ms)	$\Delta$ (ms)	nb x e (coupe-mm)	FOV (mm)	Matrice (acquise)	Matrice (interpolée)	Résolution ( $\mu\text{m}$ )	Na
40/2000	500	8	20	5 x 1.5	12	64 x 32	128 x 128	94	4

Tableau 4-1 : Paramètres de la séquence d'imagerie du tenseur de diffusion PGSE.

Les valeurs moyennes de diffusivité moyenne ( $\langle \text{DM} \rangle$ ) ont été calculées sur différentes régions d'intérêt (ROI) choisies dans l'hémisphère irradié et symétriquement dans l'hémisphère sain (Figure 4-2) en utilisant un programme écrit en IDL (*Interactive Data Language*). Des histogrammes de distribution des valeurs de DM par pixel pour chaque hémisphère ('sain' et 'irradié', figure 4-2) ont également été tracés <sup>125</sup>.

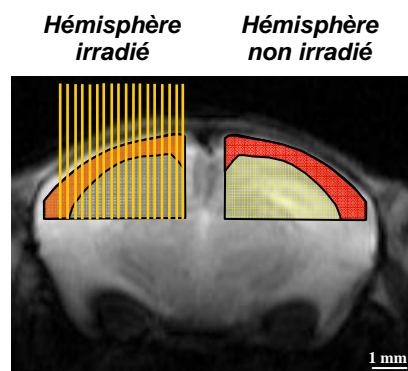


Figure 4-2 : Schéma d'irradiation microfaisceaux (traits jaunes) et positionnement des ROI sur le cerveau de souris. Cortex irradié (orange) et cortex sain (rouge), zone d'irradiation prise dans l'hémisphère irradié (gris) et son symétrique dans l'hémisphère sain (jaune).

### 1.2.3. Microgravimétrie spécifique

La microgravimétrie <sup>126</sup> est une technique de référence pour déterminer le contenu en eau basée sur la gravité spécifique des tissus. La technique consiste à placer les échantillons dans une colonne de gradient constituée d'un mélange de kérozène et de bromobenzène. La solution obtenue est de densité linéairement variable ; la hauteur d'équilibre au sein de cette colonne permet ainsi de déterminer la gravité spécifique des échantillons de tissus.

Dans cette étude, le contenu en eau cérébrale a été déterminé, pour les mêmes temps post-irradiation que les expériences IRM. Après sacrifice des animaux, des biopsies cérébrales de 2 à 4 mm<sup>3</sup> ont été prélevées dans le cortex sur chaque hémisphère ('sain' et 'irradié'), et déposées au sommet de la colonne de gravimétrie. La hauteur d'équilibre des biopsies a été notée à la deuxième minute après immersion comme décrit par Marmarou et coll. <sup>126</sup>. La correspondance entre la hauteur d'équilibre et la gravité spécifique a été calculée pour chaque colonne par un étalonnage préalable au moyen de quatre à six solutions de sulfate de potassium (K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) de densités variables et connues. Le contenu en eau cérébrale a été calculé à partir de la formule de Fatouros et coll. <sup>127</sup> :

$$\% \text{H}_2\text{O} = 462,6/S_pG_r - 362,6$$

Équation 4-1

où S<sub>p</sub>G<sub>r</sub> représente la gravité spécifique de l'échantillon de tissu cérébral.

### 1.2.4. Représentation des résultats et statistiques

Les résultats sont présentés par leur moyenne ± déviation standard. Les tests statistiques ont été réalisés avec le logiciel StatView. Un test de Wilcoxon a été appliqué (test non paramétrique pour données appariées - chaque souris étant son propre témoin) pour comparer les résultats de diffusivité moyenne intragroupe ('Hémisphère Sain' vs 'Hémisphère Irradié') et un test de Mann-Whitney unilatéral (test non paramétrique pour données non appariées) a été réalisé pour l'analyse statistique des résultats de microgravimétrie spécifique. Le seuil de significativité a été fixé à p = 0.05. (\* : différence significative (p < 0.05)).

### 1.3. Résultats

#### 1.3.1. Diffusion

5 souris (sur 60) décédées pendant l'expérimentation par overdose d'anesthésique ont été retirées de l'étude. Les résultats sont présentés sous forme de moyennes de la diffusivité moyenne ( $\langle DM \rangle$ ) des souris par dose et par temps, sur les figures 4-3-a et -b. De plus, des histogrammes de DM pour chaque hémisphère ('sain' et 'irradié') sont présentés en figure 4-4-a, -b, et -c.

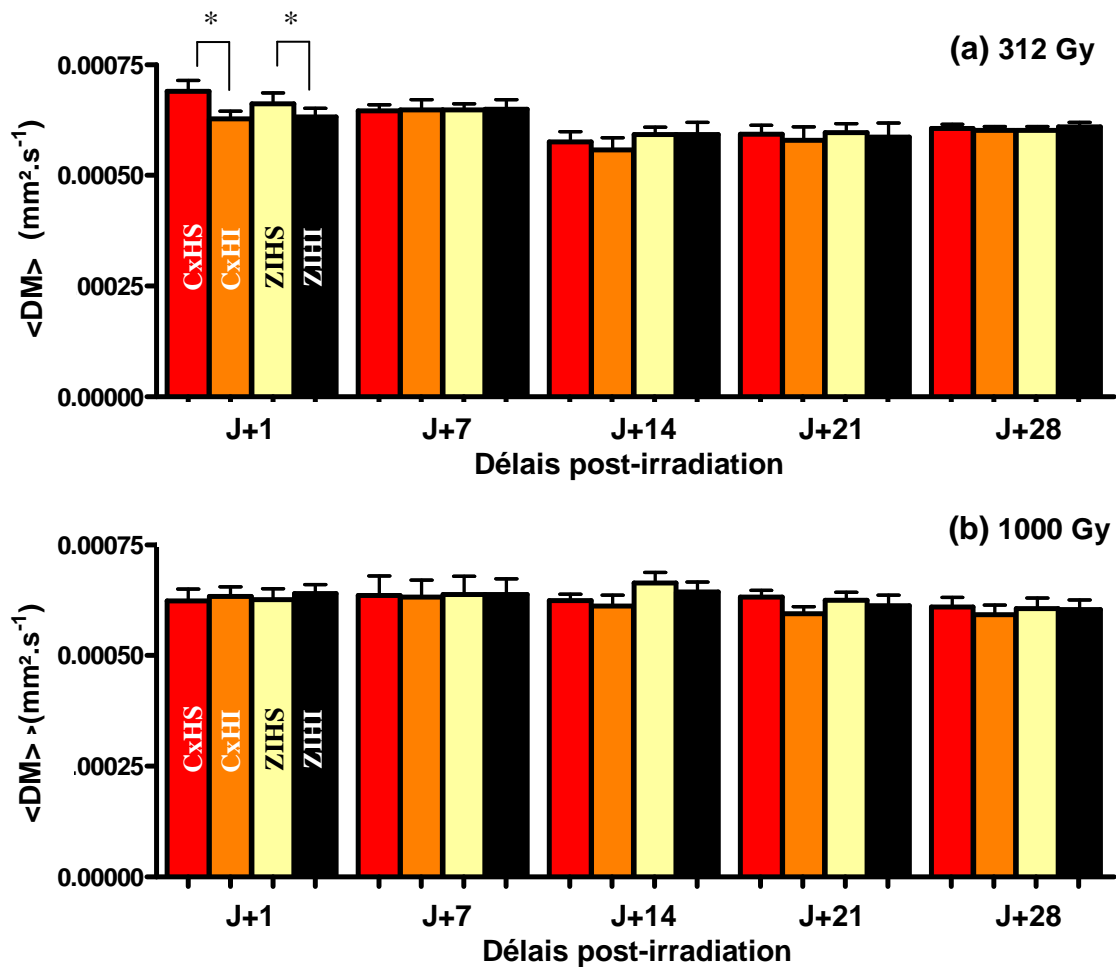


Figure 4-3 : Moyenne sur toutes les souris de la diffusivité moyennes  $\pm$  déviation standard dans les ROI choisies : cortex hémisphère 'sain' (CxHS-rouge), cortex hémisphère 'irradié' (CxHI-orange), zone irradiée hémisphère 'sain' (ZIHS-jaune) et zone irradiée hémisphère 'irradié' (ZHHI-noir) à 1, 7, 14, 21 et 28 jours post irradiation à (a) 312 Gy et (b) 1000 Gy.



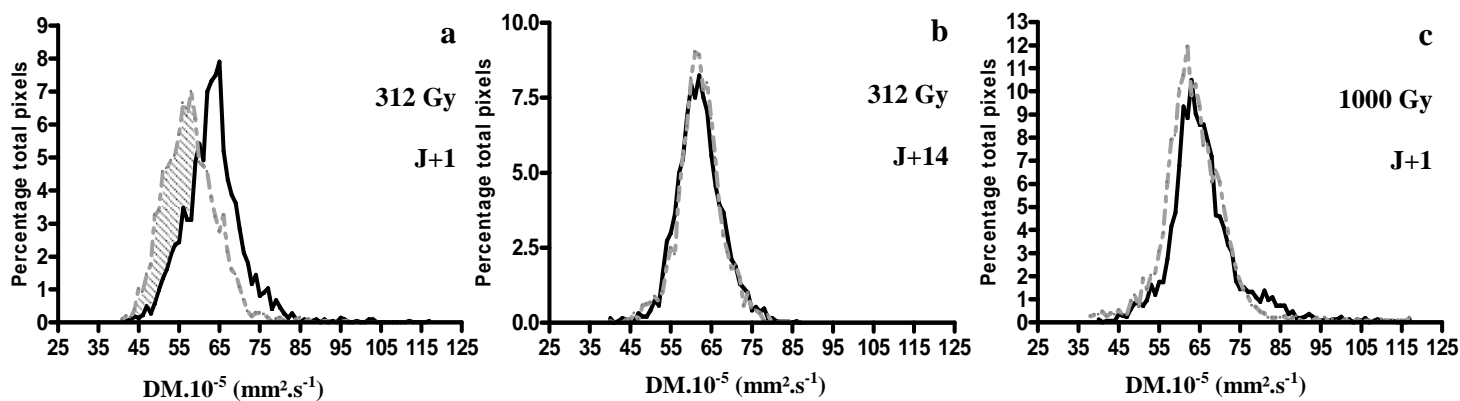


Figure 4-4 : Histogrammes des valeurs de DM dans l'hémisphère 'sain' (noir) et 'irradié' (gris), (a) J+1 et (b) J+14 post irradiation à 312 Gy. (c) J+1 post irradiation à 1000 Gy.

À J+1 post-irradiation à 312 Gy, une baisse significative de  $\langle DM \rangle$  ( $p < 0.05$ ) a été observée dans l'hémisphère 'irradié' dans le cortex (-9%,  $p < 0.05$ ) ainsi que dans la zone d'irradiation (-4.5%,  $p < 0.05$ ) par rapport aux régions controlatérales dans l'hémisphère 'sain' (Figure 4-3-a).

Les résultats présentés sous forme d'histogramme montrent un déplacement latéral de la courbe de l'hémisphère 'irradié' par rapport à la courbe de l'hémisphère 'sain', et ce systématiquement sur toutes les souris (5/5) (Figure 4-4-a). Le volume de la lésion a été estimé en multipliant le nombre de pixels de l'aire hachurée sur la figure 4-4-a par la résolution spatiale <sup>125</sup>. À J+1, le volume lésé a été estimé à  $29,7 \pm 11,1 \mu\text{l}$  en moyenne (calculé sur la tranche centrale pour chaque souris), ce qui représente  $25,4 \pm 10,6\%$  du volume total du cerveau sur la tranche.

Pour les autres délais (1 semaine à 1 mois), aucune différence significative des valeurs de  $\langle DM \rangle$  entre les hémisphères 'sain' et 'irradié' ( $p > 0.05$ ) n'a été détectée. Ce résultat est également visible sur les histogrammes qui ne montrent pas de différences entre hémisphères 'sain' et 'irradié' (Figure 4-4-b). Par exemple, 1 semaine post irradiation 312 Gy,  $\langle DM \rangle = 6.46 \pm 0.3 \times 10^{-4} \text{ mm}^2.\text{s}^{-1}$  dans le cortex 'irradié' et  $6.48 \pm 0.5 \times 10^{-4} \text{ mm}^2.\text{s}^{-1}$  dans le cortex 'sain'.

Après irradiation à 1000 Gy, aucune différence significative ( $p > 0.05$ ) n'a été observée sur les valeurs de  $\langle DM \rangle$  entre l'hémisphère 'irradié' et l'hémisphère 'sain' dans les différentes ROI examinées (Figure 4-3-b) et aucune différence entre les histogrammes des deux hémisphères (Figure 4-4-c) et ceci pour tous les délais post irradiation.

### 1.3.2. Contenu en eau cérébrale

La figure 4-5 présente les résultats du contenu en eau cérébrale des hémisphères 'irradiés' versus 'sain'.

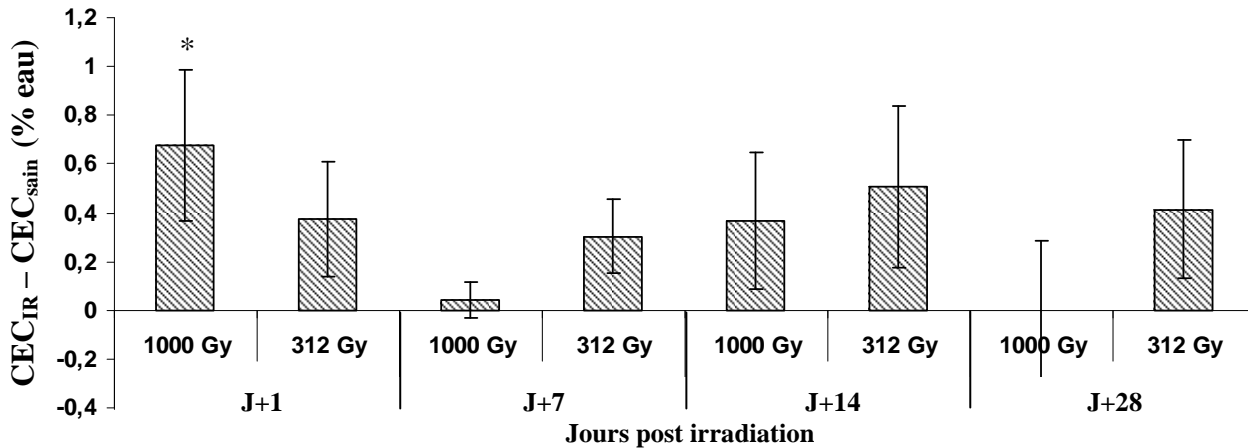


Figure 4-5 : Différences entre le contenu en eau cérébrale (CEC) moyen dans l'hémisphère 'irradié' et l'hémisphère 'sain' à 1, 7, 14 et 28 jours post irradiation à 312 et 1000 Gy.

Après irradiation à 312 Gy et pour tous les délais post irradiation, aucune différence significative n'est observée entre les valeurs obtenues dans les deux hémisphères. Les valeurs de contenu en eau cérébrale sont comprises entre  $76,4 \pm 0,3\%$  et  $78,4 \pm 0,9\%$  dans le cortex 'irradié' et entre  $76,1 \pm 0,5\%$  et  $77,9 \pm 0,95\%$  dans le cortex 'sain'.

1 jour après irradiation à 1000 Gy, une augmentation significative (de  $0,68 \pm 0,31\%$ ) ( $p < 0,05$ ) du contenu en eau cérébrale a été observée dans le cortex de l'hémisphère 'irradié' par rapport au cortex de l'hémisphère 'sain'. Aucune différence significative n'a été observée après ce délai.

### 1.4. Discussion et conclusion

Après irradiation à 312 Gy, la baisse de la  $\langle DM \rangle$  à J+1 traduit la présence d'un œdème cellulaire<sup>83</sup> radio induit dans l'hémisphère 'irradié' qui semble être résorbé à J+7. Cet œdème ne s'accompagne pas d'une augmentation significative du contenu en eau cérébrale malgré une tendance à la hausse des valeurs du contenu en eau cérébrale dans l'hémisphère 'irradié'. La différence entre les deux histogrammes permet de quantifier le volume de la lésion en moyenne à 25,4% du cerveau ce qui est en accord avec la surface irradiée qui correspond à environ 25% du cerveau. Préalablement, Serduc et coll.<sup>128</sup> ont montré en microscopie biphotonique qu'il n'y avait pas diffusion de Sulforhodamine B, (petite

molécule fluorescente, 0.58 kDa) à travers la BHE après irradiation à 312 Gy (c.-à-d. absence de rupture de la BHE). Considérant qu'un œdème vasogénique s'accompagne d'une rupture de la BHE<sup>62</sup>, notre étude semble corroborer ce résultat. Un œdème cérébral est généralement dû à une perturbation de l'osmorégulation cellulaire<sup>62</sup>. Les radiations ionisantes sont connues pour induire des modifications structurales et biochimiques dans les protéines et membranes cellulaires. Un dérèglement des pompes ioniques cellulaires induit par l'irradiation microfaisceaux entraînant un afflux d'ions et de soluté dans les cellules pourrait être à l'origine de la formation de l'œdème cytotoxique. Ce gonflement cellulaire est connu pour entraîner une baisse de <DM><sup>62,83</sup>.

Pour tous les délais post irradiation à 1000 Gy, aucune différence significative n'apparaît, ni sur les valeurs de <DM>, ni sur les histogrammes entre hémisphères 'irradié' et 'sain'. Pourtant à J+1, on distingue une augmentation significative du contenu en eau cérébrale dans le cortex de l'hémisphère 'irradié' par rapport à celui de l'hémisphère 'sain' traduisant la présence d'un œdème cérébral dans l'hémisphère 'irradié' (Figure 4-5). Serduc et coll.<sup>128</sup> ont observé en microscopie biphotonique, une diffusion de Sulforhodamine B à travers la BHE dans le cortex pariétal de la souris nude entre 12 heures et 14 jours après irradiation à 1000 Gy. Leur étude révèle donc la présence d'un œdème vasogénique, et l'augmentation du contenu en eau cérébrale corrobore la présence de l'œdème cérébral radio induit. Nous pensons que l'absence de différence significative entre les valeurs de <DM> peut traduire la présence d'un œdème mixte. En effet, l'œdème vasogénique, qui est avéré ici, est caractérisé par un afflux d'ions et de soluté du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire et se traduit donc par une augmentation de la <DM><sup>62,83</sup>. Or, les radiations ionisantes pouvant induire un dérèglement des pompes ioniques, cette absence de significativité, et la présence avérée d'un œdème vasogénique, semble indiquer dans notre cas la présence d'un œdème mixte (vasogénique et cellulaire). La hausse de DM due à l'œdème vasogénique serait contrebalancée par la baisse due à l'œdème cytotoxique.

En conclusion, cette étude révèle la présence d'un œdème cytotoxique mineur et rapidement résorbé après irradiation à 312 Gy. L'irradiation à 1000 Gy semble induire la présence d'un œdème mixte (vasogénique et cellulaire) qui se résorbe également. L'absence de formation d'un œdème cérébral important dans le tissu sain après irradiation par MRT, peut constituer un avantage important du traitement des tumeurs cérébrales par MRT.

## **2. Caractérisation de l'œdème cérébral post-traumatique sur un modèle de rat traumatisé.**

Dans cette thématique, trois hypothèses ont guidé et orienté le déroulement de ce travail :

1. La diffusivité moyenne est un critère de choix pour caractériser et détecter précocement l'œdème cérébral post-traumatique.
2. Les paramètres dérivés du tenseur de diffusion (indices d'anisotropie, imagerie *fiber tracking*) apportent des informations supplémentaires concernant les modifications post-traumatiques des microstructures cérébrales.
3. La sensibilité des mesures de diffusivité moyenne permet d'évaluer l'effet d'un neuroprotecteur sur l'évolution de l'œdème cérébral post-traumatique.

Avant de détailler chacune des étapes relatives à ces 3 hypothèses nous nous proposons d'expliquer les enjeux du traumatisme crânien et l'intérêt des développements de modèles animaux. Nous décrivons ensuite le modèle de traumatisme crânien chez le rat développé au sein de notre laboratoire par le Pr. Jean-François Payen et utilisé dans cette étude.

### **2.1. Introduction et position du problème**

Le traumatisme crânien est une des premières causes de mortalité chez l'adulte jeune (15-25 ans) ce qui en fait un problème majeur de santé publique. Chez les traumatisés crâniens, l'œdème cérébral joue un rôle central dans le pronostic et la thérapeutique. Si l'imagerie précoce de l'œdème cérébral post-traumatique commence à être documentée, la place de l'IRM est sûrement destinée à grandir dans cette indication, et notamment l'imagerie de diffusion.

L'IRM de diffusion permet de détecter les lésions secondaires accompagnant le traumatisme crânien grave, en particulier l'œdème cérébral. Une des causes primaires de l'apparition de l'œdème cérébral post-traumatique est la création de lésions axonales diffuses. Ce sont des lésions primaires post-traumatiques de cisaillement-étirement des axones qui siègent au niveau de la substance blanche et qui réalisent une véritable rupture de continuité. Elles sont dues à un mouvement de décélération-accélération brutale sans choc direct.

Leurs conséquences sont doubles : d'une part, elles participent à la formation de l'œdème cérébral, d'autre part, elles sont responsables de séquelles neurologiques propres (état végétatif, coma) en raison de la «déconnection» de certaines zones fonctionnelles

importantes. À divers degrés de sévérité, les lésions axonales diffuses sont quasiment toujours présentes chez les traumatisés crâniens graves. En pratique clinique, ce sont souvent ces lésions qui donnent un œdème cérébral précoce et massif avec un haut risque de mortalité <sup>77</sup>.

