



**HAL**  
open science

# Développements méthodologiques en IRM pour la mesure de perfusion cérébrale

Nicolas Pannetier

► **To cite this version:**

Nicolas Pannetier. Développements méthodologiques en IRM pour la mesure de perfusion cérébrale. Biophysique [physics.bio-ph]. Université de Grenoble, 2010. Français. NNT: . tel-00569509

**HAL Id: tel-00569509**

**<https://theses.hal.science/tel-00569509>**

Submitted on 25 Feb 2011

**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

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Physique pour les sciences du vivant**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

**Nicolas PANNETIER**

Thèse dirigée par **Emmanuel BARBIER**

préparée au sein de l'**Institut des Neurosciences de Grenoble**  
dans l'**École Doctorale de Physique**

## Développements Méthodologiques en IRM pour la mesure de la Perfusion Cérébrale

Thèse soutenue publiquement le **17 Décembre 2010**,  
devant le jury composé de :

<b>M. Antoine DELON</b> Professeur	Université de Grenoble	Président
<b>M. Chrit MOONEN</b> Directeur de recherche	Université de Bordeaux 2	Rapporteur
<b>M. Ralph SINKUS</b> Directeur de recherche	ESPCI	Rapporteur
<b>M. Frank KOBER</b> Chargé de recherche	Université de Marseille	Membre
<b>M. Emmanuel BARBIER</b> Chargé de recherche	Université de Grenoble	Membre





Thèse de doctorat

(Arrêtés ministériels du 7 août 2006)

UNIVERSITE DE GRENOBLE

*École doctorale de Physique*

*Spécialité*

– *Physique pour les sciences du vivant* –

**DEVELOPPEMENTS METHODOLOGIQUES EN IRM  
POUR LA MESURE DE LA PERFUSION CEREBRALE**

*présentée et soutenue par*

Nicolas PANNETIER

*sous la direction d'*

Emmanuel BARBIER

le 17 décembre 2010 devant le jury composé de

Rapporteurs : Chrit MOONEN

Ralph SINKUS

Examineurs : Frank KOBER

Antoine DELON

Emmanuel BARBIER

Thèse réalisée au sein du **Grenoble Institut des Neurosciences** (GIN)

Equipe 5 – Neuroimagerie Fonctionnelle et Perfusion Cérébrale

U836 INSERM-UJF-CEA-CHU







# AVANT PROPOS

---

*Ce travail de thèse a été entrepris au sein de l'Institut des Neurosciences de Grenoble à partir d'octobre 2007 avec le soutien financier du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, de l'Université de Grenoble, de l'INSERM et du CLARA. Il a été mené à terme grâce à l'accompagnement humain et matériel de l'équipe de NeuroImagerie Fonctionnelle et Métabolique. Je remercie son directeur, Christoph Segebarth, de m'y avoir accueilli.*

*Mes remerciements vont à Chrit Moonen et Ralph Sinkus pour avoir accepté de rapporter ce manuscrit et à Frank Kober et Antoine Delon pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant d'en être juge.*

*Je remercie chaleureusement mon directeur de thèse, Emmanuel Barbier, de m'avoir donné l'opportunité de travailler avec lui sur ce sujet. Je lui suis reconnaissant de s'être rendu disponible pour partager ses connaissances et de m'avoir guidé, tout au long de ces trois années, sur les plans professionnels et personnels.*

*J'exprime ma gratitude à Régine Farion et Emmanuelle Grillon pour leurs formations aux rudiments de la pratique chirurgicale chez le rat et pour leurs conseils avisés, à Hervé Mathieu, Vasile Stupart, Olivier Montigon pour leur soutien technique et leurs lumières sur les méandres des imageurs. J'exprime ma sollicitude à Blandine Chanteloup-Forêt pour son aide informatique et remercie Vincent Riquer de m'avoir initié aux rouages de l'informatique. J'ai toujours eu un grand plaisir à discuter avec Irène Troprès et Jan Warnking de sujets diverses et je les en remercie profondément. Je remercie Laurent Lamalle de m'avoir fait profiter d'une partie de son expertise pointue toujours exprimée avec la plus grande rigueur scientifique. J'exprime mes remerciements à Chantal Remy pour ses relectures attentives et son attention bienveillante et quotidienne. Merci à Marie-Claude Zaroni pour son aide précieuse et sa gentillesse sans lesquelles bien des péripéties administratives se seraient transformées en de véritables galères.*

*J'ai une pensée pour B12 et ses compagnons qui ont permis la mise en place des techniques présentées ici et dont l'encéphale illustre certaines des images de ce manuscrit.*

*A tous les relecteurs minutieux sans lesquels l'orthographe et la lisibilité auraient été plus que douteuse, j'exprime ma plus grande gratitude.*

*Comment ne pas remercier mes compagnons de galère, collègues puis amis, qui ont su rendre ces trois années formidables. Merci d'avoir fait vivre ce bureau, de m'avoir épaulé, merci pour tous ces bons moments passés à vos côtés. Merci à vous, Marine, Mohamed, Frédéric, Thomas, Benjamin, Seb, puis Franck, Anaïck, Pierre, Nico, Margot, Alexia, Julien, Gaëtan et Clément.*

*Si me voilà docteur aujourd'hui, je le dois grandement à ma famille qui a su m'accompagner et me soutenir dans l'ensemble des choix qui m'ont conduit jusqu'ici. Cette thèse, c'est aussi la leur. Enfin, de À à Göreme, sous les aurores boréales et les cheminées de fées, tu as ouvert mes yeux sur un monde qu'il me tarde de découvrir à tes côtés. Merci à toi qui m'est si chère.*



# TABLE DES MATIERES

---

<b>Avant Propos</b> .....	<b>i</b>
<b>Table des Matières</b> .....	<b>i</b>
<b>Table des Abréviations</b> .....	<b>v</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Chapitre 1. La Microvascularisation Cérébrale</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1. La circulation cérébrale</b> .....	<b>3</b>
1.1.1. Le sang.....	3
1.1.2. La vascularisation cérébrale .....	4
1.1.2.1. Le système vasculaire macroscopique cérébral.....	4
1.1.2.2. La microvascularisation cérébrale.....	5
1.1.2.3. Barrière Hémato-Encéphalique.....	5
1.1.2.4. Pathologies de la BHE, exemple des tumeurs cérébrales .....	6
<b>1.2. La perfusion cérébrale en imagerie</b> .....	<b>7</b>
1.2.1. Techniques de mesure de la perfusion cérébrale.....	8
1.2.1.1. Différentes technologies.....	8
1.2.1.2. En IRM.....	9
1.2.2. Paramètres de la perfusion cérébrale en IRM.....	11
1.2.2.1. Hématocrite – Hct.....	11
1.2.2.2. La fraction de volume sanguin cérébral – BVf .....	11
1.2.2.3. Le débit sanguin cérébral – CBF .....	12
1.2.2.4. La densité des vaisseaux et le rayon des vaisseaux.....	12
1.2.2.5. La perméabilité des vaisseaux – PS.....	12
<b>Chapitre 2. Des Paramètres Physiques aux Paramètres Physiologiques</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1. Vitesses de relaxation et susceptibilité magnétique</b> .....	<b>14</b>
2.1.1. Relaxation $R_2$ .....	14
2.1.2. Relaxation $R_1$ .....	15
2.1.3. Susceptibilité magnétique $\chi$ .....	16
<b>2.2. Les agents de contraste</b> .....	<b>16</b>
2.2.1. Principaux agents de contraste pour l'IRM.....	17
2.2.1.1. Agent de contraste paramagnétique : $Gd^{3+}$ .....	17
2.2.1.2. Agent de contraste super paramagnétique .....	17
2.2.2. Mode d'action des agents de contraste .....	18
2.2.2.1. Effet sur la relaxation microscopique des protons .....	18
2.2.2.2. Effet de la susceptibilité magnétique d'un vaisseau sur la relaxation transverse .....	19
<b>2.3. Contraste de susceptibilité magnétique – Traceurs non diffusibles.</b> .....	<b>21</b>
2.3.1. Effet sur $R_2^{SE}$ et $R_2^{GE}$ – Expressions analytiques.....	22
2.3.1.1. Description d'un voxel et perturbation du champ magnétique.....	22
2.3.1.2. Aimantation du voxel pour un cylindre.....	23
2.3.1.3. Moyenne sur le voxel.....	23

2.3.1.4. Expression des fonctions $f$ .....	25
2.3.2. Effet sur $R_2^{SE}$ et $R_2^{GE}$ – Simulations numériques.....	26
2.3.3. Estimation du volume sanguin et de l'index de taille de vaisseaux.....	27
2.3.3.1. Volume Sanguin.....	27
2.3.3.2. Index de taille des vaisseaux (VSI).....	27
2.3.4. Approche à l'équilibre.....	28
2.3.5. Approche dynamique.....	29
2.3.5.1. Théorie de la dilution de l'indicateur.....	29
2.3.5.2. Contraste par Susceptibilité magnétique Dynamique (DSC).....	33
2.3.5.3. Approche par la fonction gamma dérivée.....	34
2.3.5.4. Estimation du VSI en dynamique.....	36
2.3.6. Mesure du VSI : bilan et limitations.....	38
2.3.7. Effet de la perméabilité de la Barrière Hémato-Encéphalique.....	39
2.3.7.1. Perméabilité à l'eau et régimes d'échange.....	39
2.3.7.2. Extravasation de l'AC.....	41
<b>2.4. Contraste par variation de relaxivité <math>R_1</math> – Traceurs diffusibles.....</b>	<b>42</b>
2.4.1. Principe général.....	43
2.4.2. Mise en équation.....	43
2.4.3. Exemple du modèle de Tofts.....	44
2.4.4. Mesure des concentrations.....	44
2.4.5. Conclusion.....	45
<b>2.5. Positionnement des travaux réalisés.....</b>	<b>46</b>
2.5.1. Deux injections.....	46
2.5.2. Spirale multi-échos : Deux contrastes, Une injection.....	46
2.5.3. Vers une meilleure compréhension.....	47
2.5.3.1. Du rôle de la diffusion de l'AC.....	47
2.5.3.2. De l'impact de l'extravasation sur les variations de susceptibilité magnétique.....	47
<b>Chapitre 3. Étude de la Fonction d'Entrée Artérielle Carotidienne.....</b>	<b>49</b>
<b>3.1. Matériels et méthodes.....</b>	<b>50</b>
3.1.1. Matériels.....	50
3.1.1.1. Préparation des animaux.....	50
3.1.1.2. Mode d'injection.....	50
3.1.1.3. Acquisition optique.....	51
3.1.2. Traitement des données.....	51
3.1.2.1. ROI et correction du signal.....	51
3.1.2.2. Ajustement des données.....	52
<b>3.2. Étude des différents modèles d'ajustement.....</b>	<b>53</b>
3.2.1. Résultats.....	54
3.2.1.1. Comparaison des modèles d'ajustement.....	54
3.2.2. Choix d'un modèle.....	57
<b>3.3. Étude des paramètres estimés.....</b>	<b>58</b>
3.3.1. Résultats.....	58
3.3.1.1. Fréquences cardiaques et respiratoires.....	58
3.3.1.2. Corrélation avec la fréquence cardiaque.....	58
3.3.1.3. Reproductibilité - Répétabilité.....	60
3.3.1.4. MTT et $\tau$ corrigés de la fréquence cardiaque.....	61

3.3.2. Proposition d'une AIF de référence.....	61
3.4. Discussion.....	61
<b>Chapitre 4. Comparaison de Deux Approches pour la Mesure du VSI.....</b>	<b>63</b>
4.1. Matériels et méthodes.....	64
4.1.1. Matériels.....	64
4.1.1.1. Préparation des animaux.....	64
4.1.1.2. Protocole d'imagerie.....	64
4.1.2. Méthodes.....	65
4.1.2.1. Traitement des données.....	65
4.1.2.2. Estimation de $\Delta\chi\{Gd\}(t_p)$ .....	66
4.2. Résultats.....	67
4.2.1. Mesure de $\Delta\chi\{Gd_j\}(t_p)$ .....	68
4.2.2. $VSI\{USPIO\}$ vs $VSI\{Gd_j\}$ .....	68
4.2.3. $VSI\{Gd_1\}$ vs $VSI\{Gd_2\}$ .....	69
4.3. Discussion.....	70
4.3.1. $VSI\{USPIO\}$ vs $VSI\{Gd_1\}$ .....	70
4.3.2. $VSI\{Gd_1\}$ vs $VSI\{Gd_2\}$ .....	71
4.3.3. Conclusion.....	71
<b>Chapitre 5. Séquence Spirale Multi-Échos &amp; Effet de l'Extravasation .....</b>	<b>73</b>
5.1. Séquence multi-échocs de gradient spirale .....	74
5.1.1. Principe.....	74
5.1.1.1. Trajectoires Spirales.....	74
5.1.1.2. Reconstruction .....	76
5.1.1.3. Séquences spirales multi-échocs.....	77
5.1.2. Trajectoire et refocalisation .....	81
5.1.2.1. Problème de la refocalisation.....	81
5.1.2.2. Correction de la refocalisation.....	82
5.1.2.3. Correction de l'origine de l'espace-k. ....	85
5.2. Images et quantification de $R_2^{GE}$ .....	86
5.2.1. Matériels et méthodes .....	87
5.2.1.1. Animal.....	87
5.2.1.2. Acquisition .....	87
5.2.1.3. Reconstruction .....	87
5.2.2. Résultats .....	87
5.2.2.1. Images brutes.....	87
5.2.2.2. Décroissance $R_2^{GE}$ .....	87
5.3. Application au suivi de bolus.....	89
5.3.1. Matériels et Méthodes.....	89
5.3.1.1. Protocole IRM.....	89
5.3.1.2. Traitement des données .....	89
5.3.2. Résultats .....	90
5.3.3. Discussion .....	91
<b>Chapitre 6. Perméabilité &amp; Diffusion de l'AC : un Outil de Simulation.....</b>	<b>93</b>
6.1. Concept .....	94

6.1.1. Temps d'écho et régions contribuant au signal.....	95
6.1.2. Effet de la perméabilité et de la diffusion.....	96
6.1.3. Support expérimental.....	97
<b>6.2. Algorithme de simulation .....</b>	<b>98</b>
6.2.1. Géométrie .....	98
6.2.1.1. Deux compartiments.....	99
6.2.1.2. Trois compartiments.....	99
6.2.2. Description du modèle biophysique.....	100
6.2.2.1. Fonction d'entrée artérielle .....	100
6.2.2.2. Perméabilité.....	101
6.2.2.3. Diffusion .....	102
6.2.3. Signal RMN.....	104
6.2.3.1. Champ magnétique .....	104
6.2.3.2. Matrice de relaxation.....	106
6.2.3.3. Évolution des aimantations .....	106
6.2.3.4. Excitation RF .....	106
6.2.4. Résumé.....	106
<b>6.3. Évaluation et optimisation de l'outil de simulation .....</b>	<b>109</b>
6.3.1. Évaluation du calcul de la diffusion de l'AC .....	109
6.3.2. Optimisation du calcul du champ magnétique.....	110
6.3.2.1. 2D vs 3D, Impact de la TF.....	111
6.3.2.2. Influence de l'angle entre l'axe du cylindre et $B_0$ .....	113
6.3.3. Conclusion.....	113
<b>6.4. Applications.....</b>	<b>113</b>
6.4.1. Diffusion et perméabilité : Géométrie à 2 compartiments .....	113
6.4.1.1. Paramètres de la simulation .....	114
6.4.1.2. Résultats .....	115
6.4.1.3. Analyse : approche phénoménologique .....	119
6.4.1.4. Discussion.....	122
6.4.1.5. Conclusion .....	122
6.4.2. Impact des cellules : Géométrie à 3 compartiments .....	123
6.4.2.1. Influence de la porosité.....	123
6.4.2.2. Influence du diamètre des cellules.....	128
6.4.2.3. Influence de la diffusion de l'eau .....	130
6.4.2.4. Conclusion .....	132
<b>6.5. Conclusion.....</b>	<b>133</b>
<b>Conclusion Générale et Perspectives.....</b>	<b>135</b>
<b>Références Bibliographiques .....</b>	<b>139</b>
<b>Travaux Annexes Réalisés.....</b>	<b>153</b>
<b>Publications .....</b>	<b>157</b>

## TABLE DES ABREVIATIONS

---

ADC	Coefficient de diffusion apparent (Apparent Diffusion Coefficient)
AIF	Fonction d'entrée artérielle (Arterial Input Function)
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASL	Marquage de spins artériels (Arterial Spin Labelling)
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
BV	Volume sanguin (Blood Volume, dans le cadre du Chapitre 3)
BVf	Fraction de Volume Sanguin (Blood Volume fraction)
BW	Fréquence d'échantillonnage (Band Width)
CBF	Débit Sanguin Cérébral (Cerebral Blood Flow)
CASL	Continuous Arterial Spin Labelling
DCE	Contraste par rehaussement dynamique du contraste (Dynamic Contrast Enhanced)
DSC	Contraste dynamique par susceptibilité (Dynamic Susceptibility Contrast)
DNR	Régime de rétrécissement par le mouvement (Dynamic Narrowing Regime)
EPI	Imagerie d'écho planaire (Echo Planar Imaging)
FFT	Transformée de Fourier Rapide (Fast Fourier Transform)
<i>fov</i>	Champ de Vue (Field of view)
GE	Echo de Gradient (Gradient Echo)
Hct	Taux d'hématocrite
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ICA	Analyse en Composantes Indépendantes (Independent Component Analysis)
IV	IntraVeineuse
MGE	Multi Gradient Echo
MGESE	Multi Gradient Echo Spin Echo
MTT	Temps de Transit Moyen (Mean Transit Time)
RF	Radio Fréquence
ROI	Région d'intérêt (Region Of Interest)
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RSB	Rapport Signal sur Bruit
SDR	Régime de Déphasage Statique (Static Dephasing Regime)

## Table des Abréviations

SE	Spin Echo
sMGE	Spiral Multi Gradient Echo
SO <sub>2</sub>	Saturation en oxygène de l'hémoglobine
T <sub>E</sub>	Temps d'écho
TEP	Tomographie par Émission de Positons
TF	Transformée de Fourier
TTP	Temps au pic (Time To Pic)
T <sub>R</sub>	Temps de répétition
USPIO	Ultrasmall SuperParamagnetic Iron Oxide
VDS	Spirale à densité variable (Variable Density Spiral)
VSI	Index de taille des vaisseaux (Vessel Size Index)

# INTRODUCTION

---

L'idée que la circulation sanguine puisse fonctionner en circuit fermé semble remonter au manuscrit d'Ibn al-Nafis qui en, 1242 *ap. J.-C.*, décrit le parcours du sang du ventricule droit vers l'oreillette gauche à travers les artères, les poumons et les veines pulmonaires. Il rejette ainsi l'idée ancienne selon laquelle l'échange inter-ventriculaire s'effectuerait par l'intermédiaire de pores dans le septum du cœur (Galien, II<sup>e</sup> siècle *ap. J.-C.*). Il faut toutefois attendre le début du XVII<sup>e</sup> siècle pour qu'Harvey impose l'idée que le sang ne cesse de passer du cœur vers les artères avant d'y revenir par les veines (« blood does continually passes throught the heart » and « flows continually out the arteries and into the veins » (Harvey 1628)). Vesalius semble être le premier à proposer un dessin représentant le réseau des principales artères et veines chez l'homme (1555). Les techniques de l'époque ne permettent pas cependant d'observer les structures qui permettent au sang de passer des artères aux veines. Il faut attendre l'avènement des premiers microscopes pour que Malpighi révèle enfin cette ramification (1661). Il la décrit sous la forme de fins vaisseaux, les capillaires. Le réseau vasculaire, qui forme un agencement de presque cent mille kilomètres de vaisseaux sanguins, est alors décrit sur le plan structurel.