On peut classer le type d'œdème cérébral en deux catégories <sup>72</sup> : œdème intracellulaire (OCI) et œdème extracellulaire (OCE).

L'OCE est dû à l'augmentation de perméabilité de la barrière hématoencéphalique, qui provoque un passage d'eau et de solutés dans le secteur extracellulaire. L'OCE se traduit par une augmentation de la diffusivité moyenne <sup>73</sup>. En effet, il est admis que, l'augmentation du contenu en eau dans le secteur extracellulaire où la mobilité des molécules est plus grande induit une augmentation de la diffusivité moyenne <sup>78</sup>.

L'OCI est secondaire à l'accumulation intracellulaire d'eau et d'ions (sodium, calcium) et serait à l'origine d'une diminution de la diffusivité moyenne <sup>73</sup>. Si les raisons de cette diminution sont encore mal comprises plusieurs hypothèses ont été avancées. De nombreux facteurs entrent en jeu dans la restriction des molécules d'eau. Outre l'hypothèse la plus courante du gonflement cellulaire induisant une réduction de l'espace extracellulaire et donc une moins grande mobilité des molécules connu sous le nom de tortuosité de l'espace extracellulaire, de nombreux autres processus physiopathologiques peuvent rentrer en ligne de compte dans cette diminution de mobilité incluant l'augmentation de la viscosité intracellulaire <sup>79</sup>.

L'intérêt du modèle animal réside dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques notamment précoces <sup>75</sup> qui sont inaccessibles en clinique, et dans l'essai de nouvelles thérapeutiques neuroprotectrices <sup>129</sup>.

On distingue deux grands types de modèles animaux utilisés :

- Les modèles de lésion focale (fracture, contusion, hématome, œdème focal), générés par divers processus physiques tels que percussion de fluides (*fluid percussion*), de solides (*rigid indentation, controled cortical impact, weight drop*), brûlure thermique (*cryogenic injury*). Ce sont des modèles assez simple qui permettent une interprétation aisée puisque le sujet est son propre témoin par comparaison côté sain / côté lésé.

- Les modèles avec lésions encéphaliques diffuses par accélération-décélération angulaire qui induisent un œdème cérébral dans les deux hémisphères sans lésion focale. Ils intègrent la notion de lésions axonales diffuses et sont probablement plus proche de la réalité clinique.

Les premières études sur de l'intérêt de l'imagerie de diffusion pour la pathologie traumatique ont été réalisées sur des modèles animaux par l'équipe de Marmarou <sup>84</sup>.

Ito et coll. <sup>62</sup> ont étudié tout d'abord les variations de la diffusivité moyenne *in-vivo* dans des modèles d'œdèmes de type parfaitement connu : un modèle d'œdème purement vasogénique (obtenu par infusion de liquide céphalorachidien) et un modèle purement cellulaire à la phase précoce (obtenu par occlusion artérielle). Ils ont constaté une élévation de la diffusivité moyenne dans l'œdème vasogénique et une chute de la diffusivité moyenne dans l'œdème cellulaire.

Par la suite, Ito et coll. <sup>62</sup> ont étudié la diffusivité moyenne dans l'œdème cérébral diffus du modèle *impact-acceleration* <sup>84</sup> et ont constaté un abaissement dès la première heure, concluant à une origine cellulaire de l'œdème cérébral post-traumatique dans ce modèle.

Barzo et coll. ont étudié dans le même modèle traumatique les variations de la diffusivité moyenne dès les premières minutes du traumatisme et pendant une période prolongée (4 semaines). Ils ont remarqué une élévation de la diffusivité moyenne pendant la première heure, puis une chute en dessous des valeurs de mesurées chez le rat sain au delà de la 1<sup>ère</sup> heure qui persiste 4 semaines <sup>83</sup>. Dans une étude antérieure qui examinait, dans le même modèle, la perméabilité de la barrière hématoencéphalique (BHE) par RMN avec injection de gadolinium, Barzo et coll. notaient une ouverture fugace pendant les 30 premières minutes suivant le traumatisme <sup>82</sup>. De ces 2 observations, l'auteur conclut à un œdème initialement vasogénique par ouverture de la BHE (1<sup>ère</sup> heure) suivi par un œdème cellulaire.

Par la suite, d'autres équipes ont également décrit des abaissements précoces de la diffusivité moyenne (premières heures) dans des modèles divers chez le rat (lésions diffuses et focales) <sup>75,81</sup>.

Dans le cadre de lésions focales induites par percussion de fluide, Albensi et coll. <sup>130</sup> observent une baisse précoce (1 – 2 heures) de la diffusivité moyenne suivie d'une hausse dans les semaines qui suivent. Ces modifications plus tardives sont corrélées avec des données histologiques révélant des zones lésées entraînant des déficiences neurologiques.

Les modèles animaux classiques ne reproduisent souvent qu'un seul type de lésion primaire (lésion focale, ou lésions axonales diffuses, ou hémorragie méningée...) et ne sont qu'un reflet incomplet des modifications physiopathologiques complexes observées chez le sujet cérébro-lésé. De ce fait aucun modèle n'est parfait, et ceci peut expliquer certaines différences au niveau des résultats obtenus. Néanmoins, toutes les équipes travaillant sur

des modèles expérimentaux de traumatisme crânien soulignent, outre les informations sur la nature de l'œdème, la précocité des anomalies de diffusion par rapport à l'imagerie RMN conventionnelle et proposent l'imagerie de diffusion pour l'évaluation précoce du risque œdémateux.

À notre connaissance, il n'y a pas eu d'études sur les modifications d'anisotropie suite à un traumatisme crânien dans un modèle de lésions axonales diffuses chez le rat.

## 2.2. Traumatisme crânien

### 2.2.1. Modèle de traumatisme crânien

Le modèle que nous avons utilisé est un modèle de lésions encéphaliques diffuses chez le rat, décrit par l'équipe de Marmarou et appelé modèle *impact-acceleration*<sup>84</sup>. Ce modèle réalise des lésions axonales diffuses et un œdème cérébral diffus sans lésion focale (c'.-à-d. ni hémorragie, ni fracture). Sa validation a compris des études biophysiques et histologiques<sup>131</sup>. Le traumatisme est induit par la chute d'un poids sur la tête de l'animal (Figure 4-6). Le dispositif permettant de réaliser le traumatisme est constitué d'une masse métallique de 500 g dont la chute d'une hauteur de 1,50 m est guidée par un tube de plexiglas. Le rat repose sur un lit de mousse synthétique dont la densité a été étudiée pour permettre un mouvement de flexion-extension de la tête au moment de l'impact, sans que ce mouvement soit extrême au point de provoquer des lésions cervicales. Une pastille placée sur le crâne du rat joue le rôle de casque et permet avec la structure du lit de mousse de diffuser l'énergie cinétique à l'ensemble du cerveau créant des lésions diffuses sans lésions focales<sup>84</sup>.

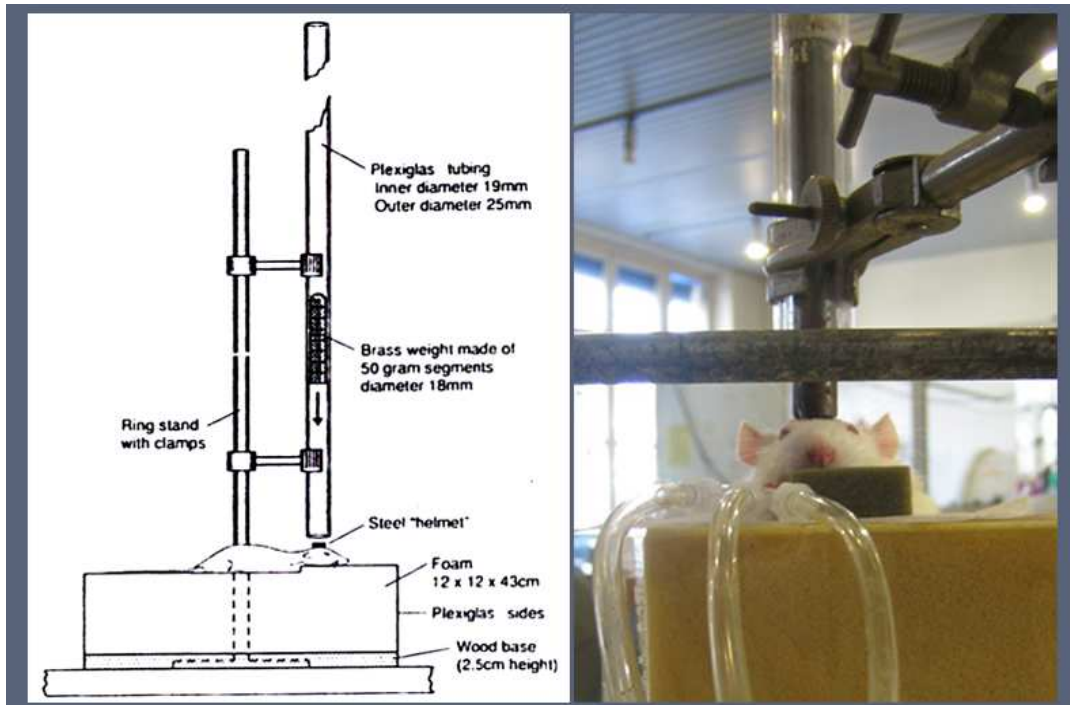


Figure 4-6 : Dispositif de réalisation du traumatisme crânien selon le modèle *impact-aceleration* de Marmarou<sup>84</sup>.

### 2.2.2. Préparation des animaux

Avant la réalisation du traumatisme, le rat est préparé selon le protocole ci-dessous qui nécessite 1 h à une 1 h 30.

Le rat (Wistar mâle, 350-450g) est endormi par anesthésie inhalée à l'isoflurane (5% dans 60% air - 40% oxygène) dans une cage d'induction, puis l'anesthésie est entretenue au masque, en ventilation spontanée, avec le même gaz halogéné tout le temps de la procédure d'équipement chirurgical (1.5-2% dans 60% air - 40% oxygène). Le contrôle thermique est réalisé grâce à une sonde rectale et une couverture chauffante électrique. Après exposition du crâne (vertex), une pastille métallique est collée (colle cyanoacrylate) entre les sutures coronale et lambdoïde (Figure 4-7).



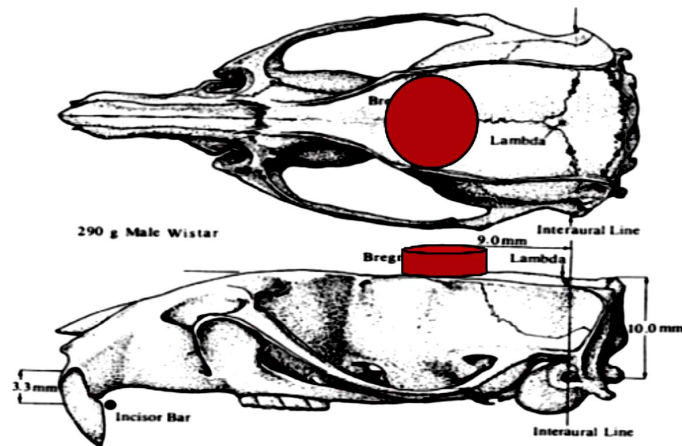


Figure 4-7 : Schéma du positionnement de la pastille métallique au sommet du crâne du rat <sup>84</sup>.

Le rat est ensuite équipé de cathéters artériel et veineux fémoraux, pour permettre la surveillance en continu de la pression artérielle, la réalisation de gazométries artérielles et l'entretien de l'anesthésie par relais intraveineux. Enfin, le rat est trachéotomisé et la ventilation est prise en charge par un respirateur pour petits animaux par un mélange 60% air - 40% oxygène (®SAR-830, BIOSEB). L'anesthésie par inhalation est alors relayée par une anesthésie intraveineuse (alphachloralose, bolus 80 mg/ kg puis 26,7 mg/ kg/ h en continu) associée à une curarisation (pancuronium, bolus 0,5 mg/kg puis 0,2 mg/kg/h en continu).

Cette mise en condition a pour objectif de permettre la surveillance et le contrôle des paramètres systémiques (tension, ventilation, température) pouvant influencer sur la formation de l'œdème. L'anesthésie intraveineuse à l'alphachloralose est préférée en raison de son respect de la vasomotricité cérébrale (risque de majoration, de l'œdème par vasodilatation cérébrale due aux gaz halogénés, et du volume sanguin cérébral). Le rat est curarisé pour faciliter la ventilation mécanique ce qui permet également de prévenir tout artefact de mouvement.

### 2.3. Matériel et méthode

Le protocole expérimental pour chaque rat comporte trois étapes : la première étape concerne la préparation de l'animal avec ou sans induction du traumatisme crânien, la seconde étape concerne les expériences d'imagerie du tenseur de diffusion et la dernière étape concerne les mesures de microgravimétrie spécifique.

### 2.3.1. Protocole expérimental

#### **Première étape :**

Deux groupes de rats sont étudiés : un groupe dit groupe 'Trauma' qui a subi le protocole expérimental précédent avec induction du traumatisme crânien, et un groupe dit groupe 'Sham' de rats témoins subissant exactement la même préparation sans induction du traumatisme crânien. Chaque groupe est constitué de  $n = 5$  rats.

#### **Deuxième étape :**

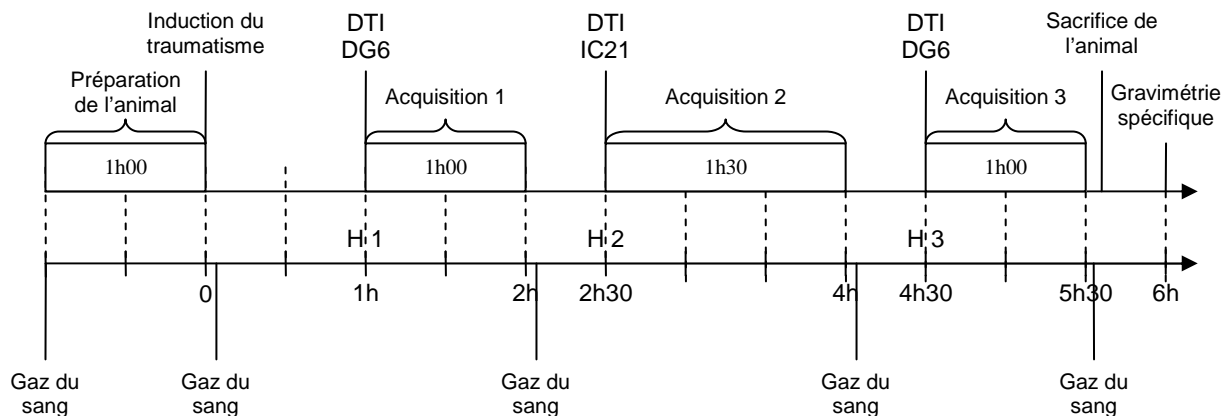
Les acquisitions d'imagerie du tenseur de diffusion duraient 6 heures après le traumatisme. La première heure était consacrée à la fin de la préparation du rat (retrait de la pastille métallique, suture du crâne), à la mise en place du rat dans l'aimant et aux opérations « d'accord / adaptation », images de repérage et *shim*.

Ces acquisitions ont été réalisées avec la séquence TRSE avec acquisition spirale de l'espace- $k$  développée dans cette thèse. Nous avons alterné des acquisitions selon le schéma d'échantillonnage DG6 et selon le schéma d'échantillonnage IC21. L'ensemble des paramètres des séquences, en fonction du schéma d'échantillonnage utilisé, est explicité dans le tableau 3.11 du paragraphe 4.4.2. du chapitre 3. Trois acquisitions du tenseur de diffusion étaient réalisées à trois temps (H1, H2 et H3) post-traumatique, le temps  $H = 0$  correspondant à l'induction du traumatisme, tel que, les images en DG6 ont été réalisées à 1h (H1) et 4h30 (H3) post-traumatique, et l'acquisition en IC21 s'est déroulée à 2h30 (H2) post-traumatique. Les coupes (transversales) ont été judicieusement choisies entre le milieu du cerveau (sous la pastille) et l'avant du corps calleux (partie jugée la plus dense en termes de matière blanche). Durant toute l'expérimentation, les paramètres physiologiques du rat étaient contrôlés ( $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ ,  $T^\circ$ , pH, taux d'hémoglobine).

#### **Troisième étape :**

6 heures après le traumatisme, le rat était sacrifié par une injection intraveineuse de chlorure de potassium et le cerveau était immédiatement prélevé. Le cerveau était alors déposé dans une matrice à cerveau de rat préalablement refroidie dans la glace. Après quelques minutes de durcissement du cerveau (froid), 2 coupes transversales de 1 mm d'épaisseur étaient réalisées centrées comme la coupe centrale de RMN. Les biopsies de cerveau de 1 mm de diamètre prélevées grâce à un trocard dans le cortex et le caudatum, étaient immédiatement immergées dans la colonne. Le protocole de microgravimétrie spécifique est le même que celui explicitée dans la partie 1 de ce chapitre pour l'étude menée sur les souris irradiées par MRT.

Le chronogramme du protocole expérimental est résumé sur la figure 4-8.



**Figure 4-8 : Chronogramme du protocole expérimental de l'étude sur le modèle de traumatisme crânien chez le rat**

Le traitement des images a été réalisé avec le programme Matlab décrit au paragraphe 4.4.3. du chapitre 3. Les images du tracé des vecteurs propres principaux et du *fiber tracking* ont été reconstruites grâce au logiciel *MedINRIA DTI Track* comme explicité au paragraphe 4.4.4. du chapitre 3.

### 2.3.2. Analyse statistique

Deux types d'analyses statistiques ont été réalisés. Un test de Mann-Whitney a été appliqué (non paramétrique, données non appariées) pour comparer les résultats intergroupes ('Sham' vs 'Trauma') des données RMN et microgravimétriques. Le même test a été utilisé pour comparer les résultats obtenus sur chaque groupe avec les deux schémas d'échantillonnage différents ('Sham' en DG6 vs 'Sham' en IC21 et 'Trauma' en DG6 vs 'Trauma' en IC21). Un test ANOVA mesures répétées (Analyse de variance pour mesures répétées à deux voies ('groupe' x valeurs répétées)) a été effectué pour étudier statistiquement les variations temporelles (H1 à H3) de chaque groupe ('Sham' et 'Trauma'). Ces tests ont été réalisés grâce au logiciel StatView (®StatView SE Program, SAS Institute Inc., Cary, NC). Le seuil de significativité a été fixé à  $p = 0.05$ . Les résultats présentés correspondent à la moyenne  $\pm$  déviation standard des 5 rats de chaque groupe (\* : différences significatives, NS : différences non significatives).

## 2.4. Résultats

Pour les deux groupes de rat, la largeur de  $\frac{1}{2}$  raie obtenue en *shim* sur une tranche de 7.5 mm, était de l'ordre de 27 à 32 Hz, sans différence significative entre les deux groupes.

Les RSB calculés sur l'image de référence ont été trouvés, en moyenne, pour l'acquisition en DG6 égaux à  $143 \pm 21$  et  $139 \pm 18$  pour les rats des groupes 'Sham' et 'Trauma' respectivement, et, pour l'acquisition en IC21 égaux à  $102 \pm 14$  et  $98 \pm 12$  pour les rats des groupes 'Sham' et 'Trauma' respectivement.

#### 2.4.1. Résultats des paramètres physiologiques

Le tableau 4-2 résume les paramètres physiologiques mesurés avant, pendant, et après l'imagerie (comme explicité dans la figure 4-8) moyennés sur le temps et sur le nombre de rats pour chaque groupe.

Groupe	Poids (Kg)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	pH	T° (°C)	Hémo (g/l)
'Sham'	394±33	186.40±30.63	34.07±4.00	7.38±0.02	37.0±0.4	12.47±1.27
'Trauma'	416±51	180.54±19.45	32.51±4.12	7.40±0.05	36.9±0.3	12.65±0.32
Sign.	NS	NS	NS	NS	NS	NS

**Tableau 4-2 : Moyennes ± déviation standard des paramètres physiologiques (Poids, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, T°, Hémoglobine) des rats 'Sham' et des rats 'Trauma' sur la durée de l'expérimentation (6H).**

À partir de ces données, aucune différence significative entre les paramètres physiologiques des rats du groupe 'Sham' par rapport à ceux du groupe 'Trauma' n'est observée. On peut confirmer que ces paramètres étaient stables pour chaque rat au cours du temps, et qu'aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. De ce fait les données complètes étant assez volumineuses, nous ne présentons ici qu'un condensé des résultats.

#### 2.4.2. Résultats en microgravimétrie spécifique

Zones	'Sham'	'Trauma'	Variation
Cortex	78.5 ± 0.4%	79.4 ± 1.1% *	+ 1.1%
Caudatum	77.9 ± 0.6%	78.6 ± 0.9% *	+ 0.9%

**Tableau 4-3 : Moyennes ± déviation standard des contenus en eau cérébrale des rats 'Sham' et des rats 'Trauma'.**

Tout d'abord, les résultats de nos mesures obtenues dans le groupe de rats 'Sham' sont cohérents avec ceux de la littérature (cortex = 78,2% à 78,6% d'eau, caudatum = 76,8% à 77,5% d'eau<sup>83</sup>), ce qui valide la méthode de mesure. Dans le groupe de rats 'Trauma', on observe une augmentation significative du contenu en eau cérébrale mesuré, dans le cortex (+ 1.1%, p = 0.017) et dans le caudatum (+ 0.9%, p = 0.030), par rapport au groupe de rats 'Sham'.