Pour autant, la seule description de ces structures qui forment le « squelette » vasculaire ne suffit pas à expliciter l'ensemble de ses fonctions : nutrition des tissus (nutriments, O<sub>2</sub>), transport des messagers protéiques en transit dans le sang, régulateur thermique, etc. Une interaction forte existe entre ce réseau et son environnement. Dans le cerveau, l'endothélium, qui forme la paroi interne des capillaires, est entouré d'un ensemble de cellules qui régulent ses propriétés. Il a par exemple été montré, il y a plus d'un siècle, qu'une augmentation ponctuelle de l'activité neurale dans une région induit localement une augmentation du débit sanguin cérébral (Roy et Sherrington, 1890). Cette augmentation peut s'expliquer soit par l'augmentation du diamètre des vaisseaux (modification de sa structure), soit par l'augmentation de la vitesse du sang dans ces vaisseaux (modification de sa physiologie). Les aspects structurels et physiologiques du réseau vasculaire sont donc liés et il est nécessaire de les considérer conjointement.

La perfusion cérébrale, qui *stricto sensu* désigne le débit sanguin cérébral et par extension regroupe l'ensemble des propriétés de la microvascularisation, s'intéresse à caractériser la structure et la physiologie des capillaires. La perfusion est altérée dans de nombreuses pathologies cérébrales. Elle devient par exemple insuffisante dans la maladie d'Alzheimer et excessive et désordonnée dans les tumeurs cérébrales où l'angiogenèse, qui décrit la croissance de nouveaux vaisseaux, est bouleversée (Carmeliet 2005). Elle joue aussi un rôle essentiel en imagerie fonctionnelle où la quantification de l'activité cérébrale décrite par l'effet BOLD (Ogawa *et al.* 1990) impose de connaître les modifications induites au niveau de la microvascularisation (couplage neuro-vasculaire).

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), par la richesse des phénomènes physiques qui sous-tendent à la formation des images, est l'une des rares modalités sensible aussi bien à la structure de la microvascularisation, qu'à sa physiologie. Différentes techniques ont ainsi été développées depuis le milieu des années 1980 pour estimer la perfusion cérébrale par IRM (*cf.* Chapitre 1). Les indicateurs qui en découlent (fraction de volume

sanguin, débit sanguin, perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, etc.) permettent de classer les tumeurs suivant leur grade en évitant ainsi de recourir à l'invasive biopsie (Schmainda *et al.* 2004). Ils sont, par ailleurs, d'excellents estimateurs pour suivre l'évolution des tumeurs dans le cadre de thérapie anti-angiogénique et permettent d'optimiser les fenêtres temporelles propices à la combinaison de traitements (Batchelor *et al.* 2007). Afin d'affiner les pronostics, l'imagerie multiparamétrique devient indispensable. L'approche la plus simple consiste à juxtaposer des protocoles déjà existants (examens de perfusion et de diffusion par exemple). Une autre approche, compatible avec le besoin de réaliser des examens rapides et complets, réside dans le développement de protocoles intégrés qui, à partir d'un unique examen, permettent d'extraire le plus grand nombre de caractéristiques relatives à la microvascularisation. Pour y parvenir, il est nécessaire d'optimiser, d'une part, les techniques d'acquisition, et d'autre part, le traitement des images en modélisant les aspects structurels et physiologiques du tissu. C'est suivant ces deux axes que les développements présentés dans cette thèse s'inscrivent.

Après avoir décrit les aspects physiologiques et structurels de la microvascularisation (Chapitre 1), et exposé les différents modèles qui conduisent à une estimation de la perfusion cérébrale (Chapitre 2), nous nous intéressons à caractériser, par une technique optique à très haute résolution temporelle, la fonction d'entrée artérielle au niveau de la carotide chez le rat (Chapitre 3). Différents modèles d'ajustement sont présentés et une fonction modèle est proposée. La connaissance de cette fonction, qui décrit l'irrigation en amont du tissu, est un paramètre d'entrée nécessaire à de nombreux modèles physiologiques qui permettent l'estimation quantitative de la perfusion cérébrale.

Dans le Chapitre 4, nous menons une étude afin d'évaluer un indice de la taille des vaisseaux. Une approche robuste, dite à l'équilibre et utilisant un agent de contraste super paramagnétique non diffusible, est comparée à une approche dynamique utilisant un agent de contraste paramagnétique diffusible en cas de lésions de la barrière hémato-encéphalique. Cette dernière approche, qui présente l'avantage d'être applicable en clinique, est évaluée sur deux injections successives de manière à caractériser l'effet de l'extravasation de l'agent de contraste sur la mesure de l'indice de la taille des vaisseaux.

Afin d'affiner cette analyse, et dans l'optique d'optimiser les techniques d'acquisition, le Chapitre 5 traite de la mise en place d'une séquence d'imagerie spirale multi-échos de gradient. Nous nous sommes particulièrement attachés aux aspects de refocalisation entre chaque écho. Cette séquence est employée pour compléter la compréhension des effets de l'extravasation de l'agent de contraste lors de deux injections successives.

Enfin, le Chapitre 6 présente un travail de simulation sur les effets de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, de la diffusion des agents de contraste dans l'espace interstitiel et de la porosité du tissu sur le signal RMN. Ces simulations montrent, qu'à partir d'acquisitions multi-échos, il est envisageable de séparer les phénomènes de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et de diffusion de l'agent de contraste dans le tissu. Elles démontrent de plus, quand présence de l'extravasation d'un agent de contraste, les perturbations du champ magnétique créées par les interfaces cellulaires et la diffusion de l'eau doivent être prises en considération.

Ces travaux ont été réalisés sous la direction d'Emmanuel Barbier et ont été soutenus financièrement par l'Université de Grenoble, le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, l'Inserm et le CLARA.

# Chapitre 1.

## LA MICROVASCULARISATION CEREBRALE

### Sommaire

<b>1.1. La circulation cérébrale .....</b>	<b>3</b>
1.1.1. Le sang.....	3
1.1.2. La vascularisation cérébrale.....	4
<b>1.2. La perfusion cérébrale en imagerie.....</b>	<b>7</b>
1.2.1. Techniques de mesure de la perfusion cérébrale.....	8
1.2.2. Paramètres de la perfusion cérébrale en IRM .....	11

### 1.1. La circulation cérébrale

L'ensemble des vaisseaux sanguins qui irrigue, à partir du cœur, un organe ou un tissu forme la vascularisation. La vascularisation cérébrale permet la distribution du sang au cerveau. Dans cette partie, nous nous intéressons aux différents éléments qui la constituent.

#### 1.1.1. Le sang

L'ensemble du réseau vasculaire de l'homme contient un volume de 5 L de sang (15 mL chez le rat). Le cœur, qui en assure le déplacement dans le réseau, en expulse environ 7 L par minute ( $45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  chez le rat). Sur ces 7 L, environ 10 % vont directement au cerveau alors que ce dernier ne représente que 2 % de la masse totale du corps. Le sang est un mélange de cellules (99 % d'érythrocytes, 0,6-1,0 % de thrombocytes – ces deux types cellulaires ont la particularité de ne pas avoir de noyaux – et de 0,2 % de leucocytes) (FIG. 1.1 ci-contre) en suspension dans un liquide appelé plasma qui représente environ 55 % de l'ensemble du volume sanguin. Le plasma est constitué de 92 % d'eau, de 7 % de protéines (dont 90 % d'albumine et de globuline) et d'1 % d'autres solutés. Les érythrocytes sont des cellules qui forment un disque biconcave d'environ  $7 \mu\text{m}$  de diamètre et de  $2 \mu\text{m}$  d'épaisseur. Elles sont légèrement plus grosses que le diamètre d'un capillaire, mais se déforment facilement. Un millimètre cube de sang contient en moyenne 5 millions d'érythrocytes. La fraction volumique occupée par les érythrocytes dans un volume de sang définit l'hématocrite. Leur rôle principal consiste à transporter le dioxygène par l'intermédiaire de l'hémoglobine.

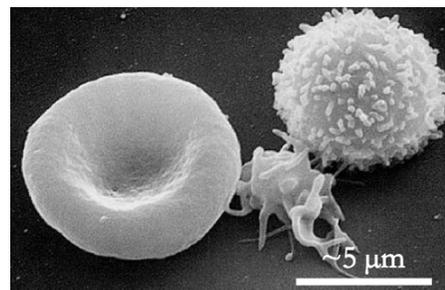


FIGURE 1.1 – De gauche à droite : érythrocyte, thrombocyte, leucocyte. Image par microscopie électronique à balayage.

Environ 30 % du volume de l'érythrocyte est occupé par cette protéine. L'hémoglobine contient un ion Fe qui lui confère des propriétés magnétiques particulières (*cf.* paragraphe 2.1.3).

### 1.1.2. La vascularisation cérébrale

Le réseau vasculaire forme un ensemble de ramifications qui permet à l'organe cible d'être irrigué de manière uniforme. Tous les vaisseaux sont formés par la juxtaposition de cellules endothéliales qui forment l'endothélium et sont en contact direct avec le sang. Selon leur fonction et de leur anatomie, les vaisseaux se répartissent en artères, artérioles, capillaires, veinules et veines.

#### 1.1.2.1. Le système vasculaire macroscopique cérébral

Le cerveau dispose d'un système d'anastomoses artérielles situé à sa base que l'on nomme polygone de Willis (FIG. 1.3). Quatre artères viennent nourrir le polygone : les 2 carotides internes et les 2 carotides vertébrales, et se rejoignent pour former le tronc basilaire. Du polygone de Willis émergent les artères méningées antérieures, moyennes et postérieures qui irriguent différentes régions du cerveau (Duvernoy 1999). La vitesse du sang à ce niveau varie de 45 à 20  $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$  et le régime d'écoulement est turbulent et pulsatile. Les artères se subdivisent ensuite en plusieurs artérioles qui finissent par atteindre quelques dizaines de micromètres. Le sang s'y écoule alors en régime laminaire à des vitesses allant de 1 à 20  $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$ . Leurs parois sont riches en tissus élastiques et en muscles lisses, ce qui leur permet de supporter ces flux importants. Dans les petits vaisseaux (diamètre luminal  $< 100 \mu\text{m}$ ) le sang forme dans la région proche de la paroi une couche plasmatique dépourvue de cellule. L'origine de cet effet n'est pas clairement établie. Il semble lié à la taille des érythrocytes. Leur centre de masse ne peut pas approcher la paroi au-delà d'une certaine distance pouvant être estimée au minimum à  $1 \mu\text{m}$ . Ils ont alors tendance à migrer vers le centre du tube. Cet effet peut être significativement augmenté dans une situation d'écoulement très lent qui favorise l'agrégation des érythrocytes vers le centre du tube. La concentration d'érythrocytes dans la région d'écoulement lent près de la paroi est diminuée et leur vitesse moyenne de déplacement, relativement à la vitesse moyenne de la suspension, est augmentée. Fåhræus a montré que cette disparité de vitesses implique un changement de la concentration volumique des érythrocytes dans le vaisseau par rapport à la concentration entrante (Fåhræus 1929). La vitesse moyenne des globules rouges étant plus grande que celle de la suspension, les érythrocytes traversent le vaisseau plus rapidement que le plasma ce qui induit une réduction de l'hématocrite par rapport à

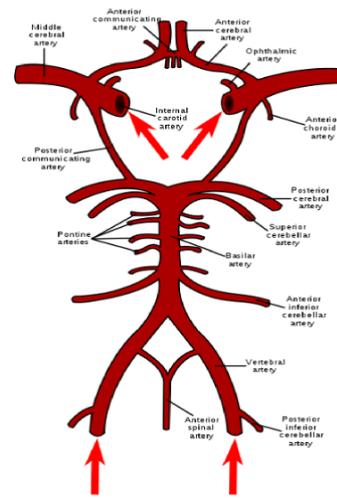


FIGURE 1.3 – Schéma du Polygone de Willis

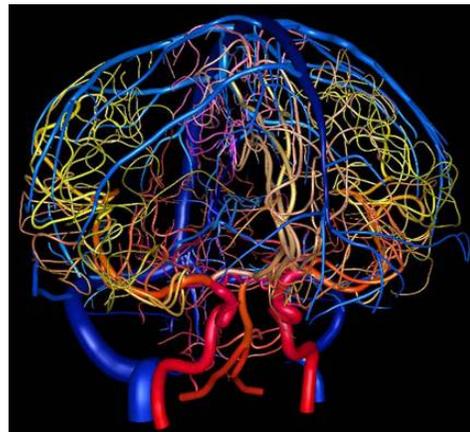


FIGURE 1.2 – Reconstruction du système vasculaire à partir d'une angiographie à 3T chez l'homme. (D'après Novinski 2009)

l'hématocrite systémique. Cet effet est connu sous le nom d'effet Fåhræus et explique la différence d'hématocrite entre les types de vaisseaux.

Après être passé par les capillaires (*cf.* paragraphe suivant), le sang est collecté par un ensemble de veinules qui se condensent en veines puis en sinus veineux et retourne au cœur par les veines jugulaires. La technique d'angiographie, qui peut être réalisée par IRM (*cf.* FIG. 1.2, (Nowinski *et al.* 2009)), permet l'exploration de ce type de vaisseaux sanguins. La résolution des images limite la taille des vaisseaux qui peuvent être observés à environ 1 mm chez l'homme, et environ 100  $\mu\text{m}$  chez le rat. La technique d'angiographie ne permet donc pas de caractériser la microvascularisation cérébrale.

### 1.1.2.2. La microvascularisation cérébrale

La microvascularisation a été décrite à partir du XVII<sup>e</sup> siècle par Malpighi. Elle est formée par les artérioles, les veinules et les capillaires. La densité surfacique des capillaires dans le cerveau est d'environ 400  $\text{mm}^{-2}$  (Iadecola & Nedergaard 2007) et est très hétérogène (Klein *et al.* 1986). Leur longueur varie de 10 à 300  $\mu\text{m}$  (Duvernoy *et al.* 1981) et leur diamètre luminal est d'environ 5  $\mu\text{m}$  (Pawlik *et al.* 1981) soit légèrement inférieur au diamètre d'un érythrocyte (FIG. 1.4). De par l'effet Fåhræus au niveau des artérioles, les capillaires n'ont pas le même hématocrite. Tajima postule que 30 % des capillaires sont perfusés par du plasma et 70 % par du plasma et des érythrocytes (Tajima *et al.* 1992).

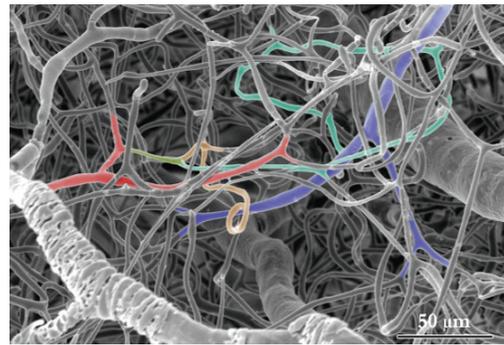


FIGURE 1.4 – Image de microscopie électronique à balayage d'un réseau microvasculaire. En rouge une artériole, en bleu les veinules et en vert, orange et cyan différents capillaires. (*Adapté de Harrisson 2002*).

L'hématocrite est par ailleurs variable fonction des régions du cerveau (Le Bihan 1995). Les capillaires ont une paroi fine ( $< 1 \mu\text{m}$ ) et dépourvue de muscle lisse. La vitesse du sang dans les capillaires varie entre 0,3 et 3,2  $\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$  avec une vitesse moyenne de 1  $\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$ . Leur faible taille permet de maximiser la surface d'échange avec le tissu. Elle est estimée à environ 10  $\text{mm}^2$  par  $\text{mm}^3$  de tissu cérébral. L'ensemble des capillaires forme un réseau dense. La distance entre deux capillaires est d'environ 24  $\mu\text{m}$  (Donahue *et al.* 1997), soit légèrement plus grande que le diamètre d'un corps cellulaire de neurone (7 à 10  $\mu\text{m}$  pour les plus petits et jusqu'à 30  $\mu\text{m}$  pour les plus gros). Chaque cellule, qu'elle soit neuronale ou gliale, se trouve donc à moins de 10  $\mu\text{m}$  d'un capillaire, ce qui permet une distribution efficace des différents nutriments du sang aux cellules du tissu.

### 1.1.2.3. Barrière Hémato-Encéphalique

En dehors du cerveau, les échanges sang/tissu s'effectuent principalement au niveau de la jonction entre les cellules endothéliales (pores). Dans le cerveau, les échanges sang/tissu se font au niveau de la paroi des capillaires et sont contrôlés par un système dynamique en équilibre que l'on nomme la Barrière Hémato Encéphalique (BHE).

- *Anatomie de la BHE*

Ce terme, introduit par Lina Stern en 1921 bien que sa découverte soit accordée à Paul Ehrlich, regroupe l'ensemble des cellules (FIG. 1.5) et des mécanismes qui régulent les apports des différentes ressources et protègent le cerveau des agressions extérieures. Dans le cas de la BHE, les cellules endothéliales sont reliées entre elles par des jonctions serrées (Huber *et al.* 2001), qui limitent fortement les échanges. Les substances gazeuses, comme l'oxygène et le dioxyde de carbone, et les petites molécules lipophiles diffusent facilement à travers la BHE. Les petites molécules hydrophiles et les nutriments sont eux véhiculés par des transporteurs spécifiques. Enfin les plus grosses protéines, comme l'albumine, seront transportées par endocytose, mais ce mécanisme est extrêmement rare au niveau des vaisseaux sanguins cérébraux. Les cellules endothéliales sont entourées par la lame basale, ensemble de protéines et glycoprotéines extracellulaires dont le principal constituant est le collagène IV. Les péricytes entourent la lame basale par des prolongements cytoplasmiques. Ils ont la possibilité de se contracter et de réguler ainsi le débit sanguin des vaisseaux qu'ils entourent. Le dernier type cellulaire présent est l'astrocyte I. Il joue un rôle actif dans le métabolisme et le transport du glucose vers les neurones. La présence de tous ces éléments assure le maintien de l'intégrité de la BHE.

- *Échange d'eau à travers la BHE*

En général, les molécules d'eau peuvent traverser les membranes des cellules sous l'action des pressions hydrostatiques et osmotiques. Pour certaines cellules, cet échange est facilité par des protéines transmembranaires, nommées les aquaporines (Mathai *et al.* 1996). Le temps de résidence d'une molécule d'eau dans un érythrocyte est de l'ordre de 10 à 20 ms. Dans le cadre de l'échange intravasculaire – extravasculaire, la BHE constitue une barrière qui freine le transport de l'eau. Récemment, Shin *et al.* rapportent un temps de résidence dans le compartiment intravasculaire plus grand pour la matière grise ( $\tau = 1,1$  s ; matière grise : neurone (corps cellulaires, dendrites) que pour la matière blanche ( $\tau = 0,625$  s ; matière blanche : axones principalement) (Shin *et al.* 2007). Nous reviendrons sur l'impact de ces échanges sur le signal RMN au paragraphe 2.3.7.1.

#### 1.1.2.4. Pathologies de la BHE, exemple des tumeurs cérébrales

Dans plusieurs pathologies (hypertension, ischémie, infection, tumeur), la BHE est altérée. Cette barrière ne joue plus son rôle de filtre et les constituants du sang peuvent alors passer entre les cellules endothéliales et se retrouver dans l'espace interstitiel du tissu. Ce phénomène est appelé *extravasation*. L'altération de la BHE est notamment étudiée dans le cas des tumeurs cérébrales (Beaumont *et al.* 2009, Batchelor *et al.* 2007, Larsson *et al.* 2008, Quarles *et al.* 2009, Johnson *et al.* 2004, Maeda *et al.* 1993) où elle indique le développement d'une angiogenèse pathogène.