## 2.4.3. Résultats en imagerie du tenseur de diffusion

### 2.4.3.a. Diffusivité

La figure 4-9 présente les résultats des diffusivités mesurées dans (a) le cortex et dans (b) le corps calleux des deux groupes 'Sham' et 'Trauma'.

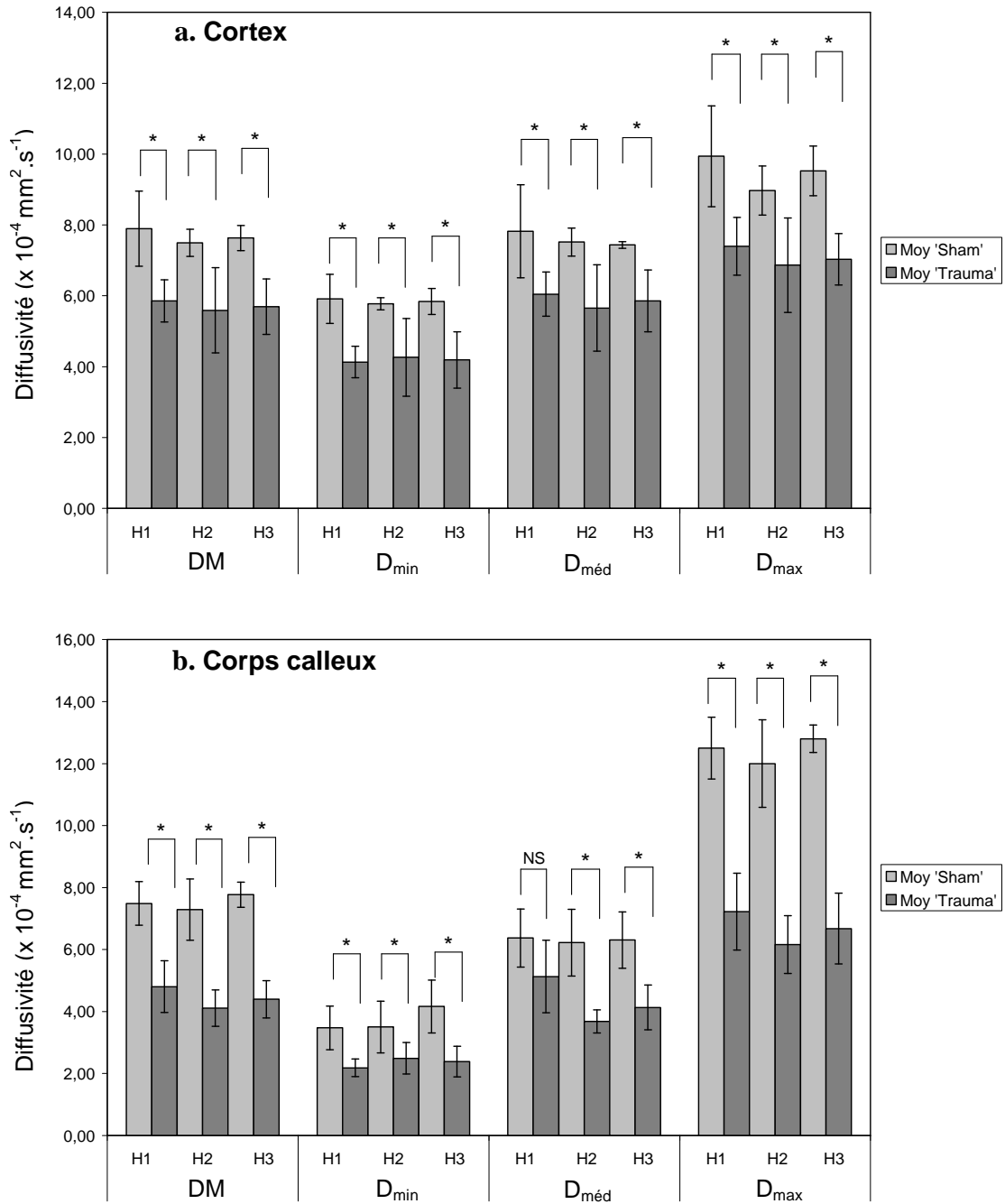


Figure 4-9 : Valeurs moyennes  $\pm$  déviation standard des diffusivités dans (a) le cortex et dans (b) le corps calleux des deux groupes 'Sham' et 'Trauma'.

Une baisse significative ( $p < 0.05$ ) de la diffusivité moyenne mais également des diffusivités minimale, médiane et maximale a été détectée dans le cortex et le corps calleux des rats du groupe 'Trauma' par rapport au groupe 'Sham' dès la première heure suivant le traumatisme. Cette baisse a également été observée pour les deux autres temps d'acquisition (H2 et H3). Aucune différence significative entre les résultats obtenus à partir des deux schémas d'échantillonnage (DG6 et IC21) n'a été observée. Enfin, aucune évolution temporelle n'a été remarquée sur les valeurs de diffusivité dans le cortex et le corps calleux des deux groupes de rats 'Sham' et 'Trauma'.

En moyenne sur les trois temps de mesure, une baisse de la diffusivité moyenne de 25.5% a été détectée dans le cortex du groupe 'Trauma' par rapport au groupe 'Sham' et une baisse de 41% dans le corps calleux. Si on analyse la baisse moyenne des différentes valeurs de diffusivité pour chaque région d'intérêt, on constate que cette baisse est assez identique pour l'ensemble des valeurs de diffusivité dans le cortex, alors qu'elle est plus dispersée dans le corps calleux. En effet, la baisse de  $D_{\min}$ ,  $D_{\text{méd}}$  et  $D_{\max}$  est de 28%, 23% et 25% respectivement dans le cortex contre 36%, 32% et 46% respectivement dans le corps calleux.

#### 2.4.3.b. Anisotropie et ellipsoïdes

La figure 4-10 présente les valeurs de la fraction d'anisotropie obtenues dans le cortex et le corps calleux des rats 'Sham' et 'Trauma'.

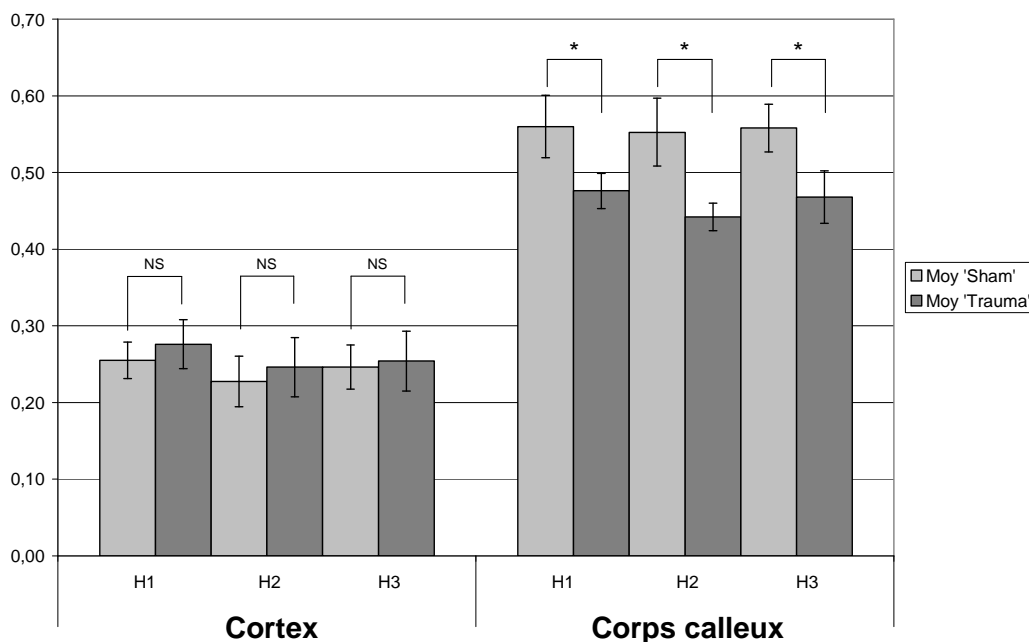


Figure 4-10 : Valeurs moyennes  $\pm$  déviation standard de la fraction d'anisotropie (FA) dans le cortex et le corps calleux des deux groupes 'Sham' et 'Trauma'.

Dans le cortex, les tests statistiques n'ont pas révélé de différence significative entre les valeurs de fraction d'anisotropie obtenues chez les deux groupes de rats, pour aucun des temps de mesure (H1 à H3).

Dans le corps calleux on observe une baisse significative de la fraction d'anisotropie ( $p < 0.05$ ) pour tous les temps de mesure de l'ordre de 17%.

De même que précédemment, les deux schémas d'échantillonnage (DG6 et IC21), conduisent à des résultats similaires puisqu'aucune différence significative n'a été observée et aucune évolution temporelle n'a été détectée.

La figure 4-11 présente les ellipsoïdes de diffusion dont le volume est définie par les valeurs propres ( $D_{\min}$ ,  $D_{\text{méd}}$  et  $D_{\max}$ ). Ces ellipsoïdes schématisent les résultats obtenus en moyenne dans les deux ROI, cortex et corps calleux, pour chaque groupe de rats ('Sham' et 'Trauma').

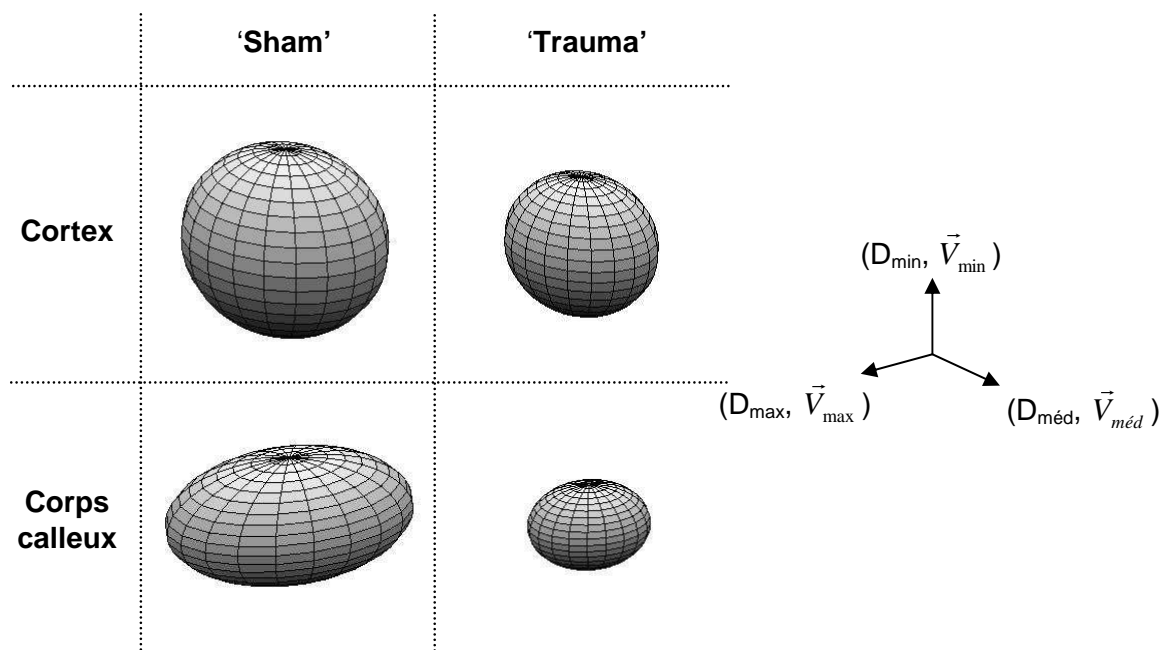


Figure 4-11 : Ellipsoïdes de diffusion des deux groupes de rats 'Sham' et 'Trauma', dans le cortex et le corps calleux.

Cette représentation sous forme d'ellipsoïdes montre, dans le cortex, une diminution globale de la diffusivité sans changement de forme entre 'Sham' et 'Trauma'.

En revanche, dans le corps calleux, l'ellipsoïde montre une diminution globale de son volume et une forme plus arrondie sur dans le groupe de rat 'Trauma' que dans le groupe de rats

'Sham'. La diminution de volume traduit la baisse de diffusivité, alors que modification de la forme traduit la baisse de la fraction d'anisotropie.

### 2.4.3.c. Cartes couleur et tracé des vecteurs propres principaux

La figure 4-12 représente les cartes couleurs obtenues sur le corps calleux, sur un exemple de rat 'Sham' et sur un exemple de rat 'Trauma', pour lesquels les acquisitions ont été réalisées avec le schéma d'échantillonnage DG6. La figure montre également, le tracé des vecteurs propres principaux sur un zoom centré autour du corps calleux de ces mêmes rats.

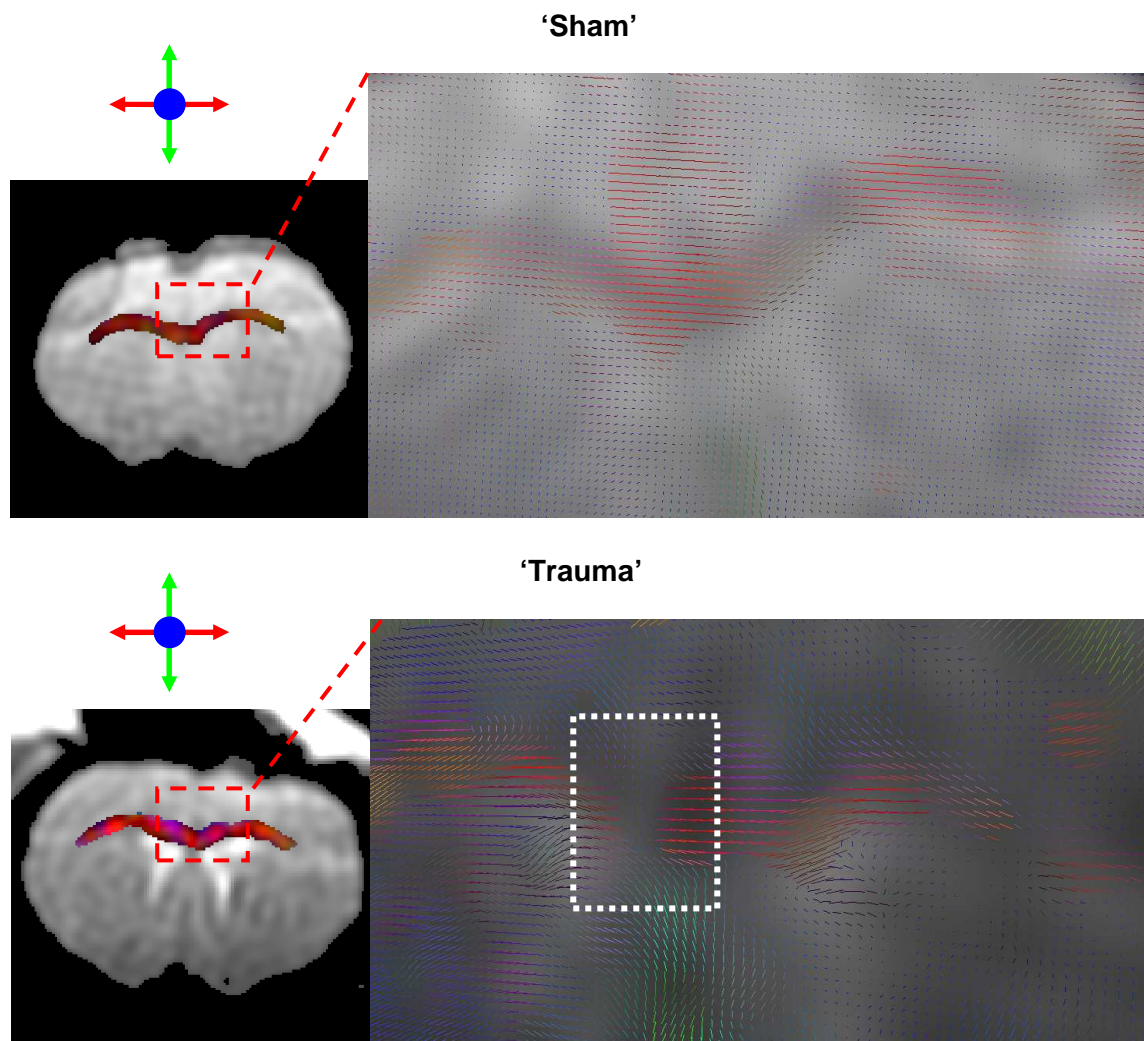


Figure 4-12 : Cartes couleur du corps calleux sur cerveaux de rat 'Sham' et 'Trauma'. Images du tracé des vecteurs propres principaux sur un zoom centré autour du corps calleux des mêmes rats. Le rectangle en pointillés blanc pointerait une zone de lésions. Le zoom est réalisé sur une carte couleur.

Dans le corps calleux, il est difficile, à partir des cartes couleur, de faire une analyse fine entre le rat sham et le rat trauma. Ces cartes couleur ne présentent pas beaucoup de différences entre les deux groupes si ce n'est une légère variation de teinte de rouge. En



revanche, les images du tracé des vecteurs propres principaux montrent des différences. Dans le corps calleux, les vecteurs propres sont orientés de manière axiale au centre pour les deux rats. Néanmoins on distingue sur l'image du rat 'Trauma' une réelle discontinuité dans cette direction (cadre en pointillés blancs) qui pourrait traduire une césure de fibres au niveau du corps calleux. Dans cette partie du corps calleux, la couleur rouge est plus vive chez le 'Sham' que chez le 'Trauma' qui, sur les cartes couleurs traduirait une baisse d'anisotropie.

#### 2.4.3.d. Images du fiber tracking

On présente dans la figure 4-13 les images du *fiber tracking* obtenues sur deux exemples de rats 'Sham' et 'Trauma'. Cette imagerie a été réalisée au niveau du corps calleux, et reconstruite à partir d'acquisitions réalisées avec le schéma d'échantillonnage DG6.

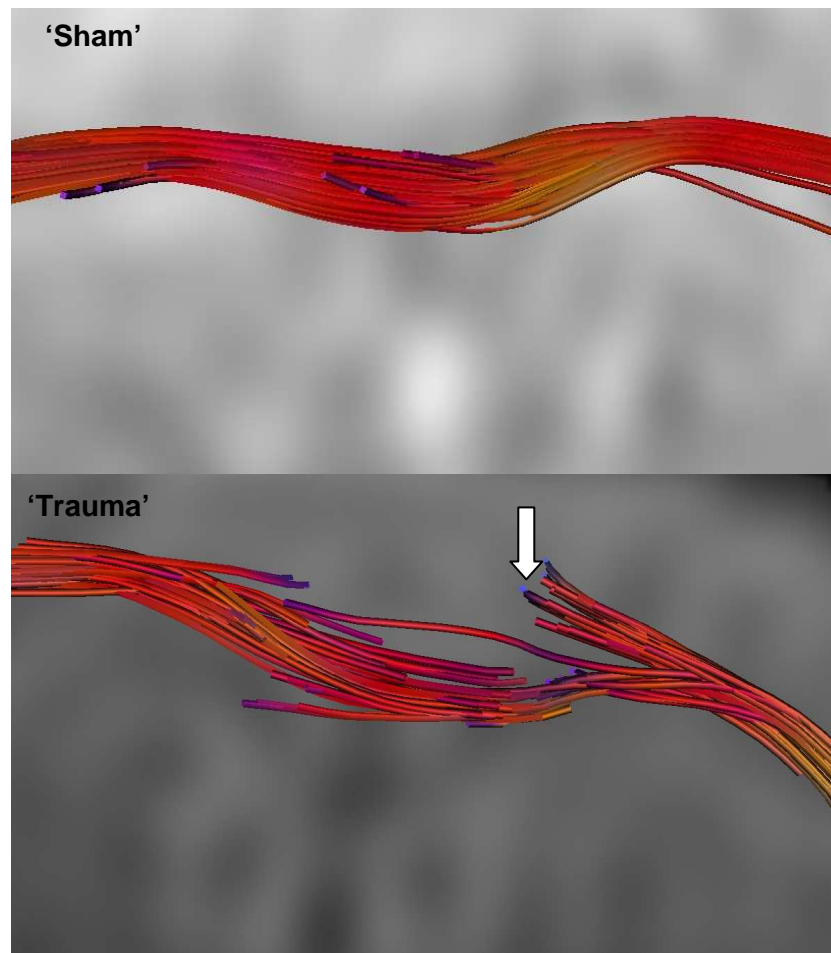


Figure 4-13 : Images de *fiber tracking* d'un cerveau de rat au niveau du corps calleux d'un rat 'Sham' et d'un rat 'Trauma'. La flèche blanche pointerait une zone de lésions.

## 2.5. Discussion et conclusion

Cette étude montre l'intérêt de l'imagerie du tenseur de diffusion pour la caractérisation et la détection de manière précoce de l'œdème cérébral post-traumatique chez le rat, ainsi que la possibilité grâce à l'imagerie *fiber tracking* de détecter des lésions axonales au niveau du corps calleux.

Rappelons que la séquence d'imagerie utilisée dans cette étude a été calibrée et validée sur cerveau de rat sain (Chapitre 3). Les valeurs de RSB obtenues chez les rats des groupes 'Sham' et 'Trauma' sont du même ordre de grandeur que celles obtenues chez le rat sain (> 100, fonction du schéma d'échantillonnage).