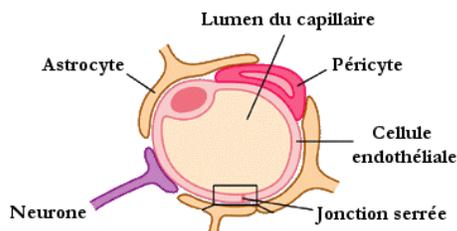


FIGURE 1.5 – Schéma représentant les différents acteurs de la barrière hémato-encéphalique. (Adapté de *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 2003, Cambridge University Press)

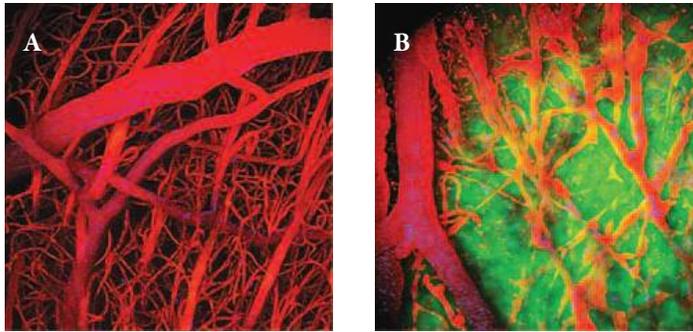


FIGURE 1.6 – (A). Réseau microvasculaire sain d'un cerveau de souris. Le réseau est fonctionnel et correctement organisé. (B) Réseau microvasculaire tumoral. Les cellules tumorales sont marquées en vert. Le réseau est tortueux et la connexion entre les vaisseaux est mal organisée. (*Adapté de Jain 2007*)

On distingue différents types de tumeurs cérébrales suivant leur type cellulaire et leur localisation. Les gliomes, qui représentent 80 % des tumeurs cérébrales du système nerveux central, proviennent de la prolifération anarchique des cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes et épendymocytes). Ces gliomes peuvent être classés selon différents grades allant de I à IV sur des critères histologiques (densité cellulaire, prolifération microvasculaire, atypies cellulaires et nécrose). Les gliomes de grade IV sont les plus malins et la médiane de survie, qui a peu évolué depuis 1980, est de 12 mois environ après le diagnostic clinique (Wen & Kesari 2008). Leur développement rapide est lié à la mise en place d'une néovascularisation qui permet de répondre aux besoins de la tumeur dès que celle-ci dépasse une taille de 1-2 mm<sup>3</sup>. Bien que très active, cette angiogenèse, décrite par Folkman en 1971, conduit le plus souvent à un réseau vasculaire immature, très perméable et mal perfusé (Jain *et al.* 2007, Bergers & Benjamin 2003) (FIG. 1.6). Dans ce manuscrit, nous nous intéresserons plus particulièrement à un modèle de glioblastome de grade IV (type cellulaire C6, (Barth & Kaur 2009, Grobбен *et al.* 2002)), qui constituera, dans la plupart des études *in vivo* présentées ici, notre modèle d'étude.

## 1.2. La perfusion cérébrale en imagerie

On entend par perfusion cérébrale le processus physiologique qui apporte au cerveau nutriments et oxygène. Ce terme est souvent employé de manière ambiguë. Il peut désigner spécifiquement le débit sanguin tissulaire ou, de manière plus générale, les caractéristiques de l'irrigation tissulaire au niveau de la microvascularisation (volume sanguin, perméabilité de la BHE, diamètre des vaisseaux, etc.). C'est dans ce second sens que nous emploierons le terme de perfusion dans ce manuscrit.

La plupart des techniques de mesure de la perfusion cérébrale reposent sur le suivi d'un traceur injecté dans le réseau vasculaire et se basent sur le principe de Fick, dérivé du principe de conservation de la matière et énoncé à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. Appliqué à la perfusion cérébrale, le principe de Fick décrit simplement la relation entre le débit sanguin tissulaire et les concentrations du traceur en amont et en aval du tissu. Ce principe a été généralisé aux techniques d'imagerie actuelles qui permettent, le plus souvent, de suivre la quantité de traceur directement au niveau du tissu. Ces techniques reposent sur les trois hypothèses suivantes :

- Le traceur est parfaitement mélangé dans le sang
- Le traceur et le sang vont à la même vitesse
- L'injection du traceur ne perturbe pas la circulation sanguine

Étant donné que le traceur se mélange la plupart du temps exclusivement au plasma et qu'une différence notable de vitesse est observée entre érythrocytes et plasma, les hypothèses une et deux sont invalidées.

## 1.2.1. Techniques de mesure de la perfusion cérébrale

### 1.2.1.1. Différentes technologies

Les techniques que nous présentons ici, exceptée la première qui est reconnue pour un être un « gold standard » pour la mesure du débit sanguin (Visscher *et al.* 2006), sont les techniques les plus couramment utilisées en clinique mais ne constituent pas une liste exhaustive des méthodes permettant la mesure de la perfusion cérébrale.

- *Microsphères*

La méthode de référence est basée sur l'injection de microsphères radioactives (Heistad *et al.* 1977) ou fluorescentes (Visscher *et al.* 2003). Invasive et irréversible, cette technique est exclusivement utilisée chez l'animal. Les microsphères sont injectées au plus près du cœur de manière à rendre leur distribution dans le réseau artériel la plus homogène possible. Ces microsphères, d'une taille d'environ 15  $\mu\text{m}$ , vont emboliser les capillaires sanguins. La quantité de sphères bloquées est alors proportionnelle au débit sanguin de la région. La recirculation des sphères est considérée comme inexistante (elles sont fixées par embolie dans les poumons après la première circulation). Une référence de débit est obtenue en prélevant un échantillon de sang au niveau artériel lors de l'injection. Les microsphères sont ensuite dénombrées *ex vivo* sur des coupes de cerveau de 100  $\mu\text{m}$  d'épaisseur soit par fluorescence soit par des détecteurs de spectroscopie gamma suivant le type de microsphères utilisées (*cf.* FIG. 1.7). L'estimation du débit repose donc sur une approche statistique. Un nombre minimum de 400 sphères semble être nécessaire pour estimer une valeur de débit sanguin significative (Visscher *et al.* 2006).

Ce type d'expérience avec des microsphères fluorescentes a été réalisé sur rat en début de doctorat (*cf.* FIG. 1.7). Une injection de deux millions de microsphères n'a pas permis d'estimer le débit sanguin sur une région plus petite qu'un demi-hémisphère d'un millimètre d'épaisseur. Une injection d'un nombre plus important de microsphères conduit à augmenter le volume injecté avec le risque de perturber le système. Par ailleurs, l'approche intracardiaque, qui s'effectue par l'artère brachiale droite, est très délicate et les différentes voies d'irrigation du cerveau rendent cette technique très sensible à la symétrie de l'injection. Ces travaux, entrepris dans un but de comparaison avec les techniques d'IRM, n'ont pas été poursuivis.



FIGURE 1.7 – Exemple d'une coupe de 100  $\mu\text{m}$  de cerveau de rat en lumière blanche. En rouge les microsphères révélées par fluorescence et ayant embolisé les capillaires (injection intracardiaque de  $10^6$  microsphères). On dénombre 38 microsphères sur cette coupe.

- *DTC*

Le DTC (Doppler Trans-Crânien) utilise la variation induite dans l'écho sonore par le déplacement du sang. La sonde émettrice et réceptrice d'ultrasons est positionnée dans l'écaille osseuse – temporale, transorbitaire et sous-occipitale principalement. L'analyse spectrale du signal ultrasonore permet l'estimation des paramètres de perfusion. L'analyse cinétique après injection d'un produit de contraste échogène permet une évaluation semi-quantitative de la microcirculation cérébrale.

- *TEMP et TEP*

La TEMP (Tomographie par Emission Mono Photonique) et la TEP (Tomographie par Emission de Positons) sont toutes deux des techniques basées sur la détection de rayonnements gamma émis par un isotope radioactif. Toutes deux ont des résolutions spatiales de 5 mm environ chez l'homme et le temps d'acquisition d'une image est de l'ordre de la seconde. La TEP permet une quantification absolue de la concentration du radio-isotope. Les éléments qui se trouvent naturellement dans la plupart des molécules sont utilisés ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$  par exemple). L'examen qui dure de 5 à 9 minutes dépose entre 0,5 et 2 Sv (Sievert, J/kg) (Sesay & Dousset 2006). Pour la TEMP, les traceurs sont des molécules marquées au technétium  $^{99}\text{Tc}$  ou à l'iode  $^{123}\text{I}$ . L'examen est plus long (10 à 15 min) et la dose déposée varie entre 3,5 et 12 Sv (Sesay & Dousset 2006). Le xénon  $^{133}\text{Xe}$  (lipophile et inerte) peut aussi être utilisé inhalé sous forme de gaz ou dissout dans le sang en intraveineuse.

- *TDM par rayons X*

La TDM (TomoDensitoMétrie) par rayons X repose sur la mesure de l'atténuation des rayons X par les tissus biologiques ou par un traceur. La résolution spatiale est d'environ 1 mm. Les traceurs les plus utilisés sont les produits iodés. L'examen de perfusion est rapide (< 1 min) et la dose déposée est de 2-3 Sv.

### 1.2.1.2. En IRM

Nous ne rappellerons pas ici les principes physiques de la RMN qui conduisent à la formation des images IRM. De nombreux ouvrages traitent de la question comme l'excellent ouvrage de Haacke (Haacke *et al.* 1999) qui présente d'une manière détaillée l'essentiel des éléments utiles à la compréhension du Chapitre 2.

L'IRM présente l'avantage d'une bonne résolution spatiale, comparable à celle de la TDM, tout en conservant un caractère non ionisant. Elle permet de pratiquer des suivis longitudinaux sur un même patient. Suivant les séquences d'imagerie, le signal RMN peut être sensibilisé à différents paramètres physiques tels que, ses vitesses de relaxation longitudinale ( $R_1$ ) et transversale ( $R_2$ ), son environnement magnétique, ses déplacements cohérents ou incohérents (diffusion). Différentes techniques ont été envisagées pour mesurer la perfusion cérébrale par IRM.