Par rapport aux modèles animaux de lésions focales, l'intérêt du modèle *impact-acceleration* est qu'il est plus proche de la réalité clinique.

La baisse de diffusivité moyenne observée dans le groupe 'Trauma' par rapport au groupe 'Sham' est du même ordre de grandeur que ce qui a été observé par l'équipe de Barzo<sup>82</sup>. Cette baisse de diffusivité moyenne est corrélée à une augmentation du contenu en eau cérébrale dans le cerveau du rat traumatisé mesurée par microgravimétrie spécifique.

La combinaison de ces deux paramètres confirme la formation d'un œdème cérébral de type cellulaire après le traumatisme<sup>83</sup>. Suite au traumatisme, un dérèglement des pompes ioniques transmembranaires conduit à une accumulation d'ions et de solutés dans les cellules, et donc à un gonflement cellulaire qui se traduit par une baisse de la diffusivité moyenne<sup>62</sup>. Dans notre étude ceci est observé dans le cortex et le corps calleux des rats traumatisés.

Notre étude, par rapport à celles réalisées sur le même modèle de traumatisme crânien, apporte une information supplémentaire sur l'anisotropie du milieu en mesurant le paramètre fraction d'anisotropie. Une variation significative de ce paramètre n'a été observée qu'au niveau du corps calleux où une baisse moyenne de l'ordre de 17% a été mesurée chez le rat traumatisé par rapport au rat témoin. Cette variation suggère une modification de la microstructure du corps calleux qui pourrait être un gonflement au niveau des axones ou des lésions des fibres de la matière blanche.

Ces variations de diffusivité et d'anisotropie sont clairement illustrées par les ellipsoïdes de diffusion (Figure 4-11).

Chez l'Homme, on trouve divers études sur l'imagerie du tenseur de diffusion appliquée au traumatisme crânien<sup>80,103,104,132</sup>.

Dans les cas de traumatismes bénins, Arfanakis et coll.<sup>80</sup> et Inglesse et coll.<sup>103</sup> ont montré des baisses de FA dans la matière blanche 24h après le traumatisme. Néanmoins, leurs résultats concernant les variations de diffusivité moyenne sont différents. Dans l'étude d'Arfanakis, ces modifications d'anisotropie ne sont pas corrélées à des modifications de diffusivité moyenne. En revanche, Inglesse montre une faible augmentation de la diffusivité moyenne associée à la baisse de FA.

Pour Arfanakis, la baisse de FA pourrait être reliée à un gonflement axonal ou un désalignement des membranes axonales, modifiant ainsi l'anisotropie de diffusion. Inglesse avance l'hypothèse de modifications des structures axonales entraînant une augmentation de la diffusivité perpendiculairement aux fibres, ce qui ferait varier à la fois la diffusivité moyenne et l'anisotropie.

Dans ces deux cas de traumatisme bénin, les variations des paramètres déduits du tenseur de diffusion permettent de déceler des modifications très subtiles dans la matière blanche, qui n'apparaissent pas avec les techniques conventionnelles, confirmant l'intérêt de l'imagerie du tenseur de diffusion dans la pathologie traumatique même bénigne.

Suite à des traumatismes plus sévères, Huisman et coll.<sup>132</sup> montre des baisses d'anisotropie et de diffusivité moyenne dans la matière blanche. Dans cette étude le délai entre le traumatisme et la réalisation des images du tenseur de diffusion n'excède pas 7 jours. Pour l'auteur, les variations de ces deux paramètres sont liées à une perte de l'intégrité des structures de la matière blanche. L'ampleur de ces variations est corrélée au score de Glasgow des patients traumatisés. L'auteur conclue ainsi que l'imagerie du tenseur de diffusion peut être révélateur de la sévérité du traumatisme et des lésions associées.

Notons que l'échelle de Glasgow est une échelle d'évaluation neurologique qui va de 3 (coma profond) à 15 (patient totalement conscient). Le score de Glasgow permet, dans un contexte d'urgence, de définir la meilleure stratégie thérapeutique pour le patient.

Le traumatisme induit dans notre modèle animal est un traumatisme sévère. Les modifications observées sont en accord avec celles de Huisman et coll.<sup>132</sup>.

Dans notre étude, un autre résultat marquant jamais documenté sur le cerveau de rat à notre connaissance, a été apporté par l'imagerie *fiber tracking*. Sur les images de *fiber tracking*, on distingue très clairement et de façon systématique que la reconstruction des fibres au niveau du corps calleux du cerveau de rat 'Sham' ne montre aucune discontinuité, alors que cette même reconstruction montre une discontinuité très nette dans le corps calleux du rat 'Trauma' (Figure 4-13, flèche blanche). On distingue le même type de césure au niveau du corps calleux du rat traumatisé sur les images des tracés de vecteurs propres principaux (Figure 4-12, rectangle en pointillés blancs). Cette discontinuité peut s'expliquer par l'apparition, suite au choc mécanique, de ruptures au niveau des fibres de la matière blanche.

En effet, à cause de la différence de densité des tissus qui les composent, la matière blanche et la matière grise ne réagissent pas de la même façon au choc. Ceci se traduit par un étirement et un cisaillement à la jonction matière blanche / matière grise, créant ainsi des lésions axonales diffuses <sup>133</sup>.

Un des critères d'arrêt de la reconstruction des fibres en imagerie du *fiber tracking* est la modification marquée entre deux voxels voisins de l'indice d'anisotropie. Ici, les différences d'anisotropie entre certains voxels sont assez élevées pour faire apparaître une rupture de fibres.

Bien évidemment, ces résultats devront être confrontés aux images obtenues en microscopie optique par marquage de la myéline. Malgré l'absence de validations histologiques, plusieurs éléments nous confortent dans notre analyse des résultats.

D'abord, ces observations ont été systématiques dans le cerveau de rat traumatisé.

Ensuite, les fibres rompues se situent sur la partie supérieure du corps calleux, à la jonction corps calleux / cortex cérébral, ce qui est en accord avec la théorie des lésions provoquées par un mouvement d'accélération / décélération, qui apparaissent à la jonction matière blanche / matière grise.

De plus, les images montrent des ruptures de faisceaux de fibres et non pas d'une fibre isolée, qui pourrait alors venir d'un problème à l'acquisition.

Enfin, la cohérence du reste des fibres reconstruites sur les images est un autre argument en notre faveur : il n'y a aucune raison que les fibres s'arrêtent à ce niveau là et pas ailleurs.

Récemment, Ducreux et coll. <sup>104</sup> ont rapporté une étude sur deux cas de traumatisme crânien étudiés en imagerie du tenseur de diffusion et en imagerie *fiber tracking*. Le premier patient présentait un score de Glasgow à 7 sur 15, les résultats montrent, dans le corps

calleux, une faible baisse de diffusivité moyenne associée à une forte baisse de la fraction d'anisotropie deux jours après le traumatisme. L'imagerie *fiber tracking* ne révèle pas, dans ce cas, de ruptures de fibres dans le corps calleux. La baisse de diffusivité moyenne est reliée à la présence d'un œdème cellulaire, alors que la baisse d'indice d'anisotropie serait due à une modification des structures des fibres sans ruptures apparentes.

Le second patient présente une score Glasgow à 4 sur 15, dans ce cas, les résultats montrent, dans le corps calleux, une augmentation de diffusivité moyenne toujours associée à une forte baisse de la fraction d'anisotropie un jour après le traumatisme.

Dans ce cas, l'imagerie *fiber tracking* montre des ruptures de fibres dans le corps calleux. La hausse de diffusivité moyenne est corrélée à une forte perte axonale.

Là encore, l'auteur conclue que l'imagerie du tenseur de diffusion peut être révélateur de la sévérité du traumatisme et des lésions associées.

L'étude publiée par Ducreux et coll. montre des résultats contrastés par rapport aux nôtres. Néanmoins, dans notre étude, nous sommes en présence de deux phénomènes : l'œdème cellulaire qui entraîne un gonflement cellulaire et induit également un gonflement au niveau des axones d'une part, et la rupture des fibres du corps calleux d'autre part. La présence de l'œdème cellulaire pourrait nous empêcher de voir une augmentation de DM, qui serait due à la perte axonale.

En définitive ce travail confirme les deux premières hypothèses émises au début du paragraphe 2 de ce chapitre. La diffusivité moyenne peut devenir un critère de choix pour caractériser l'œdème cérébral post-traumatique et détecter précocement sa formation. Les paramètres dérivés du tenseur de diffusion permettent d'apporter des informations supplémentaires concernant les modifications des microstructures cérébrales suite au traumatisme crânien.

Cette étude montre donc l'apport de l'imagerie du tenseur de diffusion à l'étude du traumatisme crânien et ouvre de nouvelles perspectives non invasives pour la détection des lésions traumatiques sévères et la prise en charge des patients dès les premières heures après le traumatisme.

### **3. Imagerie de diffusion pour l'étude de l'Érythropoïétine comme agent neuroprotecteur post-traumatique chez le rat**

#### **3.1. Introduction et position du problème**

Dans les accidents de traumatisme crânien, les thérapeutiques actuelles permettent de traiter de façon symptomatique l'œdème cérébral par injection de solutés osmotiquement actifs, mannitol ou sérum salé hypertonique, mais aucun traitement étiologique n'a encore pu être validé dans ce cadre particulier.

Récemment, plusieurs études ont pu mettre en évidence un effet neuroprotecteur de l'érythropoïétine, que ce soit dans le cadre d'une atteinte ischémique ou traumatique médullaire<sup>134,135</sup>.

Le but de cette étude est double, d'une part étudier la sensibilité des mesures de diffusion pour l'évaluation de l'effet d'un neuroprotecteur sur l'évolution de l'œdème cérébral post-traumatique. D'autre part, évaluer l'efficacité de l'Érythropoïétine humaine recombinante (rhEpo) concernant son effet anti-œdémateux cérébral sur le même modèle expérimental de lésions traumatiques diffuses chez le rat. Les critères d'évaluation sont basés sur la relation entre l'œdème cérébral et le coefficient de diffusion apparent, ainsi que sur la quantification de l'œdème cérébral par la mesure du contenu en eau cérébrale par microgravimétrie spécifique.

#### **3.2. Modèle de traumatisme crânien et groupes de rats**

Le modèle de traumatisme crânien utilisé est le même que celui décrit au paragraphe 2 de ce chapitre : modèle *impact-acceleration*. La rhEpo (Epoétine alfa : Eprex®) a été utilisée, en administration intraveineuse directe, à 30 minutes post-traumatique, à une dose de 5000 UI/kg (groupe 'Epo-trauma'). Dans le groupe 'Epo-sham', le même délai a été respecté, soit 30 minutes après la fin de la préparation de l'animal.

Dans cette étude trois groupes de rats ont été expérimentés. Un groupe de rats traumatisés qui a reçu une injection de rhEpo qu'on nomme groupe 'Epo-Trauma' (n = 10 rats), un groupe de rats traumatisés mais qui n'a pas reçu d'injection de rhEpo nommé groupe 'Trauma' (n = 11 rats), enfin un groupe témoin n'ayant pas subi de traumatisme mais recevant une injection de rhEpo nommé groupe 'Epo-sham' (n = 5 rats).

### 3.3. Matériel et méthode

D'un point de vue chronologique, cette étude s'est déroulée sur plusieurs mois et a débuté alors que la séquence d'imagerie rapide du tenseur de diffusion n'était pas encore utilisable pour une étude de ce type. Dans cette étude nous cherchions à mesurer le coefficient de diffusion apparent corrélé à la microgravimétrie spécifique. Ainsi le tenseur n'a pas été acquis dans son intégralité.

Cette étude a également été réalisée sur notre système 7-T avec une bobine RF homogène en émission et réception. Les images pondérées diffusion ont été acquises avec la même séquence PGSE 2DFT (acquisition cartésienne de l'espace- $k$ ) que pour la première application présentée dans ce chapitre (c'.-à-d. calibrée de la même manière, paragraphe 1 de ce chapitre). Trois expériences, avec gradients de diffusion appliqués dans les trois directions orthogonales de l'espace selon X, Y puis Z ont été réalisées. Les paramètres d'acquisition sont résumés dans le tableau 4-4.

TE/TR (ms)	$b$ (s.mm <sup>-2</sup> )	$\delta$ (ms)	$\Delta$ (ms)	nb x e (coupe-mm)	FOV (mm)	Matrice (acquise)	Résolution ( $\mu\text{m}^2$ )	Na
50/2500	500	9	23	5 x 1.5	40	128 x 64	94	4

**Tableau 4-4 : Paramètres de la séquence d'imagerie du tenseur de diffusion PGSE.**

Les valeurs moyennes du coefficient de diffusion apparent ( $\langle\text{CDA}\rangle$ ) ont été calculées sur différentes régions d'intérêt (ROI) choisies dans le cortex et le caudatum par un programme écrit en IDL (*Interactive Data Language*). La microgravimétrie spécifique a été réalisée selon le même protocole que décrit dans les paragraphes 1 et 2 de ce chapitre.

### 3.4. Résultats

La figure 4-14 montre l'évolution temporelle des valeurs de coefficient de diffusion apparent au sein du cortex cérébral pour les trois groupes 'Epo-sham', 'Epo-trauma' et 'Trauma'.

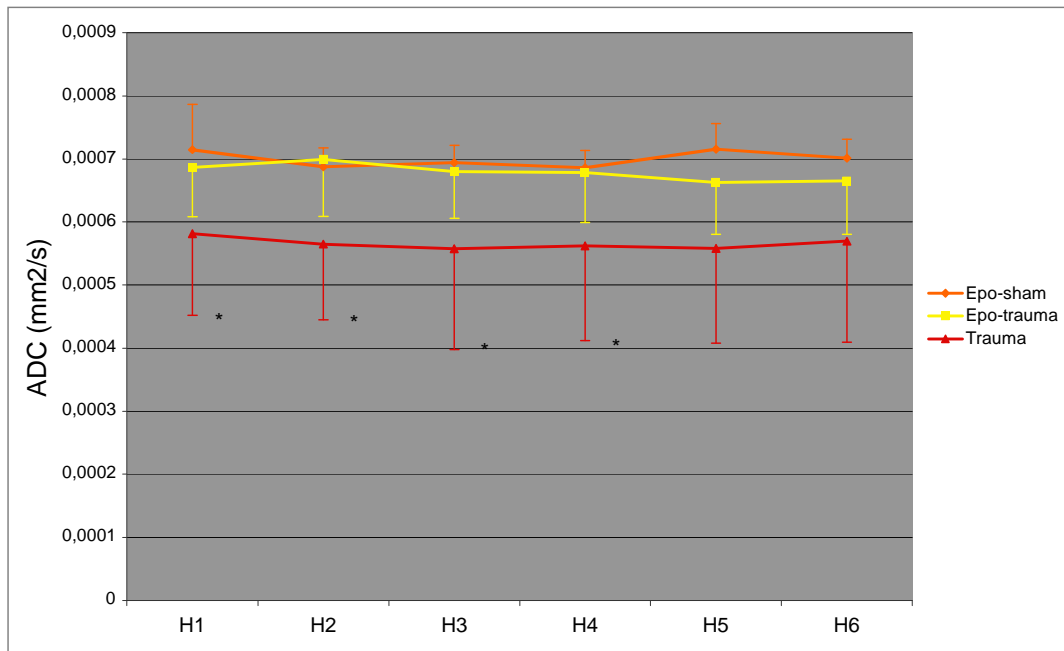


Figure 4-14 : Évolution des <ADC> au sein du cortex (valeurs moyennes ± DS ; \* p < 0,05 'Epo-trauma' vs 'Trauma')

La figure 4-15 montre les valeurs du contenu en eau cérébrale mesurées dans le cortex et le caudatum pour les trois groupes 'Epo-sham', 'Epo-trauma' et 'Trauma'.

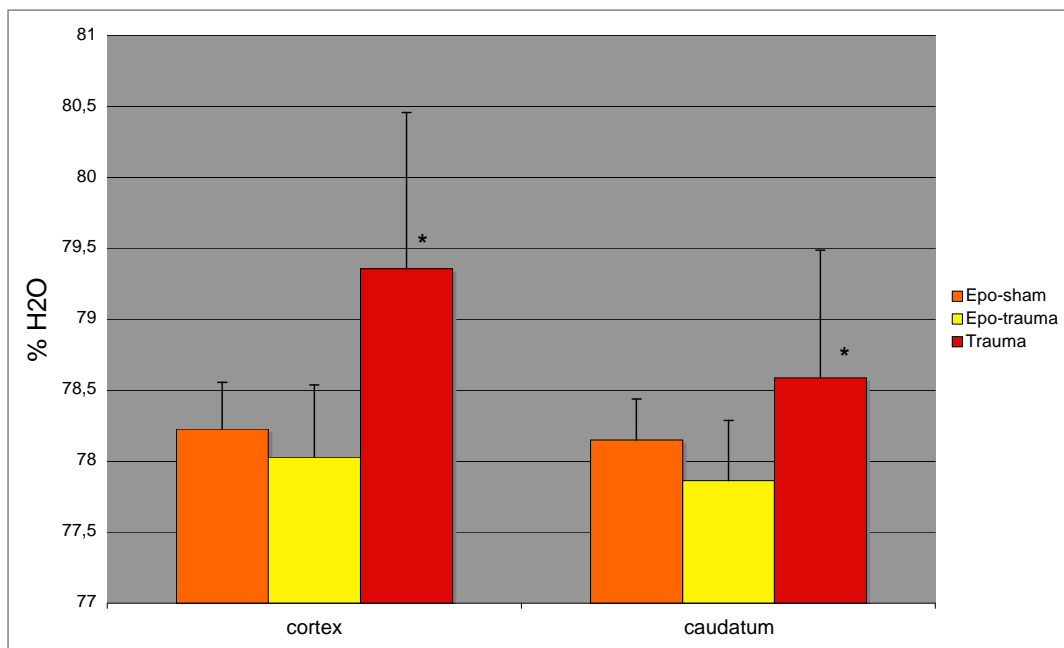


Figure 4-15 : Valeurs mesurées par microgravimétrie du contenu en eau cérébrale au sein du cortex et du caudatum à 6h post traumatisme (valeurs moyennes ± DS ; \* p < 0,05 'Epo-trauma' vs 'Trauma')



À partir de la figure 4-14, on constate que les valeurs du coefficient de diffusion apparent sont significativement plus basses dans le cortex cérébral des rats du groupe 'Trauma' ( $p < 0.05$ ), que dans le cortex cérébral des deux autres groupes 'Epo-trauma' et 'Epo-sham'.

Ces valeurs sont corrélées aux résultats de microgravimétrie (Figure 4-15) qui montrent une augmentation significative ( $p < 0.05$ ) du contenu en eau cérébrale dans le cortex des rats du groupe 'Trauma' par rapport aux groupes 'Epo-trauma' et 'Epo-sham'.

Ces deux observations confirment comme précédemment la présence d'un œdème cérébral cellulaire dans le cerveau de rat traumatisé.

Les valeurs de coefficient de diffusion apparent et de contenu en eau cérébrale sont conformes à celles mesurées dans l'étude précédente (paragraphe 2 de ce chapitre).

Par ailleurs, et de façon systématique, les valeurs de coefficient de diffusion apparent et de contenu en eau cérébrale sont similaires ( $p > 0.05$ ) dans le cortex cérébral des rats des groupes 'Epo-trauma' et 'Epo-sham'. Ces valeurs sont conformes à celles obtenues dans le cerveau des rats sains. Cette observation confirme l'absence d'œdème cérébral post-traumatique chez les rats traumatisés traités par rhEpo.

Des résultats similaires ont été obtenus dans le caudatum.

### 3.5. Discussion et conclusion

Tous les résultats présentés ci-dessus sont en faveur d'un effet anti-œdémateux de l'Epo. En effet, les différences significatives retrouvées en gravimétrie entre les groupes 'Trauma' et 'Epo-trauma' indiquent clairement une réduction du contenu en eau cérébrale post-traumatique dans le groupe traité par Epo.

Dans cette étude, les valeurs de coefficient de diffusion apparent constatées dans le cerveau du groupe 'Epo-trauma' sont équivalentes à celles mesurées dans le cerveau de rat sain. Elles sont significativement différentes par rapport au groupe 'Trauma' mais de même ordre de grandeur que celles du groupe témoin (groupe 'Epo-sham').

Pour contrôler l'absence d'effet de l'Epo et des excipients contenus dans l'Epoétine alfa sur le contenu en eau cérébrale et sur les données d'IRM de diffusion en dehors de tout contexte traumatique, nous avons comparé le groupe 'Epo-trauma' avec le groupe 'Epo-sham'. Cette comparaison ne conduit à aucune différence significative, ce qui permet

légitimement de penser que les effets observés au sein du groupe 'Epo-trauma' sont bien dus à l'action directe de l'Epo sur l'œdème cérébral post-traumatique. Pour parfaire cette étude et ces résultats, il serait intéressant de les compléter par un groupe traumatisé dans les mêmes conditions, mais recevant les excipients de l'Epoétine alfa, afin de s'affranchir d'un éventuel effet des autres composants de la solution.

Dans le cadre de la pathologie traumatique, cette étude a pu montrer, grâce à la conjugaison des données d'IRM de diffusion et de microgravimétrie, que l'Epo était un agent thérapeutique capable de réduire la formation de l'œdème cérébral post-traumatique précoce. Les mécanismes d'action à l'origine de cet effet, encore mal connus, seraient dus vraisemblablement à un blocage des mécanismes cellulaires à l'origine de cet œdème. En outre, cette étude nous permet de confirmer la troisième hypothèse qui a guidé notre travail à savoir, la sensibilité des mesures de diffusion permet d'évaluer l'effet d'un neuroprotecteur sur l'évolution de l'œdème cérébral post-traumatique.

L'œdème cérébral post-traumatique est le principal responsable de la mortalité du traumatisé crânien contre lequel il n'existe actuellement aucun traitement étiologique. Cette étude expérimentale pourrait donc être à l'origine d'une nouvelle voie de recherche, précurseur d'une modalité thérapeutique étiologique unique dans le cadre de la traumatologie cérébrale.



## Conclusion générale

Cette thèse montre la puissance et le potentiel de l'outil « imagerie du tenseur de diffusion » dans le domaine biomédical en tant que microsonde non invasive sensible aux différentes variations de la microstructure des tissus. Un des principaux atouts de l'imagerie du tenseur de diffusion est la quantité d'informations récoltées grâce à cette seule technique : diffusivité et direction principale de diffusion des molécules d'eau, caractérisation de l'anisotropie des tissus et représentation en 3D des fibres de la matière blanche.

Néanmoins pour l'exploitation fine des données obtenues il faut être vigilant car, si la théorie de l'imagerie du tenseur de diffusion ne paraît pas extrêmement complexe, la mise en place d'une séquence de mesure robuste est fastidieuse.

Ce travail de thèse peut être considéré comme un travail en deux parties, comportant, une première partie développement méthodologique pour l'implémentation de la séquence d'imagerie spirale à densité variable du tenseur de diffusion et le développement des programmes de reconstruction et de traitement d'images, et une seconde partie destinée aux applications de la méthode dans un modèle de cerveau de rat traumatisé.

Dans ce travail expérimental, le choix de la séquence RF et des schémas d'échantillonnage de la sphère de diffusion ainsi que l'acquisition spirale de l'espace- $k$  répondait à des critères liés d'une part, à notre installation 7-T et d'autre part à l'expérimentation sur le cerveau du petit animal à haut champ magnétique. La séquence *twice refocused spin echo* a été utilisée pour minimiser les effets des courants de Foucault sur le signal, courants de Foucault qui se sont avérés importants sur notre système de gradients. L'acquisition spirale de l'espace- $k$  a été choisie pour ses capacités d'imagerie rapide afin de minimiser le temps total d'acquisition du tenseur de diffusion qui peut nécessiter, dans le cas de l'imagerie à haute résolution angulaire, un grand nombre d'expériences différentes (jusqu'à 22 dans notre cas). Ce balayage spiral de l'espace- $k$  a été préféré à la technique d'imagerie *echo planar* pour son insensibilité aux artefacts de mouvement et de flux. Dans le cadre de la technique d'imagerie spirale, l'échantillonnage spiral à densité variable apporte en plus un sur-échantillonnage du centre de l'espace- $k$  porteur de l'essentiel de l'information de l'image.

L'ensemble de ces développements ont conduits à un très bon rapport signal sur bruit (de l'ordre de 130) sur les images de référence.

Par ailleurs deux schémas d'échantillonnage de la sphère de diffusion ont été implémentés et comparés, et les analyses des paramètres scalaires n'ont pas révélé de différences significatives. En revanche, les acquisitions selon le schéma d'échantillonnage à 21 directions spatiales ont mis en avant les limites de notre système : la capacité « mémoire vive » de l'ordinateur couplé au spectromètre s'est révélée limitée et il n'a pas été possible d'acquérir plus de 3 coupes dans le cas de ce schéma. Cette limitation a eu des conséquences directes sur la reconstruction des images du *fiber tracking* à partir de ces données puisque le logiciel utilisé (*MedINRIA DTI Track* développé par Pierre Fillard) nécessite un volume de données importantes pour obtenir la reconstruction des fibres.

Une partie de ce travail a concerné le développement de programmes de reconstruction des images du tenseur de diffusion, et d'extraction des images dérivées du tenseur (cartes d'anisotropie, cartes couleur). De même nous avons dû concevoir des programmes permettant de convertir le format de nos données d'imagerie au format du logiciel *MedINRIA DTI Track*, mais également des autres logiciels de *fiber tracking* testés.

Nous possédons désormais sur notre installation 7-T un outil performant et complet pour l'acquisition du tenseur de diffusion et l'exploitation et la visualisation des données. Ceci nous a permis d'étudier en détails le modèle de traumatisme crânien chez le rat, et pourrait être utilisé pour l'étude des deux autres modèles animaux maîtrisés au sein du laboratoire, à savoir l'ischémie cérébrale et les tumeurs cérébrales.

Grâce à une seule acquisition, nous avons pu, chez le rat, caractériser précocement l'œdème cérébral post-traumatique (par des modifications de diffusivité), détecter les lésions axonales diffuses (par des modifications de l'anisotropie et des ellipsoïdes de diffusion) et visualiser ces lésions (grâce aux images des vecteurs propres principaux et du *fiber tracking*). L'étape méthodologique précédente a donc été capitale pour permettre de mesurer des modifications sur certains paramètres très fins dans le cerveau de rat.

Cette étude montre donc bien l'intérêt de posséder en clinique des séquences d'imagerie rapide du tenseur de diffusion, notamment dans l'indication du traumatisme crânien.

Pour la suite de ce travail au sein de l'unité mixte INSERM/UJF U594, d'autres optimisations peuvent être apportées, notamment développer des séquences à plusieurs valeurs de  $b$ , ou encore optimiser le paramètre « temps de diffusion » pour une meilleure différenciation des valeurs propres extrêmes du tenseur de diffusion, importante en termes de *fiber tracking*.

Dans cette thèse, des images de *fiber tracking* chez le rat ont été obtenues à partir de données acquises en une heure, temps inférieur aux temps trouvés dans la littérature. Cette possibilité ouvre de nouvelles voies d'investigation sur des souris transgéniques, modèles de la maladie d'Alzheimer ou de la sclérose en plaques, qui pourrait permettre de mieux comprendre les processus de démyélinisation et se révéler importante pour explorer des thérapeutiques.

Notons pour terminer que cette thèse résulte d'un véritable travail d'équipe et n'aurait pu voir le jour sans la contribution des physiciens, médecins et biologistes qui ont participé à cette étude. Citons les principaux, Marine Beaumont, physicienne, qui a développé l'imagerie spirale ; le Pr. Jean-François Payen et ses internes en anesthésie, Olivier Carle, Gilles Francony et Olivier Verdonck qui ont mis au point le modèle de traumatisme crânien chez le rat et qui, avec Régine Farion, responsable des expérimentations animales du laboratoire, ont supervisé la partie médicale de ces expérimentations. Enfin, Hana Lahrech qui a supervisé l'ensemble de ces travaux de recherche et Christoph Segebarth directeur du laboratoire qui, en plus du reste, nous permet à tous de pouvoir travailler dans de bonnes conditions.



## Références

1. Brown, R. On the general existence of active molecules in organic bodies. *Philos Mag, Ann. Philos* **4**(1828).
2. Einstein, A. Eine neue Bestimmung der Moleküldimensionen, Université de Zürich. (1905).
3. Stejskal, E.O. & Tanner, J.E. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* **42**, 288-92 (1965).
4. Hahn, E.L. Spin echoes. *Phys Rev* **80**, 580-94 (1950).
5. Mansfield, P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J. Phys. C: Solid State Phys* **10**, L55-L58 (1977).
6. Meyer, C.H., Hu, B.S., Nishimura, D.G. & Macovski, A. Fast spiral coronary artery imaging. *Magn Reson Med* **28**, 202-13 (1992).
7. Nishimura, D.G., Irarrazabal, P. & Meyer, C.H. A velocity k-space analysis of flow effects in echo-planar and spiral imaging. *Magn Reson Med* **33**, 549-56 (1995).
8. Spielman, D.M. & Pauly, J.M. Spiral imaging on a small-bore system at 4.7T. *Magn Reson Med* **34**, 580-5 (1995).
9. King, K.F., Ganin, A., Zhou, X.J. & Bernstein, M.A. Concomitant gradient field effects in spiral scans. *Magn Reson Med* **41**, 103-12 (1999).
10. Canet, D. La RMN - Concepts et méthodes. (ed. InterEditions, e.) (Paris, 1991).
11. Yudilevich, E. & Stark, H. Spiral sampling in magnetic resonance imaging - the effect of inhomogeneities. *IEEE Trans Med Imaging* **6**, 337-345 (1987).
12. Bakker, C.J., Bhagwandien, R., Moerland, M.A. & Fuderer, M. Susceptibility artifacts in 2DFT spin-echo and gradient-echo imaging: the cylinder model revisited. *Magn Reson Imaging* **11**, 539-48 (1993).
13. Reichenbach, J.R., Venkatesan, R., Yablonskiy, D.A., Thompson, M.R., Lai, S. & Haacke, E.M. Theory and application of static field inhomogeneity effects in gradient-echo imaging. *J Magn Reson Imaging* **7**, 266-79 (1997).
14. Kim, D.H., Adalsteinsson, E. & Spielman, D.M. Simple analytic variable density spiral design. *Magn Reson Med* **50**, 214-9 (2003).
15. Glover, G.H. Simple analytic spiral K-space algorithm. *Magn Reson Med* **42**, 412-5 (1999).
16. Beaumont, M., Segebarth, C., Lamalle, L. & Barbier, E. Disentangling the effects of varying radial and tangential sampling densities in variable density spiral imaging. in *ISMRM 13th scientific meeting & exhibition* (Miami, Florida, USA, 2005).



17. Glover, P. & Mansfield, P. Limits to magnetic resonance microscopy. *Reports on progress in physics* **65**, 1489-511 (2002).
18. Zhang, Y., Hetherington, H.P., Stokely, E.M., Mason, G.F. & Twieg, D.B. A novel k-space trajectory measurement technique. *Magn Reson Med* **39**, 999-1004 (1998).
19. Schomberg, H. & Timmer, J. The gridding method for image reconstruction by fourier transformation. *IEEE Trans Med Imaging* **14**, 596-607 (1995).
20. Barber, C.B., Dobkin, D.P. & Huhdanpaa, H.T. The Quickhull Algorithm for Convex Hulls. *ACM Transactions on Mathematical Software* **22**, 469-83 (1996).
21. Berg, H.C. *Randoms walks in biology*, (Princeton university press, Princeton, 1983).
22. Einstein, A. *Investigations on the theory of the Brownian movement*, (Dover Publications, Inc., New York, 1926).
23. Callaghan, P.T. *Principles of nuclear magnetic resonance microscopy*, (Oxford science publication, Oxford, 1991).
24. Poupon, C. Détection des faisceaux de fibres de la substance blanche pour l'étude de la connectivité anatomique cérébrale, ENST. (1999).
25. LeBihan, D. *Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging*, (Raven press, New York, 1995).
26. Garrido, L., Wedeen, V.J., Kwong, K.K., Spencer, U.M. & Kantor, H.L. Anisotropy of water diffusion in the myocardium of the rat. *Circ Res* **74**, 789-93 (1994).
27. Moseley, M.E., Cohen, Y., Kucharczyk, J., Mintorovitch, J., Asgari, H.S., Wendland, M.F., Tsuruda, J. & Norman, D. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* **176**, 439-45 (1990).
28. Moseley, M.E., Kucharczyk, J., Asgari, H.S. & Norman, D. Anisotropy in diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med* **19**, 321-6 (1991).
29. Beaulieu, C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed* **15**, 435-55 (2002).
30. Molko, N. Apport de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire dans l'étude du tissu cérébral pathologique, Université Paris VI. (2003).
31. Basser, P.J. & Pierpaoli, C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B* **111**, 209-19 (1996).
32. Hasan, K.M., Parker, D.L. & Alexander, A.L. Comparison of gradient encoding schemes for diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson Imaging* **13**, 769-80 (2001).
33. Papadakis, N.G., Xing, D., Houston, G.C., Smith, J.M., Smith, M.I., James, M.F., Parsons, A.A., Huang, C.L., Hall, L.D. & Carpenter, T.A. A study of rotationally invariant and symmetric indices of diffusion anisotropy. *Magn Reson Imaging* **17**, 881-92 (1999).

34. Skare, S., Hedehus, M., Moseley, M.E. & Li, T.Q. Condition number as a measure of noise performance of diffusion tensor data acquisition schemes with MRI. *J Magn Reson* **147**, 340-52 (2000).
35. Papadakis, N.G., Murrills, C.D., Hall, L.D., Huang, C.L. & Adrian Carpenter, T. Minimal gradient encoding for robust estimation of diffusion anisotropy. *Magn Reson Imaging* **18**, 671-9 (2000).
36. Jones, D.K. Determining and visualizing uncertainty in estimates of fiber orientation from diffusion tensor MRI. *Magn Reson Med* **49**, 7-12 (2003).
37. Jones, D.K. The effect of gradient sampling schemes on measures derived from diffusion tensor MRI: a Monte Carlo study. *Magn Reson Med* **51**, 807-15 (2004).
38. Tuch, D.S. Q-ball imaging. *Magn Reson Med* **52**, 1358-72 (2004).
39. Frank, L.R. Anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med* **45**, 935-9 (2001).
40. Jones, D.K., Horsfield, M.A. & Simmons, A. Optimal strategies for measuring diffusion in anisotropic systems by magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* **42**, 515-25 (1999).
41. Le Bihan, D., Turner, R. & Douek, P. Is water diffusion restricted in human brain white matter? An echo-planar NMR imaging study. *Neuroreport* **4**, 887-90 (1993).
42. Basser, P.J. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed* **8**, 333-44 (1995).
43. Pierpaoli, C. & Basser, P.J. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* **36**, 893-906 (1996).
44. Kingsley, P.B. & Monahan, W.G. Contrast-to-noise ratios of diffusion anisotropy indices. *Magn Reson Med* **53**, 911-8 (2005).
45. Hasan, K.M., Alexander, A.L. & Narayana, P.A. Does fractional anisotropy have better noise immunity characteristics than relative anisotropy in diffusion tensor MRI? An analytical approach. *Magn Reson Med* **51**, 413-7 (2004).
46. Fillard, P. & Gerig, G. Analysis Tool For Diffusion Tensor MRI. in *MICCAI'03*, Vol. 2879 979-80 (Springer, 2003).
47. Lee, F.K., Fang, M.R., Antonio, G.E., Yeung, D.K., Chan, E.T., Zhang, L.H., Yew, D.T. & Ahuja, A.T. Diffusion tensor imaging (DTI) of rodent brains in vivo using a 1.5T clinical MR scanner. *J Magn Reson Imaging* **23**, 747-51 (2006).
48. McGraw, T., Vemuri, B.C., Chen, Y., Rao, M. & Mareci, T. DT-MRI denoising and neuronal fiber tracking. *Med Image Anal* **8**, 95-111 (2004).
49. Mori, S., Crain, B.J., Chacko, V.P. & van Zijl, P.C. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* **45**, 265-9 (1999).

50. Xue, R., van Zijl, P.C., Crain, B.J., Solaiyappan, M. & Mori, S. In vivo three-dimensional reconstruction of rat brain axonal projections by diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med* **42**, 1123-7 (1999).
51. Weinstein, D.M., Kindlmann, G.L. & Lundberg, E.C. Tensorlines: Advection-Diffusion based Propagation through Diffusion Tensor Fields. in *10th IEEE Visualization 1999* 249-253 (1999).
52. Copen, W.A., Schwamm, L.H., Gonzalez, R.G., Wu, O., Harmath, C.B., Schaefer, P.W., Koroshetz, W.J. & Sorensen, A.G. Ischemic stroke: effects of etiology and patient age on the time course of the core apparent diffusion coefficient. *Radiology* **221**, 27-34 (2001).
53. Lutsep, H.L., Albers, G.W., DeCrespigny, A., Kamat, G.N., Marks, M.P. & Moseley, M.E. Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol* **41**, 574-80 (1997).
54. Sorensen, A.G., Wu, O., Copen, W.A., Davis, T.L., Gonzalez, R.G., Koroshetz, W.J., Reese, T.G., Rosen, B.R., Wedeen, V.J. & Weisskoff, R.M. Human acute cerebral ischemia: detection of changes in water diffusion anisotropy by using MR imaging. *Radiology* **212**, 785-92 (1999).
55. Werring, D.J., Toosy, A.T., Clark, C.A., Parker, G.J., Barker, G.J., Miller, D.H. & Thompson, A.J. Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **69**, 269-72 (2000).
56. Weber, J., Mattle, H.P., Heid, O., Remonda, L. & Schroth, G. Diffusion-weighted imaging in ischaemic stroke: a follow-up study. *Neuroradiology* **42**, 184-91 (2000).
57. Yang, Q., Tress, B.M., Barber, P.A., Desmond, P.M., Darby, D.G., Gerraty, R.P., Li, T. & Davis, S.M. Serial study of apparent diffusion coefficient and anisotropy in patients with acute stroke. *Stroke* **30**, 2382-90 (1999).
58. Warach, S., Chien, D., Li, W., Ronthal, M. & Edelman, R.R. Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology* **42**, 1717-23 (1992).
59. Warach, S., Mosley, M., Sorensen, A.G. & Koroshetz, W. Time course of diffusion imaging abnormalities in human stroke. *Stroke* **27**, 1254-6 (1996).
60. Welch, K.M., Windham, J., Knight, R.A., Nagesh, V., Hugg, J.W., Jacobs, M., Peck, D., Booker, P., Dereski, M.O. & Levine, S.R. A model to predict the histopathology of human stroke using diffusion and T2-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke* **26**, 1983-9 (1995).
61. Longa, E.Z., Weinstein, P.R., Carlson, S. & Cummins, R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke* **20**, 84-91 (1989).

62. Ito, J., Marmarou, A., Barzo, P., Fatouros, P. & Corwin, F. Characterization of edema by diffusion-weighted imaging in experimental traumatic brain injury. *J Neurosurg* **84**, 97-103 (1996).
63. Barbier, E.L., Liu, L., Grillon, E., Payen, J.F., Lebas, J.F., Segebarth, C. & Remy, C. Focal brain ischemia in rat: acute changes in brain tissue T1 reflect acute increase in brain tissue water content. *NMR Biomed* **18**, 499-506 (2005).
64. Armitage, P.A., Bastin, M.E., Marshall, I., Wardlaw, J.M. & Cannon, J. Diffusion anisotropy measurements in ischaemic stroke of the human brain. *Magma* **6**, 28-36 (1998).
65. Brunberg, J.A., Chenevert, T.L., McKeever, P.E., Ross, D.A., Junck, L.R., Muraszko, K.M., Dauser, R., Pipe, J.G. & Betley, A.T. In vivo MR determination of water diffusion coefficients and diffusion anisotropy: correlation with structural alteration in gliomas of the cerebral hemispheres. *AJNR Am J Neuroradiol* **16**, 361-71 (1995).
66. Castillo, M., Smith, J.K., Kwock, L. & Wilber, K. Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* **22**, 60-4 (2001).
67. Lu, S., Ahn, D., Johnson, G. & Cha, S. Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* **24**, 937-41 (2003).
68. Guo, A.C., Cummings, T.J., Dash, R.C. & Provenzale, J.M. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology* **224**, 177-83 (2002).
69. Sinha, S., Bastin, M.E., Whittle, I.R. & Wardlaw, J.M. Diffusion tensor MR imaging of high-grade cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* **23**, 520-7 (2002).
70. Wieshmann, U.C., Symms, M.R., Parker, G.J., Clark, C.A., Lemieux, L., Barker, G.J. & Shorvon, S.D. Diffusion tensor imaging demonstrates deviation of fibres in normal appearing white matter adjacent to a brain tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **68**, 501-3 (2000).
71. Mori, S., Frederiksen, K., van Zijl, P.C., Stieltjes, B., Kraut, M.A., Solaiyappan, M. & Pomper, M.G. Brain white matter anatomy of tumor patients evaluated with diffusion tensor imaging. *Ann Neurol* **51**, 377-80 (2002).
72. Klatzo, I. Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* **26**, 1-14 (1967).
73. Pasco, A., Minassian, A.T., Chapon, C., Lemaire, L., Franconi, F., Darabi, D., Caron, C., Benoit, J.P. & Le Jeune, J.J. Dynamics of cerebral edema and the apparent diffusion coefficient of water changes in patients with severe traumatic brain injury. A prospective MRI study. *Eur Radiol* **16**, 1501-8 (2006).