- *Noyaux de spin nucléaire non nul autre que  $^1\text{H}$*

Tous les noyaux de spin ( $s$ ) non nul sont susceptibles d'être détectés en IRM. Différents éléments ont servi de traceurs exogènes. Le deutérium  $^2\text{H}$  ( $s = 1$ ,  $\gamma = 6,54 \text{ MHz}\cdot\text{T}^{-1}$ ) a d'abord été utilisé comme traceur pour la mesure de la perfusion du foie chez le rat (Ackerman *et al.* 1987), avant d'être utilisé pour la mesure de la perfusion cérébrale (Ross *et al.* 1989). Il est considéré comme un traceur diffusible dans les tissus. Une mesure de sa clai-

rance permet d'obtenir une valeur de débit sanguin (*cf.* paragraphe 2.4). Les mesures rapportées sont sensiblement plus faibles (- 60 %) quand elles sont comparées à celles obtenues par la technique des microsphères (Corbett *et al.* 1991). Cette sous-estimation est d'autant plus importante à mesure que le débit augmente. Cela semble s'expliquer du fait que l'eau ne peut plus être considérée comme librement diffusible au-delà d'un certain débit et que le modèle pour le calcul de perfusion n'est plus applicable.

Le fluor 19 ( $^{19}\text{F}$ ,  $s = 1/2$ ,  $\gamma = 40,01 \text{ MHz}\cdot\text{T}^{-1}$ ), inhalé sous la forme d'un composé fluoré ou injecté par voie intraveineuse a aussi été employé pour la mesure de la perfusion cérébrale (Ewing *et al.* 1989). Les valeurs rapportées par Barranco (Barranco *et al.* 1989) sont 28 % inférieures à celles que l'on obtient avec la technique des microsphères.

Le Xenon 129 ( $^{129}\text{Xe}$ ,  $s = 1/2$ ,  $\gamma = 11,78 \text{ MHz}\cdot\text{T}^{-1}$ ) est un gaz inerte très soluble dans les lipides. Son signal RMN est faible (2 % de celui du proton) et il faut l'hyperpolariser (Happer *et al.* 1984). Injecté en intraveineuse, il est possible de suivre son passage à travers le cerveau et d'en déduire ainsi des paramètres de la perfusion (Duhamel *et al.* 2000).

- **Marqueurs endogènes**
  - *Mouvement IntraVoxel Incohérent (IVIM)*

Avec la sensibilité augmentée des IRM modernes, la technique IVIM, développée par Le Bihan dans les années 1990 (Le Bihan & Turner 1992, Le Bihan *et al.* 1988), est actuellement très prometteuse (Le Bihan 2008, Karampinos *et al.* 2010). Elle est pour l'instant appliquée essentiellement dans des études sur le foie ou le pancréas (Lemke *et al.* 2009, Luciani *et al.* 2008). Cette technique repose sur la mesure de l'atténuation du signal RMN liée aux déplacements des molécules d'eau dans des gradients de champ magnétique. Basée sur les équations de Bloch-Torrey (Torrey 1956), cette atténuation a été théorisée par Stejskal (Stejskal & Tanner 1965) en 1965. Dans les tissus biologiques cette atténuation présente deux composantes. L'une lente est reliée à la diffusion des molécules d'eau, l'autre rapide est reliée à la perfusion du tissu (Le Bihan & Turner 1991). Il est alors possible, à partir de la composante de l'atténuation tissulaire, de remonter à la vitesse du sang dans la microcirculation.

- *Marquage des spins artériels (ASL, Arterial Spin Labelling)*

L'ASL utilise l'eau comme traceur endogène. La technique consiste à modifier l'aimantation de l'eau artérielle (on parle de « marquage ») et à observer l'impact de cette modification sur le signal RMN une fois que cette eau irrigue la région d'intérêt. Cette technique nécessite donc une image de référence à laquelle est comparée l'image de marquage. L'impact de l'eau marquée, qui revient vers son état d'équilibre pendant le temps de transit vers le tissu, sur le signal RMN est en réalité minime et il convient de répéter ce marquage un grand nombre de fois pour extraire une différence significative. Cette différence dépend de la quantité de protons ayant perfusé le tissu. Deux types de techniques, suivant le marquage appliqué, peuvent être distingués. Le marquage continu (CASL pour *Continuous ASL*) consiste à appliquer le marquage de manière continue pendant une durée de 1 à 3 secondes sur une bande de tissu d'environ 1 cm. Le marquage pulsé (PASL pour *Pulsed ASL*) utilise un marquage court sur une bande plus importante de tissu (> 10 cm). D'autres techniques utilisent un marquage dynamique (Barbier *et al.* 1999, Barbier *et al.* 2001), un marquage spécifique d'une artère (Davies & Jezzard 2003, Günther 2006), un marquage sélectif de la vitesse du sang (Wong *et al.* 2006) ou un marquage pseudo continu

(pCASL, (Garcia *et al.* 2005)). Ces variations de signal peuvent alors être converties en mesure de perfusion à l'aide d'un modèle physiologique adapté (*cf.* paragraphe 2.4, (Buxton *et al.* 1998, Lawrence *et al.* 2000, Kety & Schmidt 1945)).

Cette technique qui utilise l'eau comme marqueur est complètement non invasive mais souffre d'un faible *rapport signal sur bruit* (RSB). Cela se traduit par des temps d'acquisition plus longs. La technique d'ASL est souvent proposée sur les imageurs cliniques modernes. La quantification de la perfusion par cette technique reste encore sujette à caution. Par exemple, le temps d'arrivée de l'eau marquée dans le tissu d'intérêt est un paramètre essentiel mais difficilement contrôlable. Pour des délais longs, le débit sanguin est ainsi sous-estimé. La combinaison de l'ASL et d'un marqueur exogène a récemment été envisagée (Zaharchuk *et al.* 2010).

- *Marqueurs exogènes*

L'approche basée sur les marqueurs exogènes, que l'on nomme agents de contraste (AC) en IRM, constitue le support de ce travail de thèse. Les différents marqueurs et aspects techniques de cette approche seront détaillés au Chapitre 2.

### 1.2.2. Paramètres de la perfusion cérébrale en IRM

En fonction des approches, des marqueurs injectés et des modèles physiologiques appliqués, la caractérisation de la perfusion peut se faire à travers différents paramètres. Nous listons ci-dessous les paramètres physiologiques qui peuvent être estimés par IRM dans l'approche utilisant des marqueurs exogènes.

#### 1.2.2.1. Hématocrite – Hct

L'hématocrite représente la fraction volumique occupée par les érythrocytes dans le volume de sang. C'est un paramètre important puisqu'il lie les paramètres de volume sanguin total et de volume plasmatique dans lequel se dilue exclusivement l'AC. Ce paramètre n'est pas accessible directement en IRM et la valeur systémique est bien souvent utilisée. Il peut varier suivant de nombreux critères (pathologiques, tailles des vaisseaux, vitesse du sang) et même, comme on l'a vu, d'un capillaire à l'autre. L'hématocrite systémique est d'environ 45 % dans le corps humain.

#### 1.2.2.2. La fraction de volume sanguin cérébral – BVf

Il représente le volume sanguin contenu dans un voxel d'imagerie. Il est exprimé en millilitres de sang par 100 grammes de tissu ou en tant que fraction volumique (en pourcent) du voxel. Il est noté  $BVf$  (pour *Blood Volume fraction*). En fonction des modèles physiologiques appliqués, il peut représenter la fraction totale du sang ou seulement la fraction plasmatique. Le volume qu'occupe le sang dans le cerveau est relativement stable chez l'ensemble des mammifères (Shockley & LaManna 1988). La fraction totale de sang dans un volume de matière grise varie de 3 à 6 % et est sensiblement inférieure dans la matière blanche (Lu *et al.* 2005, Jochimsen *et al.* 2007, Rostrup *et al.* 2005). Cette fraction se décompose approximativement en 55 % de capillaires, 35 % de veines et 15 % d'artères (Kiselev 2001, Uludağ *et al.* 2009). Les capillaires représentent donc la plus grande fraction du volume sanguin.

### 1.2.2.3. Le débit sanguin cérébral – CBF

Le débit sanguin cérébral reflète le volume de sang qui irrigue un voxel de tissu par unité de temps. Il est noté *CBF* pour Cerebral Blood Flow. Il est souvent exprimé en millilitre de sang par minute pour 100 grammes de tissu ( $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 100\text{ g}^{-1}$ ) ou pour 1 gramme de tissu ( $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ ). Le rapport à la masse de l'unité utilisée provient d'une raison historique. En effet, avant l'avènement de l'imagerie, la perfusion était le plus souvent mesurée sur un organe entier. Afin d'obtenir une valeur quantitative de débit indépendante de la taille de l'organe, il est courant d'exprimer le débit par unité de masse. Le débit sanguin s'exprime aussi parfois en  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$  de tissu (la densité du cerveau étant proche de l'unité (1,04)). Au repos chez l'homme, le CBF dans la matière grise est de l'ordre de  $0,6\text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  et environ deux fois plus faible dans la matière blanche (Matsuda *et al.* 1993, Alsop & Detre 1998, Jochimsen *et al.* 2007).

### 1.2.2.4. La densité des vaisseaux et le rayon des vaisseaux

La densité des vaisseaux exprimée en nombre de vaisseaux par  $\text{mm}^2$  ou  $\text{mm}^3$  est un paramètre difficile à obtenir. Certains modèles permettent de l'estimer (Jensen *et al.* 2006). Un autre paramètre, auquel nous nous sommes particulièrement intéressés durant ce travail de thèse, est le rayon des vaisseaux dans le voxel. Ces deux paramètres apportent une information complémentaire par rapport au CBV et peuvent être importants dans le suivi de l'angiogenèse tumorale. Dans l'exemple de pathologies tumorales, suite à un traitement anti-angiogénique, le volume sanguin peut rester stable alors que s'opère un processus de renormalisation vasculaire (Jain *et al.* 2007) qui conduit à une augmentation du nombre de vaisseaux mais à une baisse de leur rayon. Le rayon moyen des capillaires est d'environ  $3\text{-}4\ \mu\text{m}$  (Pawlik *et al.* 1981, Laursen & Diemer 1980) et leur densité surfacique de  $400\ \text{mm}^{-1}$  (Iadecola & Nedergaard 2007).