74. van de Looij, Y., Beaumont, M., Farion, R., Mahious, N., Segebarth, C., Payen, J.-F. & Lahrech, H. Diffusivity and anisotropy mapping following diffuse traumatic rat brain injury. in *Proceeding European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology* (Warsaw, 2006).
75. van de Looij, Y., Francony, G., Carle, O., Lahrech, H., Farion, R., Segebarth, C. & Payen, J.-F. Early MRI characterization of cerebral edema following diffuse traumatic brain injury in rat. in *Proceeding International Society for Magnetic Resonance in Medicine # 1451* (Seattle, 2006).
76. Witte, O.W., Bidmon, H.J., Schiene, K., Redecker, C. & Hagemann, G. Functional differentiation of multiple perilesional zones after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* **20**, 1149-65 (2000).
77. Paterakis, K., Karantanas, A.H., Komnos, A. & Volikas, Z. Outcome of patients with diffuse axonal injury: the significance and prognostic value of MRI in the acute phase. *J Trauma* **49**, 1071-5 (2000).
78. Schwartz, R.B., Mulkern, R.V., Gudbjartsson, H. & Jolesz, F. Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol* **19**, 859-62 (1998).
79. Huisman, T.A. Diffusion-weighted imaging: basic concepts and application in cerebral stroke and head trauma. *Eur Radiol* **13**, 2283-97 (2003).
80. Arfanakis, K., Haughton, V.M., Carew, J.D., Rogers, B.P., Dempsey, R.J. & Meyerand, M.E. Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol* **23**, 794-802 (2002).
81. Assaf, Y., Beit-Yannai, E., Shohami, E., Berman, E. & Cohen, Y. Diffusion- and T2-weighted MRI of closed-head injury in rats: a time course study and correlation with histology. *Magn Reson Imaging* **15**, 77-85 (1997).
82. Barzo, P., Marmarou, A., Fatouros, P., Corwin, F. & Dunbar, J. Magnetic resonance imaging-monitored acute blood-brain barrier changes in experimental traumatic brain injury. *J Neurosurg* **85**, 1113-21 (1996).
83. Barzo, P., Marmarou, A., Fatouros, P., Hayasaki, K. & Corwin, F. Contribution of vasogenic and cellular edema to traumatic brain swelling measured by diffusion-weighted imaging. *J Neurosurg* **87**, 900-7 (1997).
84. Marmarou, A., Foda, M.A., van den Brink, W., Campbell, J., Kita, H. & Demetriadou, K. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg* **80**, 291-300 (1994).
85. Bammer, R., Augustin, M., Strasser-Fuchs, S., Seifert, T., Kapeller, P., Stollberger, R., Ebner, F., Hartung, H.P. & Fazekas, F. Magnetic resonance diffusion tensor

- imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis. *Magn Reson Med* **44**, 583-91 (2000).
86. Horsfield, M.A., Lai, M., Webb, S.L., Barker, G.J., Tofts, P.S., Turner, R., Rudge, P. & Miller, D.H. Apparent diffusion coefficients in benign and secondary progressive multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. *Magn Reson Med* **36**, 393-400 (1996).
  87. Bozzali, M., Cercignani, M., Sormani, M.P., Comi, G. & Filippi, M. Quantification of brain gray matter damage in different MS phenotypes by use of diffusion tensor MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* **23**, 985-8 (2002).
  88. Guo, A.C., MacFall, J.R. & Provenzale, J.M. Multiple sclerosis: diffusion tensor MR imaging for evaluation of normal-appearing white matter. *Radiology* **222**, 729-36 (2002).
  89. Hanyu, H., Sakurai, H., Iwamoto, T., Takasaki, M., Shindo, H. & Abe, K. Diffusion-weighted MR imaging of the hippocampus and temporal white matter in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* **156**, 195-200 (1998).
  90. Werring, D.J., Clark, C.A., Barker, G.J., Thompson, A.J. & Miller, D.H. Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* **52**, 1626-32 (1999).
  91. Song, S.K., Kim, J.H., Lin, S.J., Brendza, R.P. & Holtzman, D.M. Diffusion tensor imaging detects age-dependent white matter changes in a transgenic mouse model with amyloid deposition. *Neurobiol Dis* **15**, 640-7 (2004).
  92. Song, S.K., Yoshino, J., Le, T.Q., Lin, S.J., Sun, S.W., Cross, A.H. & Armstrong, R.C. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage* **26**, 132-40 (2005).
  93. Richards, T.L., Alvord, E.C., Jr., He, Y., Petersen, K., Peterson, J., Cosgrove, S., Heide, A.C., Marro, K. & Rose, L.M. Experimental allergic encephalomyelitis in non-human primates: diffusion imaging of acute and chronic brain lesions. *Mult Scler* **1**, 109-17 (1995).
  94. Kim, J.H., Budde, M.D., Liang, H.F., Klein, R.S., Russell, J.H., Cross, A.H. & Song, S.K. Detecting axon damage in spinal cord from a mouse model of multiple sclerosis. *Neurobiol Dis* **21**, 626-32 (2006).
  95. Dhenain, M., Michot, J.L., Privat, N., Picq, J.L., Boller, F., Duyckaerts, C. & Volk, A. MRI description of cerebral atrophy in mouse lemur primates. *Neurobiol Aging* **21**, 81-8 (2000).
  96. Huppi, P.S., Maier, S.E., Peled, S., Zientara, G.P., Barnes, P.D., Jolesz, F.A. & Volpe, J.J. Microstructural development of human newborn cerebral white matter

- assessed in vivo by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatr Res* **44**, 584-90 (1998).
97. Klingberg, T., Vaidya, C.J., Gabrieli, J.D., Moseley, M.E. & Hedehus, M. Myelination and organization of the frontal white matter in children: a diffusion tensor MRI study. *Neuroreport* **10**, 2817-21 (1999).
  98. Neil, J.J., Shiran, S.I., McKinstry, R.C., Schefft, G.L., Snyder, A.Z., Almlil, C.R., Akbudak, E., Aronovitz, J.A., Miller, J.P., Lee, B.C. & Conturo, T.E. Normal brain in human newborns: apparent diffusion coefficient and diffusion anisotropy measured by using diffusion tensor MR imaging. *Radiology* **209**, 57-66 (1998).
  99. Meier-Ruge, W., Ulrich, J., Bruhlmann, M. & Meier, E. Age-related white matter atrophy in the human brain. *Ann N Y Acad Sci* **673**, 260-9 (1992).
  100. Sullivan, E.V., Adalsteinsson, E., Hedehus, M., Ju, C., Moseley, M., Lim, K.O. & Pfefferbaum, A. Equivalent disruption of regional white matter microstructure in ageing healthy men and women. *Neuroreport* **12**, 99-104 (2001).
  101. Pfefferbaum, A., Sullivan, E.V., Hedehus, M., Lim, K.O., Adalsteinsson, E. & Moseley, M. Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med* **44**, 259-68 (2000).
  102. Tang, Y., Nyengaard, J.R., Pakkenberg, B. & Gundersen, H.J. Age-induced white matter changes in the human brain: a stereological investigation. *Neurobiol Aging* **18**, 609-15 (1997).
  103. Inglese, M., Makani, S., Johnson, G., Cohen, B.A., Silver, J.A., Gonen, O. & Grossman, R.I. Diffuse axonal injury in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *J Neurosurg* **103**, 298-303 (2005).
  104. Ducreux, D., Huynh, I., Fillard, P., Renoux, J., Petit-Lacour, M.C., Marsot-Dupuch, K. & Lasjaunias, P. Brain MR diffusion tensor imaging and fibre tracking to differentiate between two diffuse axonal injuries. *Neuroradiology* **47**, 604-8 (2005).
  105. Price, W. Pulsed-field gradient nuclear magnetic resonance as a tool for studying translational diffusion: part II. Experimental aspects. *Concepts Magn Reson* **10**, 197-237 (1998).
  106. Antalek, B. Using pulsed gradient spin echo NMR for chemical mixture analysis: how to obtain optimum results. *Concepts Magn Reson* **14**, 225-58 (2002).
  107. Wider, G., Dötsch, V. & Wüthrich, K. Self-compensating pulsed magnetic-field gradients for short recovery times. *J Magn Reson, Series A* **108**, 255-58 (1994).
  108. Reese, T.G., Heid, O., Weisskoff, R.M. & Wedeen, V.J. Reduction of eddy-current-induced distortion in diffusion MRI using a twice-refocused spin echo. *Magn Reson Med* **49**, 177-82 (2003).

109. Conturo, T.E., McKinstry, R.C., Aronovitz, J.A. & Neil, J.J. Diffusion MRI: precision, accuracy and flow effects. *NMR Biomed* **8**, 307-32 (1995).
110. de Graaf, R.A. *In vivo NMR spectroscopy: principles and techniques*, (John Wiley and Sons, 1998).
111. Fieremans, E., Delputte, S., Deblaere, K., De Deene, Y., Truyens, B., D'Asseler, Y., Achten, E., Lemahieu, I. & Van de Walle, R. A flexible hardware phantom for validation of diffusion imaging sequences. in *Proceeding International Society for Magnetic Resonance in Medicine* (Miami, USA, 2005).
112. Basser, P.J. & Pierpaoli, C. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magn Reson Med* **39**, 928-34 (1998).
113. Block, K.T. & Frahm, J. Spiral imaging: a critical appraisal. *J Magn Reson Imaging* **21**, 657-68 (2005).
114. Langlois, S. Analyse et correction des distorsions en IRM, Université de Caen. (1998).
115. de Graaf, R. *In vivo NMR spectroscopy: principles and techniques*, (John Wiley & Sons, 1998).
116. Bodenhausen, G., Freeman, R. & Turner, D.L. Suppression of artifacts in two-dimensional J spectroscopy. *J Magn Reson* **27**, 511-14 (1977).
117. Hiba, B. Imagerie spectroscopique spirale par résonance magnétique à 7T: développement et applications sur le cerveau de rat tumoral., Université Joseph Fourier. (2004).
118. Numano, T., Homma, K., Iwasaki, N., Hyodo, K., Nitta, N. & Hirose, T. In vivo isotropic 3D diffusion tensor mapping of the rat brain using diffusion-weighted 3D MP-RAGE MRI. *Magn Reson Imaging* **24**, 287-93 (2006).
119. Conturo, T.E., Lori, N.F., Cull, T.S., Akbudak, E., Snyder, A.Z., Shimony, J.S., McKinstry, R.C., Burton, H. & Raichle, M.E. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* **96**, 10422-7 (1999).
120. Boretius, S., Natt, O., Watanabe, T., Tammer, R., Ehrenreich, L., Frahm, J. & Michaelis, T. In vivo diffusion tensor mapping of the brain of squirrel monkey, rat, and mouse using single-shot STEAM MRI. *Magma* **17**, 339-47 (2004).
121. Sun, S.W., Song, S.K., Hong, C.Y., Chu, W.C. & Chang, C. Improving relative anisotropy measurement using directional correlation of diffusion tensors. *Magn Reson Med* **46**, 1088-92 (2001).
122. Slatkin, D.N., Spanne, P., Dilmanian, F.A. & Sandborg, M. Microbeam radiation therapy. *Med Phys* **19**, 1395-400 (1992).
123. Laissue, J.A., Geiser, G., Spanne, P.O., Dilmanian, F.A., Gebbers, J.O., Geiser, M., Wu, X.Y., Makar, M.S., Micca, P.L., Nawrocky, M.M., Joel, D.D. & Slatkin, D.N.



- Neuropathology of ablation of rat gliosarcomas and contiguous brain tissues using a microplanar beam of synchrotron-wiggler-generated X rays. *Int J Cancer* **78**, 654-60 (1998).
124. Chan, Y.L., Yeung, D.K., Leung, S.F. & Chan, P.N. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in radiation-induced cerebral necrosis. Apparent diffusion coefficient in lesion components. *J Comput Assist Tomogr* **27**, 674-80 (2003).
  125. Loenneker, T., Adcock, K., Il'yasov, A. & Martin, E. Unbiased determination of the brain infarction size using diffusion-weighted MRI: validation in rats with transient hemispheric cerebral hypoxia-ischemia. in *European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology* (Basle, 2005).
  126. Marmarou, A., Tanaka, K. & Shulman, K. An improved gravimetric measure of cerebral edema. *J Neurosurg* **56**, 246-53 (1982).
  127. Fatouros, P.P. & Marmarou, A. Use of magnetic resonance imaging for in vivo measurements of water content in human brain: method and normal values. *J Neurosurg* **90**, 109-15 (1999).
  128. Serduc, R., Verant, P., Vial, J.C., Farion, R., Rocas, L., Remy, C., Fadlallah, T., Brauer, E., Bravin, A., Laissue, J., Blattmann, H. & van der Sanden, B. In vivo two-photon microscopy study of short-term effects of microbeam irradiation on normal mouse brain microvasculature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **64**, 1519-27 (2006).
  129. Lahrech, H., van de Looij, Y., Verdonck, O., Francony, G., Carle, O., Farion, R., Rémy, C., Segebarth, C. & Payen, J.-F. Erythropoietin protects from posttraumatic edema: experimental evidence by Diffusion and T1 MRI in the rat brain. in *Proceeding European Society for Magnetic Resonance in Medicine an Biology* (Warsaw, 2006).
  130. Albensi, B.C., Knobloch, S.M., Chew, B.G., O'Reilly, M.P., Faden, A.I. & Pekar, J.J. Diffusion and high resolution MRI of traumatic brain injury in rats: time course and correlation with histology. *Exp Neurol* **162**, 61-72 (2000).
  131. Foda, M.A. & Marmarou, A. A new model of diffuse brain injury in rats. Part II: Morphological characterization. *J Neurosurg* **80**, 301-13 (1994).
  132. Huisman, T.A., Schwamm, L.H., Schaefer, P.W., Koroshetz, W.J., Shetty-Alva, N., Ozsunar, Y., Wu, O. & Sorensen, A.G. Diffusion tensor imaging as potential biomarker of white matter injury in diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol* **25**, 370-6 (2004).
  133. Sundgren, P.C., Dong, Q., Gomez-Hassan, D., Mukherji, S.K., Maly, P. & Welsh, R. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. *Neuroradiology* **46**, 339-50 (2004).

134. Celik, M., Gokmen, N., Erbayraktar, S., Akhisaroglu, M., Konakc, S., Ulukus, C., Genc, S., Genc, K., Sagiroglu, E., Cerami, A. & Brines, M. Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**, 2258-63 (2002).
135. Wang, L., Zhang, Z., Wang, Y., Zhang, R. & Chopp, M. Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats. *Stroke* **35**, 1732-7 (2004).



## Liste des symboles et abréviations

Ne sont répertoriés dans cette liste que les symboles et abréviations utilisés tout au long du manuscrit.

$A$	Atténuation du signal pondéré diffusion
ADC, $\langle D \rangle$ , $\langle D' \rangle$	Coefficient de diffusion apparent, diffusivité moyenne
$\alpha$	Densité de la spirale
$\alpha, \gamma$	Indices affectés lors du calcul de $[b]$
$[b]$	Matrice d'atténuation par expérience
$[B]$	Matrice d'atténuation généralisée
$\vec{B}_0$	Champ magnétique statique
$\vec{b}_1$	Champ magnétique radiofréquence
$b$	Facteur de gradient
$b_{ij}$	Élément de la $i^{\text{ème}}$ ligne et $j^{\text{ème}}$ colonne de la matrice $[b]$
$B(x, t)$	Variations du champ magnétique statique
BHE	barrière hématoencéphalique
$\beta_{\alpha\gamma}$	Pondération en diffusion du couple $\alpha, \gamma$
CEC	Contenu en eau cérébrale
CC, Cx,	Corps calleux, Cortex
CF	Courants de Foucault
Cg, Cp, CN	Cingulum, Caudé-putamen, Nerfs crâniens
$\chi$	Susceptibilité magnétique du milieu considéré
$[D], [D']$	Tenseur de diffusion
$D$	Coefficient de diffusion à une dimension
$D_{//}$	Diffusivité parallèle
$D_{\perp}$	Diffusivité orthogonale
$D_{ij}$	Élément de la $i^{\text{ème}}$ ligne et $j^{\text{ème}}$ colonne du tenseur de diffusion
DG6	Schéma d'échantillonnage <i>Dual Gradient</i> 6 directions
<b>D:D</b>	Produit scalaire du tenseur de diffusion
$D : D$	Premier indice d'anisotropie proposé par Basser et Pierpaoli
$D_{\min}, D_{\text{méd}}, D_{\max}$	Valeurs propres
DTI	<i>Diffusion tensor imaging</i>
$\delta_1, \delta_2, \delta_3$ et $\delta_4$	Temps d'application des gradients de diffusion (TRSE)

$\delta$	Temps d'application des gradients de diffusion
$\delta k_r, \delta k_\theta$	Pas de l'échantillonnage radial et de l'échantillonnage angulaire
$\Delta$	Temps séparant l'application des gradients de diffusion
$\Delta B_0$	Inhomogénéités de champ magnétique statique
$\Delta\Phi(t)$	Terme de phase accumulée
$\overline{\Delta\Phi^2}$	Déphasage quadratique moyen
EPI	<i>Echo planar imaging</i>
Epo	Érythropoïétine
$\varepsilon_i$	Nombre aléatoire égal à $\pm 1$
FA	fraction d'anisotropie
FID	<i>Free induction decay</i> (signal de précession libre)
FOV	Field of View
$\phi(t)$	Phase du signal RMN
$\vec{G}$	Gradient de champ magnétique
$G_{\text{dif}}$	Intensité du gradient de diffusion
gm	Intensité de gradient maximale
$\gamma$	Rapport gyromagnétique
$^1\text{H}$	Proton de l'eau
IC21	Schéma d'échantillonnage <i>Icosahedral</i> 21 directions
IRM	Imagerie par résonance magnétique
$I(x,y)$	Image dans le domaine spatial
$k_B$	Constante de Boltzmann
$k(k_x, k_y)$	Vecteur position dans l'espace de Fourier
$K_{\text{max}}$	Fréquence spatiale maximum dans l'espace- $k$
$\vec{L}$	Moment cinétique
$\lambda$	Pas du déplacement élémentaire dans une dimension
$M$	Masse de la molécule
MG, MB	Matière grise et blanche
$M_n$	Moment d'ordre $n$
MRT	Radiothérapie microfaisceaux
$M_{xy}$	Aimantation transversale
$M_z$	Aimantation longitudinale
$\vec{M}_0$	Aimantation macroscopique
$m(x,y)$	Image dans le domaine spatial

$\bar{\mu}$	Moment magnétique
$\mu$	Constante de décroissance des courants de Foucault
N	Taille de la matrice pour reconstruction de l'image
$n$	Nombre de tours de la spirale
$\eta$	Viscosité du milieu
OCI, OCE	Œdème cérébral intracellulaire, extracellulaire
$P(\Delta\Phi)$	Distribution des molécules lors de la diffusion
PGSE	<i>Pulsed gradient spin echo</i>
$\theta$	Angle total parcouru par la spirale
RA	Anisotropie relative
RF	Radiofréquence
RMN	Résonance magnétique nucléaire
ROI	Région d'intérêt
RSB	Rapport signal sur bruit
$\rho$	Densité de <i>spins</i>
S, P, R	Slice, Phase, Read
$S_i$	Signal de l'expérience $i$
$S(k_x, k_y)$	Signal RMN dans le domaine fréquentiel
Sm	Vitesse de commutation maximale des gradients ( <i>Slew rate</i> )
$sG, pG$ et $rG$	Intensités des gradients de diffusion
$S_0$	Signal de l'expérience de référence
$S^0$	Signal non affecté par la diffusion
$t, t$	Temps
T	Tesla
$T$	Température absolue
$t_{\text{dif}}$	Temps de diffusion
$T_{\text{es}}, T_{\text{ea}}$	Temps pour parcourir la spirale en fonction du régime
TE	Temps d'écho
TR	Temps de répétition
TRSE	<i>Twice refocused spin echo</i>
$T_1$	Temps de relaxation longitudinale
$T_2$	Temps de relaxation transversale
$T_2^*$	Temps de relaxation transversale (avec prise en compte des inhomogénéités de champ magnétique statique)

VDS

*Variable density spiral*

$\vec{V}_{\min}$ ,  $\vec{V}_{\text{méd}}$ ,  $\vec{V}_{\max}$

Vecteurs propres

$\omega_0$

Pulsation de Larmor

X, Y, Z

Axes du référentiel de l'aimant

## Liste des travaux relatifs à cette thèse

### Publications :

**van de Looij Y**, Beaumont M, Farion R, Mahious N, Segebarth C, Payen J-F and Lahrech H. Spiral diffusion tensor imaging at 7-T : application on traumatic rat brain injury. *À soumettre à Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.*

Serduc R, **van de Looij Y**, Francony G, Verdonck O, van der Sanden B, Laissue J, Farion R, Brauer E, Bravin A, Segebarth C, Rémy C and Lahrech H. Characterization and quantification of cerebral edema induced in mice by synchrotron x-ray microbeams. *Soumis à Radiation Research.*

Verdonck O, Lahrech H, Francony G, Carle O, Farion R, **van de Looij Y**, Rémy C, Segebarth C and Payen J-F. Erythropoietin protects from posttraumatic edema in the rat brain. *Accepté avec revisions majeures à Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.*

### Communications orales :

**van de Looij Y**, Beaumont M, Farion R, Mahious N, Segebarth C, Payen J-F and Lahrech H. Diffusivity and anisotropy mapping following diffuse traumatic rat brain injury. Congrès de l'ESMRMB 2006, Varsovie, (Pologne).

Verdonck O, Francony G, Carle O, Farion R, **van de Looij Y**, Lahrech H, Rémy C et Payen J-F. Intérêt de l'érythropoïétine dans l'œdème cérébral post-traumatique. Congrès de la SFAR 2006, Paris, (France).

**van de Looij Y**, Beaumont M, Segebarth C and Lahrech H. Spiral diffusion tensor MR imaging at 7T. Séminaire invité par Boston University medical center, Center for Biomedical Imaging, 17 juin 2005, Boston (Etats-unis)

Francony G, Carle O, Farion R, **van de Looij Y**, Lahrech H, Verdonck O et Payen J-F. Quantification et caractérisation de l'œdème cérébral post-traumatique par imagerie RMN précoce. Congrès de la SFAR 2005, Paris (France)



**van de Looij Y**, Serduc R, Francony G, Brauer E, Segebarth C, Rémy C et Lahrech H. Caractérisation de l'œdème cérébral post-rayonnement synchrotron-X microfaisceaux par imagerie du tenseur de diffusion par RMN. Congrès du GRAMM 2005, Nancy, (France)

**van de Looij Y**, Francony G, Carle O, Farion R, Lahrech H et Payen J-F. Caractérisation et quantification de l'œdème cérébral post-traumatique par IRM. Congrès du GRAMM 2005, Nancy, (France)

**van de Looij Y** et Lahrech H. Imagerie du tenseur de diffusion par RMN sur cerveau de rat à 7T. Journées de l'IFR : RMN biomédicale de la cellule à l'homme, 2003, Col de Porte, (France).

### **Communications par posters :**

**van de Looij Y**, Beaumont M, Segebarth C and Lahrech H. Spiral Diffusion Tensor Imaging on rat brain at 7T. Congrès de l'ESMRMB 2006, Varsovie, (Pologne).

Lahrech H, **van de Looij Y**, Verdonck O, Francony G, Carle O, Farion R, Rémy C, Segebarth C and Payen J-F. Erythropoietin protects from posttraumatic edema: experimental evidence by Diffusion and T<sub>1</sub> MRI in the rat brain. Congrès de l'ESMRMB 2006, Varsovie, (Pologne).

**van de Looij Y**, Beaumont M, Verdonck O, Farion R, Segebarth C, Payen J-F and Lahrech H. Spiral rapid diffusion tensor imaging sequence on a 7T small bore magnet: application on traumatic rat brain. Congrès de l'ISMRM 2006, Seattle (USA).

**van de Looij Y**, Francony G, Carle O, Lahrech H, Farion R, Segebarth C and Payen J-F. Early MRI characterization of cerebral edema following diffuse traumatic brain injury in rat. Congrès de l'ISMRM 2006, Seattle (USA).

**van de Looij Y**, Serduc R, Francony G, Verdonck O, Brauer E, Segebarth C, van der Sanden B, Rémy C and Lahrech H. Cerebral edema induced by Synchrotron Microbeam Radiation Therapy in the healthy mouse brain. Characterization by means of Diffusion Tensor Imaging. Congrès de l'ISMRM 2006, Seattle (USA).

Lahrech H, Francony G, Carle O, **van de Looij Y**, Farion R, Segebarth C and Payen J-F. Early MRI characterization of brain oedema following diffuse brain traumatic injury. Congrès de l'ESMRMB 2005, Basle, (Suisse)

**van de Looij Y**, Serduc R, Francony G, Vérant P, Vial J-C, Brauer E, van der Sanden B, Segebarth C, Rémy C and Lahrech H. Synchrotron microbeam radiation of healthy mouse brain. Characterisation of the cerebral oedema by diffusion MR imaging. Congrès de l'ESMRMB 2005, Basle, (Suisse)

**van de Looij Y** et Lahrech H. Imagerie spirale du tenseur de diffusion par RMN sur cerveau de rat à 7T. Journées de l'Ecole Doctorale d'Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement : 27 Juin 2005, Grenoble, (France).

**Prix :**

**van de Looij Y** et Lahrech H. Imagerie spirale du tenseur de diffusion par RMN sur cerveau de rat à 7T. Journées de l'Ecole Doctorale d'Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement : 27 Juin 2005, Grenoble, (France) : 3<sup>ème</sup> prix des posters.



## ANNEXES

### Annexe 1 : Théorie de l'imagerie de diffusion.

Déplacement :

$$Z(n\tau) = \sum_{i=1}^n \lambda \varepsilon_i$$

**Équation A1-1**

Carré du déplacement :

$$[Z(n\tau)]^2 = \left[ \sum_{i=1}^n \lambda \varepsilon_i \right]^2 = (\lambda \varepsilon_1 + \lambda \varepsilon_2 + \lambda \varepsilon_3 + \dots + \lambda \varepsilon_n)(\lambda \varepsilon_1 + \lambda \varepsilon_2 + \lambda \varepsilon_3 + \dots + \lambda \varepsilon_n)$$

$$[Z(n\tau)]^2 = \lambda^2 (\varepsilon_1 \varepsilon_1 + \varepsilon_1 \varepsilon_2 + \varepsilon_1 \varepsilon_3 + \dots + \varepsilon_2 \varepsilon_1 + \varepsilon_2 \varepsilon_2 + \varepsilon_2 \varepsilon_3 + \dots + \varepsilon_n \varepsilon_n)$$

$$[Z(n\tau)]^2 = \lambda^2 \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \varepsilon_i \varepsilon_j$$

**Équation A1-2**

Moyenne quadratique du déplacement :

$$\overline{Z^2(n\tau)} = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \overline{\varepsilon_i \varepsilon_j} \lambda^2 \text{ où } \overline{\varepsilon_i \varepsilon_j} \text{ représente la moyenne du produit } \varepsilon_i \varepsilon_j. \text{ L'équiprobabilité de}$$

déplacement dans une direction et dans la direction opposée traduite par  $\varepsilon_i = \pm 1$  implique

que la moyenne des  $\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \overline{\varepsilon_i \varepsilon_j} = n$  (En effet,  $\varepsilon_i = \pm 1$ , donc  $\overline{\varepsilon_i \varepsilon_j} = 0$  lorsque  $i \neq j$  et

$\overline{\varepsilon_i \varepsilon_j} = 1$  lorsque  $i = j$ , les termes croisés s'annulent).

$$\text{Alors : } \overline{Z^2(n\tau)} = n\lambda^2$$

**Équation A1-3**

Phase accumulée :

$$\delta\omega(n\tau) = \gamma G Z(n\tau)$$

**Équation A1-4**

La phase acquise à  $t = n\tau$  est :

$$\delta\phi(n\tau) = \tau \delta\omega(n\tau)$$

**Équation A1-5**

Ainsi la phase accumulée par l'aimantation transversale à  $t = n\tau$  est la somme successive des phases acquises durant les cheminements successifs de la particule :

$$\Delta\Phi(n\tau) = \delta\phi(\tau) + \delta\phi(2\tau) + \dots + \delta\phi((n-1)\tau) + \delta\phi(n\tau)$$

$$\Delta\Phi(n\tau) = \tau\delta\omega(\tau) + \tau\delta\omega(2\tau) + \dots + \tau\delta\omega((n-1)\tau) + \tau\delta\omega(n\tau)$$

$$\Delta\Phi(n\tau) = \tau \sum_{m=1}^n \delta\omega(m\tau)$$

**Équation A1-6**

Or,

$$\delta\omega(m\tau) = \gamma G Z(m\tau) = \gamma G \sum_{i=1}^m \lambda \varepsilon_i$$

**Équation A1-7**

D'où,

$$\Delta\Phi(n\tau) = \gamma G \tau \lambda \sum_{m=1}^n \sum_{i=1}^m \varepsilon_i$$

$$\Delta\Phi(n\tau) = \gamma G \tau \lambda (\varepsilon_1 + (\varepsilon_1 + \varepsilon_2) + (\varepsilon_1 + \varepsilon_2 + \varepsilon_3) + \dots + (\varepsilon_1 + \varepsilon_2 + \varepsilon_3 + \dots + \varepsilon_n))$$

$$\Delta\Phi(n\tau) = \gamma G \tau \lambda (\varepsilon_1 + (m-1)\varepsilon_2 + (m-2)\varepsilon_3 + \dots + (2\varepsilon_{n-1}) + \varepsilon_n)$$

$$\Delta\Phi(n\tau) = \gamma G \tau \lambda \sum_{i=1}^n (n+1-i) \varepsilon_i$$

**Équation A1-8**

Distribution Gaussienne :

Selon le théorème central limite, pour de grands échantillons la distribution de la moyenne empirique standardisée peut être assimilée à une Gaussienne. Alors,

$$\overline{\exp(i\Delta\Phi)} = \int_{-\infty}^{+\infty} P(\Delta\Phi) \exp(i\Delta\Phi) d(\Delta\Phi)$$

**Équation A1-9**

Et comme la distribution  $P(\Delta\Phi)$  est une Gaussienne,

$$P(\Delta\Phi) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\Delta\Phi^2}} \exp\left(\frac{-\Delta\Phi^2}{2\Delta\Phi^2}\right)$$

**Équation A1-10**

On obtient donc :

$$\overline{\exp(i\Delta\Phi)} = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{1}{\sqrt{2\pi\Delta\Phi^2}} \exp\left(\frac{-\Delta\Phi^2}{2\Delta\Phi^2}\right) \exp(i\Delta\Phi) d(\Delta\Phi)$$

Équation A1-11

Pour la lisibilité du calcul, posons

$$X = \Delta\Phi$$

$$C = \Delta\Phi^2$$

Alors,

$$\overline{\exp(iX)} = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{1}{\sqrt{2\pi C}} \exp\left(\frac{-X^2}{2C}\right) \exp(iX) d(X)$$

Équation A1-12

La résolution de cette équation a été réalisée grâce au logiciel *Mathematica*. En mathématiques, la fonction d'erreur (aussi appelée fonction d'erreur de Gauss) est une fonction utilisée en analyse. Cette fonction se note *erf* et fait partie des fonctions dites spéciales. Elle intervient, dans les solutions de l'équation précédente.

On obtient alors :

$$\overline{\exp(iX)} = \left[ -\frac{1}{2} \exp\left(\frac{-C}{2}\right) \operatorname{erfi}\left(\frac{C+iX}{\sqrt{2C}}\right) \right]_{-\infty}^{+\infty}$$

Équation A1-13

Avec

$$\left[ \operatorname{erfi}\left(\frac{C+iX}{\sqrt{2C}}\right) \right]_{-\infty}^{+\infty} = \left[ \operatorname{erf}\left(\frac{iC-X}{\sqrt{2C}}\right) / i \right]_{-\infty}^{+\infty} \left\{ \begin{array}{l} \xrightarrow{X \rightarrow +\infty} 1/i, \\ \xrightarrow{X \rightarrow -\infty} -1/i \end{array} \right.$$

Équation A1-14

On obtient donc

$$\overline{\exp(iX)} = -\frac{1}{2} \exp\left(\frac{-C}{2}\right) \left(-\frac{1}{i} - \frac{1}{i}\right) = \exp\left(\frac{-C}{2}\right)$$

**Équation A1-15**

Ainsi en reprenant la notation précédente, on obtient :

$$\overline{\exp(i\Delta\Phi)} = \exp\left(-\frac{\overline{\Delta\Phi^2}}{2}\right)$$

**Équation A1-16**

En reprenant alors l'équation A1-8 élevée au carré, on obtient :

$$\overline{\Delta\Phi^2} = (\gamma G \tau \lambda)^2 \sum_{i=1}^n (n+1-i)^2$$

**Équation A1-17**

En considérant  $n$  grand, on peut alors écrire :

$$\sum_{i=1}^n (n+1-i)^2 = \sum_{j=1}^n (j)^2 = \frac{2j^3 + 3j^2 + j}{6} \xrightarrow{n \gg 1} \frac{n^3}{3}$$

**Équation A1-18**

D'où :

$$\overline{\Delta\Phi^2} = \gamma^2 G^2 \tau^2 \lambda^2 \frac{n^3}{3}$$

**Équation A1-19**

Sachant que  $D = \lambda^2/2\tau$  et  $t = n\tau$ , les équations A1-19 et A1-17 donnent :

$$\overline{\exp(i\Delta\Phi)} = \exp\left(-\frac{1}{3} \gamma^2 G^2 D t^3\right)$$

**Équation A1-20**

## Annexe 2 : calcul de la matrice $[b]$ pour chaque expérience

À chaque expérience d'imagerie du tenseur de diffusion correspond une matrice d'atténuation du signal qui regroupe tous les facteurs de gradients  $b$  qui correspondent à cette expérience. Explicitons ces calculs pour chacun de nos deux schémas d'échantillonnage.

Rappelons la méthode de Conturo et coll. qui consiste à affecter un couple d'indice  $(\alpha, \gamma \in [1...4])$  à chaque gradient bipolaire (c'.-à-d. refocalisé) contenu dans la séquence et à calculer le facteur de gradient associé noté  $\beta_{\alpha\gamma}$ . Les indices sont affectés comme suit : 1 pour les gradients de diffusion, 2 pour les gradients de lecture, 3 pour les gradients de phase et 4 pour les gradients de coupe. Enfin,  $\beta_{\alpha\alpha}$  correspond à l'atténuation propre induite pas les gradients  $\alpha$ , et  $\beta_{\alpha\gamma}$  est un terme croisé d'atténuation qui vient de l'influence des gradients  $\alpha$  et  $\gamma$ . Les termes qui sont présents dans la séquence TRSE sont :

- $\beta_{11}$  qui correspond à la contribution des gradients de diffusion
- $\beta_{44}$  qui correspond à la contribution des gradients de coupe
- $\beta_{14}$  qui correspond à la contribution croisée des gradients de diffusion et de coupe.

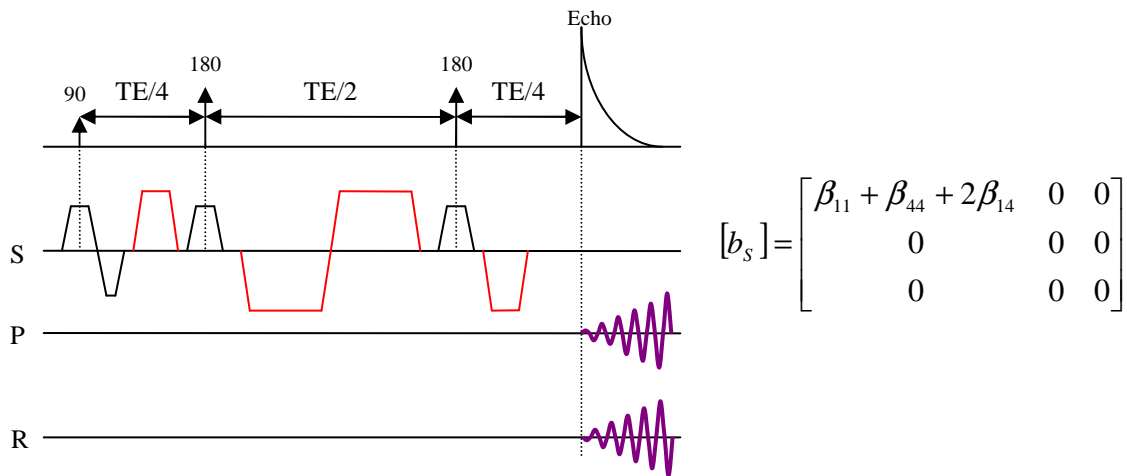
Dans cette partie nous abandonnons les axes X, Y et Z pour les axes S, P et R correspondant, en IRM 2DFT, aux axes d'application des gradients de coupe, phase et lecture respectivement. Pour l'acquisition spirale, les axes de phase (P) et de lecture (R) sont équivalents. Pour bien comprendre le mode de définition de la matrice, fixons l'ordre des axes :

$$[b] = \begin{bmatrix} S & SP & SR \\ SP & P & PR \\ SR & PR & R \end{bmatrix}$$

Commençons par les matrices  $[b]$  liées à l'application de gradients de diffusion dans une seule direction.

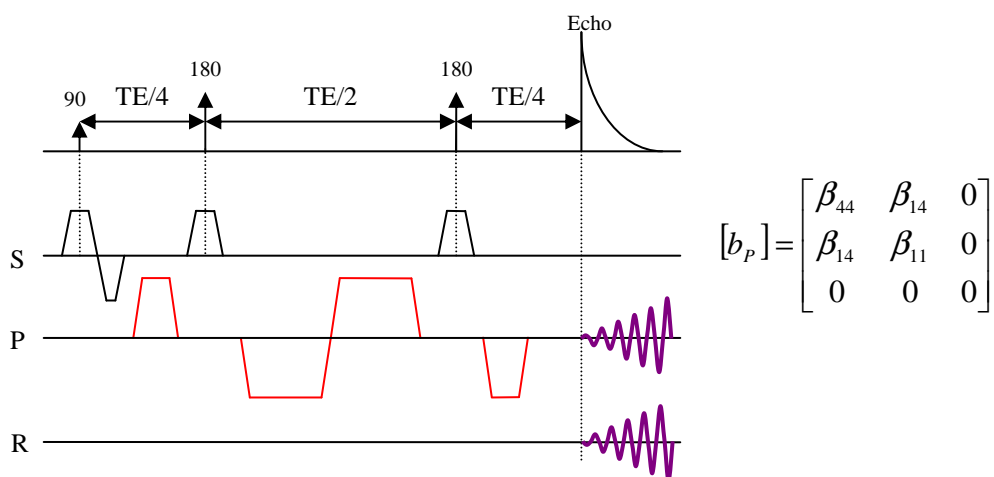


**Matrice [b] dans la séquence TRSE lorsque les gradients de diffusion sont appliqués selon la direction de coupe :**



Pour bien comprendre le remplissage de la matrice, explicitons ce premier cas simple. Sur l'axe S (correspondant à la première ligne première colonne de la matrice) on a un premier terme  $\beta_{11}$  qui correspond à la contribution des gradients de diffusion, un second terme  $\beta_{44}$  qui correspond à la contribution des gradients de sélection de coupe et un troisième terme  $\beta_{14}$  qui est un terme croisé diffusion / coupe. Ce dernier apparaît sur l'axe S puisque tous les gradients sont appliqués selon cet axe.

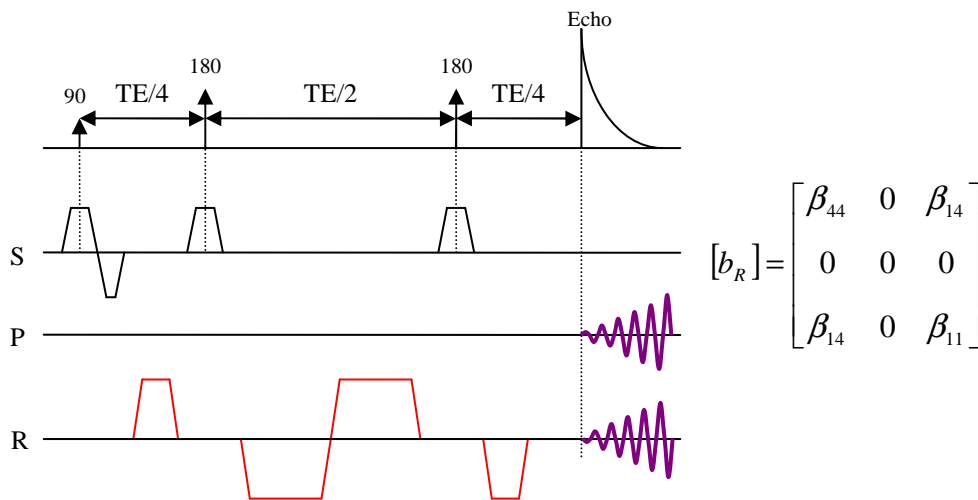
**Matrice [b] dans la séquence TRSE lorsque les gradients de diffusion sont appliqués selon la direction de phase :**



Pour ce second cas, sur l'axe S (correspondant à la première ligne première colonne de la matrice) on trouve un terme  $\beta_{44}$  qui correspond à la contribution des gradients de sélection

de tranche. Sur l'axe P (correspondant à la deuxième ligne deuxième colonne de la matrice) on trouve le terme  $\beta_{11}$  qui correspond à la contribution des gradients de diffusion. Enfin sur les axes SP (correspondant à la deuxième ligne première colonne et à la première ligne deuxième colonne de la matrice) on trouve un terme  $\beta_{14}$  qui est un terme croisé diffusion / coupe. Ce dernier apparaît dans les termes diagonaux puisque tous les gradients auxquels il est rattaché sont appliqués selon deux axes différents.

**Matrice [b] dans la séquence TRSE lorsque les gradients de diffusion sont appliqués selon la direction de lecture :**



Dans ce cas le remplissage est similaire sauf que les gradients de diffusion sont appliqués selon l'axe R.