### 1.2.2.5. La perméabilité des vaisseaux – PS

La perméabilité,  $P$ , mesure la capacité de la paroi vasculaire à laisser filtrer une molécule donnée à travers la BHE. Elle s'exprime en  $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ . En IRM ce paramètre n'est pas accessible et l'on mesure plus directement le flux de molécules à travers la BHE. Ce flux est fonction de la surface d'échange  $S$  (exprimé en  $\text{m}^2$  par 100 g de tissu) et de la perméabilité. Il est égal au produit  $PS$  et s'exprime en  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 100\ \text{g}^{-1}$ . Cette perméabilité varie en fonction des caractéristiques de l'AC (lipophilie, rayon hydrodynamique, charge et poids moléculaire principalement). Dans le cas du Gd-DOTA, un AC classiquement utilisé en clinique, la perméabilité est nulle dans le tissu controlatéral et est estimée à  $2,7\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 100\ \text{g}^{-1}$  dans un modèle de gliome de type C6 (Beaumont *et al.* 2009).

# Chapitre 2.

## DES PARAMETRES PHYSIQUES AUX PARAMETRES PHYSIOLOGIQUES

### Sommaire

---

<b>2.1. Vitesses de relaxation et susceptibilité magnétique .....</b>	<b>14</b>
2.1.1. Relaxation $R_2$ .....	14
2.1.2. Relaxation $R_1$ .....	15
2.1.3. Susceptibilité magnétique $\chi$ .....	16
<b>2.2. Les agents de contraste .....</b>	<b>16</b>
2.2.1. Principaux agents de contraste pour l'IRM .....	17
2.2.2. Mode d'action des agents de contraste .....	18
<b>2.3. Contraste de susceptibilité magnétique – Traceurs non diffusibles.....</b>	<b>21</b>
2.3.1. Effet sur $R_2^{SE}$ et $R_2^{GE}$ – Expressions analytiques .....	22
2.3.2. Effet sur $R_2^{SE}$ et $R_2^{GE}$ – Simulations numériques .....	26
2.3.3. Estimation du volume sanguin et de l'index de taille de vaisseaux.....	27
2.3.4. Approche à l'équilibre.....	28
2.3.5. Approche dynamique .....	29
2.3.6. Mesure du VSI : bilan et limitations .....	38
2.3.7. Effet de la perméabilité de la Barrière Hémato-Encéphalique.....	39
<b>2.4. Contraste par variation de relaxivité <math>R_1</math> – Traceurs diffusibles .....</b>	<b>42</b>
2.4.1. Principe général.....	43
2.4.2. Mise en équation.....	43
2.4.3. Exemple du modèle de Tofts.....	44
2.4.4. Mesure des concentrations.....	44
2.4.5. Conclusion .....	45
<b>2.5. Positionnement des travaux réalisés .....</b>	<b>46</b>
2.5.1. Deux injections .....	46
2.5.2. Spiral multi-échocs : Deux contrastes, Une injection.....	46
2.5.3. Vers une meilleure compréhension .....	47

---

## 2.1. Vitesses de relaxation et susceptibilité magnétique

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire du proton consiste à placer les protons dans un fort champ magnétique statique  $B_0$  et à enregistrer l'induction créée par l'ensemble des spins des noyaux d'hydrogène. Cette induction apparaît suite à l'application d'une impulsion radiofréquence (RF) calibrée qui bascule l'aimantation à l'équilibre (unique composante parallèle à  $B_0$ ) dans une direction différente (composante parallèle et perpendiculaire à  $B_0$ ). La composante perpendiculaire de l'aimantation, qui est la seule que l'on puisse enregistrer, précesse autour de  $B_0$  à la fréquence de Larmor  $\omega_0$  ( $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$ ,  $\gamma$  le rapport gyromagnétique exprimé en  $\text{rad} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{T}^{-1}$ ) et tend à revenir vers son état d'équilibre suivant un double processus de relaxation : longitudinale (parallèle à  $B_0$ ) et transversale (perpendiculaire à  $B_0$ ).

### 2.1.1. Relaxation $R_2$

L'acquisition du signal RMN repose sur la mesure de l'aimantation transversale en fonction du temps  $t$ . La décroissance de l'amplitude de l'aimantation transversale est mono exponentielle et proportionnelle à :

$$\exp(-t \cdot R_2) \quad (2.1)$$

où  $R_2$  est la vitesse de relaxation transversale *globale* exprimée en  $\text{s}^{-1}$ . Cette relaxation est due au déphasage des moments magnétiques dans le plan transverse de l'ensemble des spins. Trois phénomènes physiques contribuent à ce déphasage :

- Le déphasage dû à l'interaction spin/spin des protons des molécules d'eau. Ce processus de relaxation est très rapide et opère sur de courtes distances, de l'ordre de la taille des molécules ( $\approx \text{nm}$ ). Il est irréversible et il ne dépend pas de la séquence IRM utilisée. Il est fixé par l'environnement chimique des spins et son origine est complexe (*cf.* paragraphe 2.2.2.1). La vitesse de relaxation correspondante est notée ici  $R_{2\text{micro}}$ .
- Le déphasage dû aux différences de susceptibilités magnétiques ( $\chi$ , *cf.* paragraphe 2.1.3) d'un compartiment tissulaire à l'autre (érythrocyte et plasma, compartiments intra- et extravasculaires, etc.). Ces interfaces de susceptibilité magnétique créent des gradients de champ magnétique qui s'étendent sur plusieurs micromètres. Le champ magnétique perçu par les protons n'est alors plus homogène et leur fréquence de précession varie d'un endroit à l'autre. Le temps caractéristique pour que ces variations de fréquence induisent un déphasage significatif est de l'ordre de la milliseconde. Ce déphasage est dépendant des séquences IRM utilisées et peut, on le verra dans ce chapitre, être réversible. La vitesse de relaxation correspondante est notée ici  $R_{2\text{meso}}$ .
- Le déphasage dû aux gradients de champ magnétique macroscopiques. Il est lié aux imperfections de l'homogénéité du champ statique  $B_0$  qui n'ont pu être corrigées par l'opération de « shim ». Ces gradients de champ sont statiques et opèrent sur des distances de l'ordre de la taille de l'objet étudié. Leur effet peut être entièrement compensé. La vitesse de relaxation associée est notée ici  $R_{2\text{macro}}$ .

Etant donné la différence d'échelle entre ces différentes contributions, la vitesse de relaxation résultante est définie comme la somme des vitesses de relaxation :

$$R_2 = R_{2\text{micro}} + R_{2\text{meso}} + R_{2\text{macro}} \quad (2.2)$$

Seule la vitesse de relaxation  $R_{2meso}$  est porteuse d'informations sur la microstructure vasculaire. C'est à ce terme que l'on s'attachera plus particulièrement par la suite.

En IRM, le signal peut être classiquement mesuré par deux techniques différentes :

- En *écho de gradient (GE)*. Les moments magnétiques des spins dans le plan transverse se déphasent sous l'influence de la dispersion des champs magnétiques locaux. La vitesse de relaxation associée est alors notée  $R_2^{GE}$ . Cette vitesse est sensible aux inhomogénéités de champs macro-, méso- et microscopique.
- En *écho de spin (SE)*. Les phases des aimantations élémentaires des spins sont rephasées par une impulsion de refocalisation. Cette refocalisation est limitée si la diffusion des spins dans les gradients de champ magnétique est trop importante. La vitesse de relaxation caractéristique est notée  $R_2^{SE}$ . Le terme  $R_{2macro}$  ne contribue plus ; le terme  $R_{2meso}$  seulement en partie.

On reviendra en détail sur les mécanismes sous-jacents à ces deux types d'imagerie au paragraphe 2.3.4.

### 2.1.2. Relaxation $R_1$

La vitesse de relaxation  $R_1$  est appelée vitesse de relaxation spin-réseau. Elle définit le temps mis par le système pour rejoindre l'état d'équilibre d'aimantation  $M_0$ . Lors d'une séquence d'imagerie classique, l'impulsion RF est répétée régulièrement un grand nombre de fois. Le temps séparant deux impulsions d'excitation est appelé temps de répétition et est noté  $T_R$ . Si, après chaque impulsion RF, l'aimantation longitudinale est nulle ( $T_R \gg 1/R_2$ , angle de bascule de  $90^\circ$ ), l'aimantation longitudinale,  $M_{||}$ , juste avant l'impulsion RF suivante s'exprime comme :

$$M_{||} = M_0 \cdot (1 - \exp(-T_R \cdot R_1)) \quad (2.3)$$

où  $M_0$  est l'aimantation longitudinale à l'équilibre qui dépend de la densité des protons, du champ magnétique  $B_0$  et de la température. Ce processus de relaxation reflète la compétition entre l'agitation thermique (mouvements rotationnels, vibrationnels et translationnels des molécules portant les protons) et la minimisation de l'énergie magnétique du système. Lorsque les protons sont soudainement placés dans le champ magnétique  $B_0$ , ils débutent leur précession autour de l'axe de ce champ. En l'absence de l'agitation thermique, ce mouvement de précession ne change en rien le moment magnétique de l'échantillon. Cependant, sous l'action des mouvements de vibration, de rotation et de translation induit par l'agitation thermique, les électrons et les noyaux des molécules, qui forment autant de sources de champs magnétiques faibles, expérimentent un ensemble de mouvements. Ces mouvements induisent alors, dans leur environnement, une fluctuation du champ magnétique local. À tout instant, le champ magnétique local qu'expérimente chacun des spins est donc légèrement différent en direction et en amplitude que celui imposé par  $B_0$ . Cette fluctuation permet aux spins d'explorer un ensemble de cônes de précession. Étant donné la température finie de l'échantillon, il est alors plus probable que le spin nucléaire soit entraîné vers une orientation qui lui confère la plus faible énergie magnétique *i.e.* que son moment magnétique soit parallèle à  $B_0$ . Ce léger déséquilibre conduit à une distribution, anisotrope et en équilibre thermique, de la polarisation de l'ensemble de spins qui induit l'apparition de l'aimantation macroscopique  $M_0$ .

Cette vitesse de relaxation longitudinale peut être accentuée en augmentant l'amplitude des fluctuations du champ magnétique à l'aide de molécules possédant un fort moment magnétique (principe des AC, cf. paragraphe 2.2.2.1). La vitesse de variation de ces fluctuations, qui dépend de la taille et de la viscosité des molécules considérées, impacte elle aussi la vitesse de relaxation.