Continuons avec les matrices [b] liées à l'application de gradients de diffusion dans plusieurs directions simultanées. Nous insérons des variables ( $s, p, r$ ) qui tiennent compte, des intensités des gradients appliqués simultanément qui ne sont pas forcément égales sur les différents axes d'application. Notons donc  $sG, pG$  et  $rG$  les intensités des gradients respectivement selon S, P et R.  $s, p$  et  $r$  traduisent l'intensité du gradient normalisée mais également son signe, et on a :

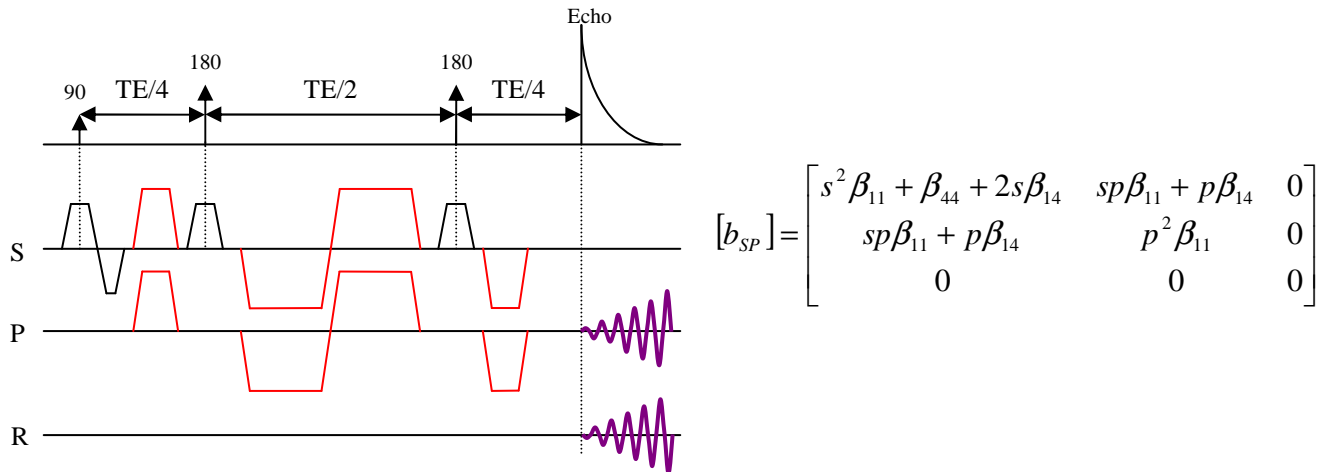
$$\sqrt{s^2 + p^2 + r^2} = 1$$

Équation A2-1

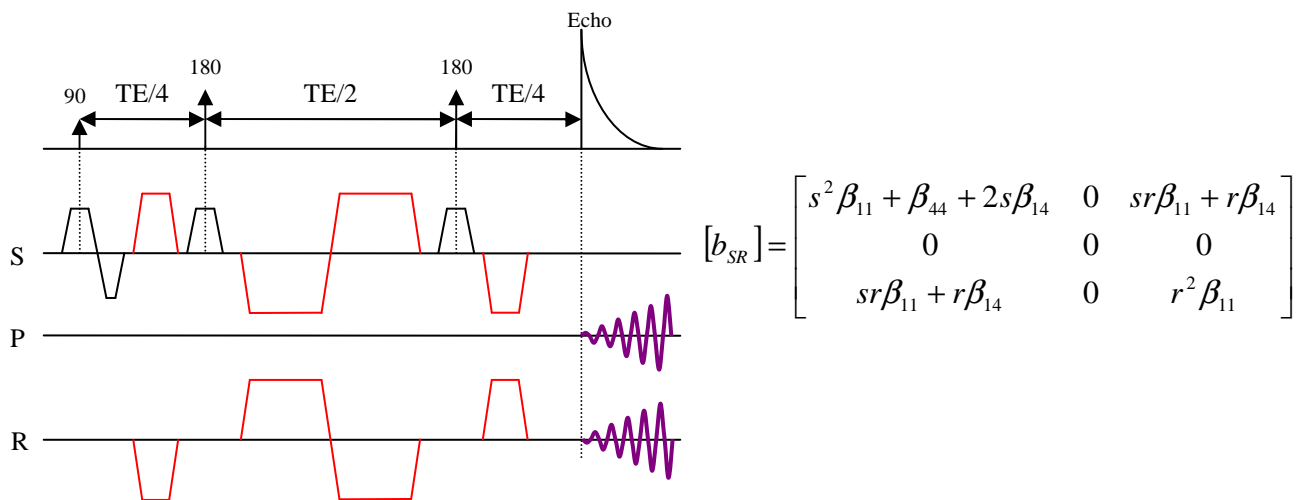
Nous n'expliquons pas les matrices qui sont présentées ci-dessous puisque la méthode de remplissage est toujours la même. Nous allons juste expliciter le cas des termes croisés diffusion / diffusion. Précisons juste que lorsque les gradients de diffusion sont appliqués

simultanément sur des axes il convient de rajouter des termes croisé diffusion / diffusion parmi les éléments diagonaux de la matrice.

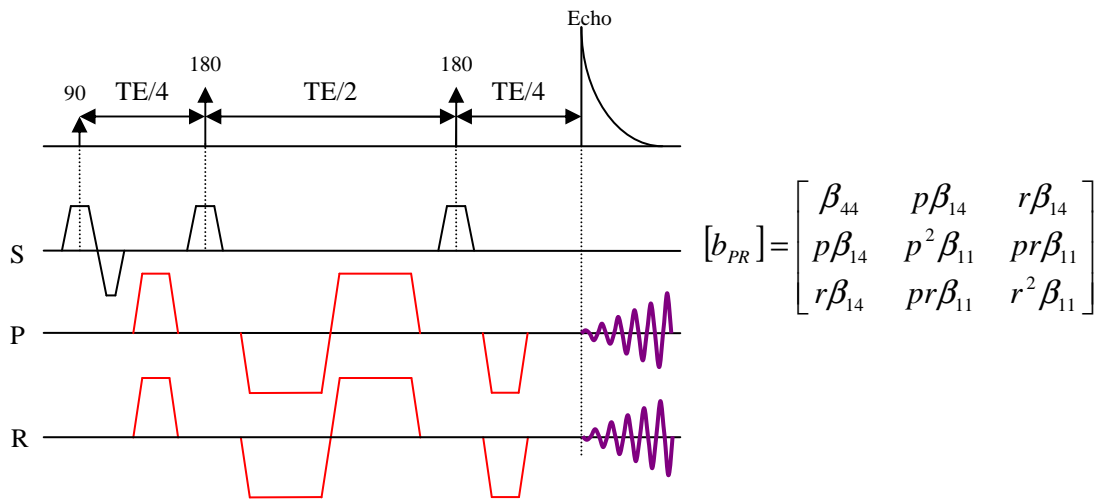
**Matrice [b] dans la séquence TRSE lorsque les gradients de diffusion sont appliqués simultanément selon les directions de coupe et de phase :**



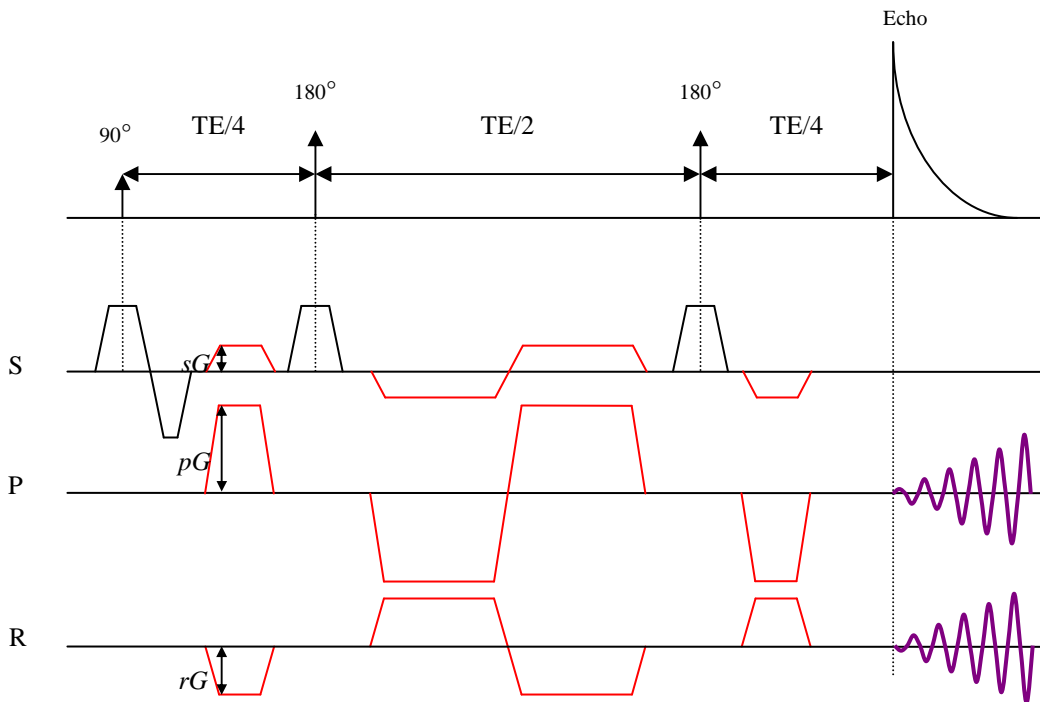
**Matrice [b] dans la séquence TRSE lorsque les gradients de diffusion sont appliqués simultanément selon les directions de coupe et de lecture :**



**Matrice [b] dans la séquence TRSE lorsque les gradients de diffusion sont appliqués simultanément selon les directions de phase et de lecture :**



Rappelons enfin la matrice  $[b]$  dans la séquence TRSE lorsque les gradients de diffusion sont appliqués simultanément selon les trois directions :



$$[b_{SPR}] = \begin{bmatrix} s^2\beta_{11} + \beta_{44} + 2s\beta_{14} & sp\beta_{11} + p\beta_{14} & sr\beta_{11} + r\beta_{14} \\ sp\beta_{11} + p\beta_{14} & p^2\beta_{11} & pr\beta_{11} \\ sr\beta_{11} + r\beta_{14} & pr\beta_{11} & r^2\beta_{11} \end{bmatrix}$$



	Pulse 1 (90°)	Pulse 2 (180°)	Pulse 3 (180°)	Récepteur
Expérience 1	<b>X (0)</b>	<b>X (0)</b>	<b>X (0)</b>	<b>X (0)</b>
Expérience 2	<b>X (0)</b>	<b>X (0)</b>	<b>Y (90°)</b>	<b>-X (180°)</b>
Expérience 3	<b>X (0)</b>	<b>X (0)</b>	<b>-X (180°)</b>	<b>X (0)</b>
Expérience 4	<b>X (0)</b>	<b>X (0)</b>	<b>-Y (270°)</b>	<b>-X (180°)</b>

**Tableau A3-1 : Cycle de la phase des pulses et du récepteur dans le cyclage de phase *Exorcycle*.**

Le récepteur est donc respectivement selon X, -X, X, -X, ainsi le signal désiré est accumulé quatre fois alors que les signaux parasites résultant d'imperfections de l'aimantation (les angles des impulsions RF ne sont pas parfaits) couplés aux gradients de diffusion sont annulés.

#### **Annexe 4 : Interfaces graphiques**

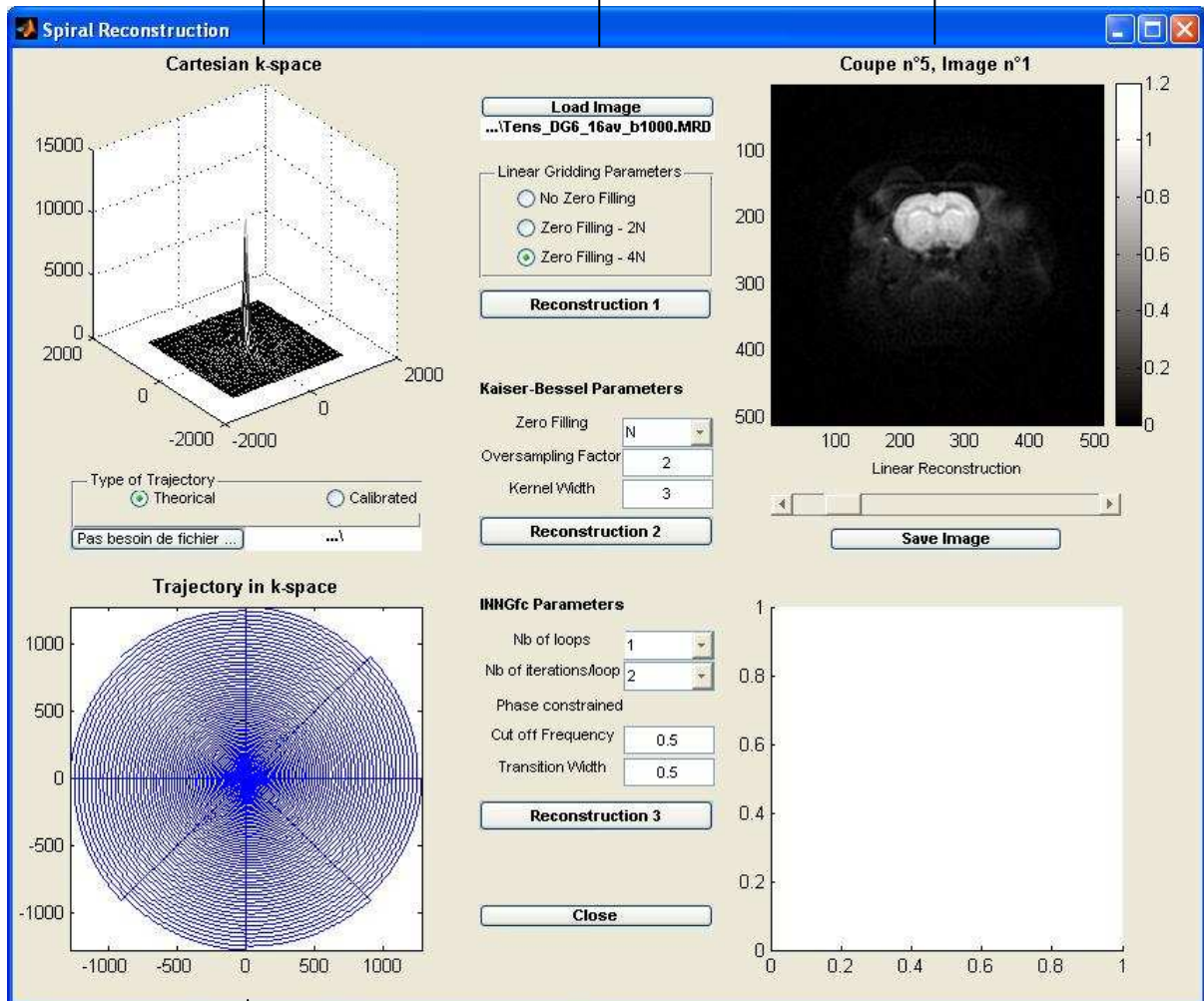
L'interface graphique qui calcule la forme optimisée des spirales en fonction des paramètres de l'image désirée a été présentée dans la partie sur l'imagerie spirale pour expliquer la représentation des spirales. Nous présentons ici l'interface graphique de reconstruction et d'affichage des images anatomiques et pondérées diffusion, ainsi que celle de reconstruction et d'affichage des images du tenseur de diffusion, des cartes d'anisotropie et des cartes de couleur. Ces interfaces ont été programmées en Matlab.

**Cartesian k-space** : fenêtre de représentation des données acquises dans l'espace  $k$  après gridding sur une grille linéaire.

**Coupe, Image** : fenêtre d'affichage des images anatomiques et pondérées diffusion. La *scrollbar* en dessous des images sert à faire défiler les différentes coupes et expériences.

**Load image** : bouton de chargement du fichier acquis.

**Reconstruction 1** : gridding linéaire avec possibilités d'interpolation 2N ou 4N



**Trajectory in k-space** : fenêtre de représentation de la trajectoire spirale dans l'espace- $k$ . La trajectoire peut être théorique ou calibrée. Dans le second cas on doit alors charger un fichier trajectoire dans la zone « *type of trajectory* ».

Figure A4-1 : interface graphique ©Matlab (The Mathworks Inc, Nattick, MA) pour la reconstruction des images spirales. Images anatomiques et images pondérées diffusion.

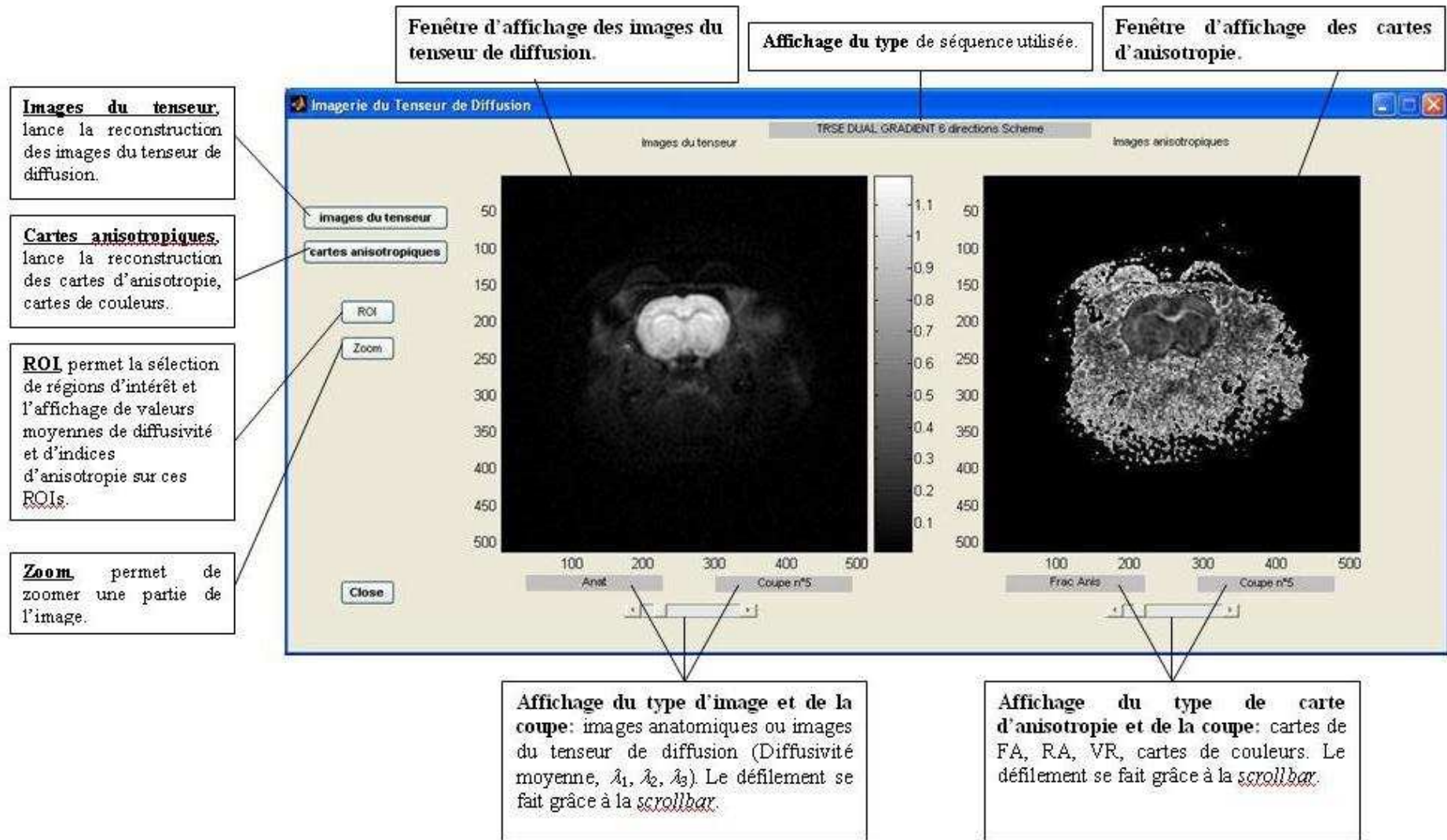


Figure A4-2 : interface graphique ©Matlab (The Mathworks Inc, Nattick, MA) pour la reconstruction des images du tenseur de diffusion et des cartes d'anisotropie.





**Sujet : Imagerie spirale du tenseur de diffusion à 7-T : Application au cerveau de rat traumatisé.**

**Résumé :** L'objet de cette thèse était de mettre en place une séquence robuste d'imagerie rapide du tenseur de diffusion par RMN sur un imageur petit animal 7-T. Nous avons mis en place une séquence *Twice Refocused Spin Echo* afin de s'affranchir des problèmes de courants de Foucault. Nous avons préféré une acquisition spirale de l'espace- $k$  à EPI pour son insensibilité aux artefacts de mouvement et de flux très importants en diffusion. Nous avons développé un logiciel sous Matlab pour la reconstruction des images du tenseur de diffusion et la visualisation des cartes d'anisotropie et cartes couleurs. Enfin nous avons utilisé un logiciel développé à l'INRIA de Nice-Sofia Antipolis (*MedINRIA DTI Track*) pour visualiser l'affichage des vecteurs propres et effectuer le « *fiber tracking* » à partir des datas collectées sur notre imageur 7-T sur cerveau de rat.

Une fois la technique et les méthodes de reconstructions validées sur différents fantômes et sur cerveau de rat sain, nous l'avons appliqué à un modèle de rat traumatisé étudié au sein du laboratoire et traumatisé selon la méthode impact-accélération. L'objet de l'étude était de caractériser l'œdème cérébral post traumatique de manière précoce grâce à l'imagerie du tenseur de diffusion. Cette technique nous a permis de caractériser le type d'œdème cérébral post-traumatique par des modifications de la diffusivité moyenne. Des modifications d'anisotropie dans le corps calleux du cerveau de rat traumatisé ont montré la présence de lésions axonales diffuses. Enfin, l'imagerie *fiber tracking* a permis de détecter des lésions axonales au centre du corps calleux du cerveau de rat traumatisé.

**Subject: Spiral diffusion tensor imaging at 7-T: Application on traumatic rat brain.**

**Abstract:** The purpose of this thesis was to implement a robust fast diffusion tensor imaging sequence on a 7-T small bore system. We implemented a Twice Refocused Spin Echo sequence in order to cancel eddy currents problems on our system. Spiral  $k$ -space acquisition was preferred to EPI for its insensitivity to motion and flow artifacts, very important in diffusion imaging. We developed software (in Matlab) to reconstruct spiral diffusion weighted and tensor images as well as maps of tensor derived parameters: anisotropy indices, and color maps. We used a free software (*MedINRIA DTI Track*) developed by P. Fillard from INRIA Nice-Sofia Antipolis in order to track white matter fibers in the rat brain.

After preliminary calibrations as well as validations on different phantoms and healthy rat brain, the implemented sequence was applied to traumatic rat brain injury. In this model, developed in our laboratory, the traumatism was induced by impact-acceleration method. The aim of this study was to early characterize post-traumatic cerebral edema by the mean of diffusion tensor imaging. Variations of mean diffusivity in the traumatic rat brain provided information about the type of cerebral edema induced by traumatic brain injury. Modifications of anisotropy indices in corpus callosum of traumatic rat brain provided evidence for presence of diffuse axonal injury. Fiber tracking in the corpus callosum of rat brain showed axonal rupture on the center of traumatic rat corpus callosum.