### 2.1.3. Susceptibilité magnétique $\chi$

La susceptibilité magnétique volumique ( $\chi$ ) est définie comme le rapport entre l'aimantation macroscopique  $M_0$  et le champ magnétique statique  $B_0$  tous deux exprimés en Tesla (T) :

$$M_0 = \chi \cdot B_0 \quad (2.4)$$

$\chi$  est sans dimension mais une attention particulière doit être portée au fait que la susceptibilité magnétique, dans les publications du domaine, est exprimée dans le système d'unités CGS (Centimètre Gramme Seconde) et non SI (Système International). La relation liant les susceptibilités magnétiques dans les deux systèmes d'unité est donnée par :

$$\chi_{SI} = 4\pi \chi_{CGS} \quad (2.5)$$

Par la suite le terme  $\chi$  désignera  $\chi_{CGS}$ .

Lorsqu'un tissu présente plusieurs compartiments de susceptibilités différentes, la susceptibilité résultante s'exprime comme la somme pondérée des susceptibilités de chaque compartiment :

$$\chi = \sum_i \zeta_i \chi_i \quad (2.6)$$

où  $\zeta_i$  représente la fraction volumique occupée par le compartiment  $i$  et  $\chi_i$  la susceptibilité magnétique volumique de ce compartiment. Lorsqu'un ou plusieurs composés de susceptibilités magnétiques différentes sont dilués dans un compartiment, on utilise la susceptibilité magnétique molaire  $\chi_M$  exprimée en  $\text{cm}^3/\text{mol}$  dans le système CGS pour calculer la susceptibilité volumique totale qui est alors définie comme :

$$\chi = \sum_i c_i \chi_{Mi} \quad (2.7)$$

où  $c_i$  est la concentration de la substance  $i$ . On distingue les substances diamagnétiques ( $\chi < 0$ ) pour lesquelles l'aimantation s'oppose à  $B_0$  et les substances paramagnétiques ( $\chi > 0$ ) pour lesquelles l'aimantation se superpose au champ magnétique  $B_0$ . Les tissus, le plasma sanguin et l'eau sont légèrement diamagnétiques ( $\chi \approx -0,7$  ppm). En ce qui concerne les érythrocytes, la valeur de  $\chi$  dépend de la saturation en oxygène de l'hémoglobine. La différence de susceptibilité magnétique entre des érythrocytes complètement oxygénés et complètement désoxygénés est  $\Delta\chi \approx 0,2$  ppm (Weiskoff & Kiihne 1992).

## 2.2. Les agents de contraste

Le but premier des AC est d'accélérer la vitesse de relaxation longitudinale des protons de l'eau. Ce phénomène peut être obtenu par l'utilisation d'ions paramagnétiques. Bloch *et al.* sont les premiers à démontrer l'intérêt d'un sel de nitrate de fer pour augmenter la vitesse de relaxation  $R_1$  (Bloch *et al.* 1946). Depuis, différents ions

paramagnétiques ont été envisagés tels que le manganèse (Mg)(Lauterbur 1973), le fer (Fe), le chrome (Cr) ou le gadolinium (Gd) (Brasch *et al.* 1983). À l'heure actuelle, les complexes de  $Gd^{3+}$  sont de loin les agents de contraste paramagnétiques les plus utilisés en IRM clinique. En 1999, plus de trente tonnes de Gd avaient été ainsi administrées en tant qu'AC à des patients à travers le monde (Caravan *et al.* 1999). Des AC à base d'oxyde de fer sont à l'étude chez l'animal mais sont confrontés à des difficultés pour obtenir leur AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France.

### 2.2.1. Principaux agents de contraste pour l'IRM

#### 2.2.1.1. Agent de contraste paramagnétique : $Gd^{3+}$

L'ion  $Gd^{3+}$  est paramagnétique car il possède des électrons non appariés et, donc, un moment magnétique électronique qui, plongé dans un champ magnétique, crée une aimantation orientée selon  $B_0$ . Sa susceptibilité magnétique est positive ( $\chi > 0$ ) et indépendante de  $B_0$ .  $\chi$  est de l'ordre de 0,040 ppm pour une concentration de Gd-DOTA en solution de 1,75mM.

L'ion  $Gd^{3+}$  sous sa forme libre est toxique. Pour diminuer sa toxicité cet ion est chélaté avec un ligand qui renforce sa biocompatibilité. Cela donne lieu à de nombreux dérivés qui correspondent à autant de ligands : Gd-DOTA, -DTPA, -BOPTA, -DO3A, etc (Caravan *et al.* 1999). La taille du chélate dépend de la taille et du nombre de ligands. Elle doit être suffisamment petite pour ne pas perturber la physiologie de l'environnement dans lequel il est administré. Les plus courants ont une taille de l'ordre du nanomètre alors que les plus gros peuvent atteindre plusieurs dizaines de nanomètres. La taille ainsi que l'éventuelle fonctionnalisation du ligand joue un rôle important dans la biodistribution de l'AC. Étant donné le caractère hydrophile des ligands, les complexes de Gd ne peuvent passer la bicouche lipidique des membranes cellulaires et ils sont donc extracellulaires.

Pour les travaux présentés dans cette thèse, nous avons utilisé un Gd-DOTA clinique produit par les laboratoires Guerbet. Ce Gd-DOTA, de nom commercial Dotarem®, est d'environ 1 nm de diamètre hydrodynamique. Son poids moléculaire est de 0,56 kDa, sa demi-vie plasmatique de 26 min pour une dose de  $200 \mu\text{mol.kg}^{-1}$  et ses relaxivités longitudinale et transversale, mesurées à 4,7 T et à 37 °C dans du sérum albumine humain, sont respectivement  $r_1 = 3,3 \text{ s}^{-1}.\text{mM}^{-1}$  et  $r_2 = 4,1 \text{ s}^{-1}.\text{mM}^{-1}$  (données Guerbet).

#### 2.2.1.2. Agent de contraste super paramagnétique

L'aimantation des AC super paramagnétiques n'est pas linéaire avec le champ magnétique statique  $B_0$ . La grande quantité d'ions paramagnétiques qui les compose contribue à un processus de « collaboration » magnétique qui provoque ce phénomène. Aux champs magnétiques inférieurs à 3 T, sa susceptibilité magnétique est plus forte que dans le cas de produits paramagnétiques (de l'ordre de 10 fois pour des concentrations comparables). Ils sont le plus souvent composés d'oxyde fer et leur taille est inférieure à 50 nm. Ils font partie de la famille des USPIO (UltraSmall SuperParamagnetic Iron Oxide).

L'un des USPIO utilisé dans cette étude, l'AMI 227 ou Sinerem® (Laboratoire Guerbet). La saturation des USPIO varie avec la taille de leur noyau. Ils sont saturés à 80% à 0,5 T et à 100% à partir de 1 T (Laurent *et al.* 2008). Pour de hauts champs magnétiques ( $\geq 7$  T), l'aimantation des USPIO devient alors comparable à celle

des agents paramagnétiques classiques. Sa taille particulière est de 20 à 30 nm. Son noyau d'oxyde de fer de 4 à 6 nm est entouré de particules de Dextran phagocytées par le foie, les ganglions lymphatiques et la moelle. Chez le rat, sa demi-vie plasmatique est de 4h30 pour une dose de  $200 \mu\text{mol.kg}^{-1}$  et ses relaxivités longitudinale et transversale, mesurées à 4,7 T et à 37 °C dans du sérum albumine humaine, sont respectivement  $r_1 = 3 \text{ s}^{-1}.\text{mM}^{-1}$  et  $r_2 = 92 \text{ s}^{-1}.\text{mM}^{-1}$  (données Guerbet). Son aimantation à saturation pour une concentration de 1,8 mM a été mesurée par une analyse des cartes de champ magnétique acquises à 2,35 T sur un échantillon dédié. L'aimantation molaire obtenue est de  $3,04.10^{-7} \text{ T.mM}^{-1}$ , ce qui correspondrait à une susceptibilité magnétique pour un paramagnétique de 0,231 ppm. Le deuxième USPIO utilisé dans cette étude est le P904 (Laboratoire Guerbet,  $r_1 = 4 \text{ s}^{-1}.\text{mM}^{-1}$ ,  $r_2 = 32 \text{ s}^{-1}.\text{mM}^{-1}$ ).

## 2.2.2. Mode d'action des agents de contraste

On distingue deux modes d'action des AC correspondant à des échelles spatiales différentes.

### 2.2.2.1. Effet sur la relaxation microscopique des protons

En présence d'un agent de contraste en concentration  $[AC]$ , les vitesses de relaxation des protons augmentent de :

$$\Delta R_i = r_i \cdot [AC], \quad i \in \{1,2\} \quad (2.8)$$

où  $r_i$  est la relaxivité de l'AC à une température et un champ donnés et exprimé en  $\text{mM}.\text{s}^{-1}$ . L'effet catalytique de l'AC sur la relaxation des protons est un effet local et dépend de la distance qui sépare l'AC paramagnétique des protons de l'eau. Ainsi, on distingue trois types de protons de l'eau auxquels sont associés trois relaxivités distinctes (*cf.* FIG. 2.1):

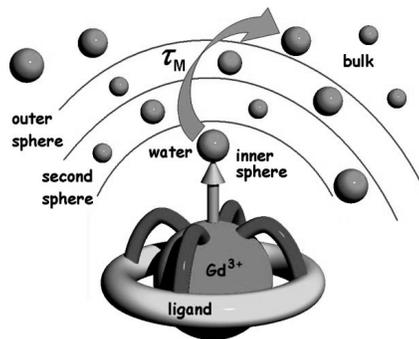


FIGURE 2.1 – Représentation des différentes sphères de coordination des molécules d'eau autour d'un complexe de Gadolinium. (*d'après Hermann et al. 2008*)

- Ceux de la sphère externe (Outer-Sphere, OS) de solvation. Le mécanisme de relaxation s'effectue par interaction dipolaire entre le spin des protons et le spin électronique de l'AC lorsque les protons de l'eau diffusent à proximité du complexe. Les coefficients de diffusion de l'eau et du complexe sont des facteurs prépondérants dans cette interaction. Le modèle ABHF (Ayant, Belorizky, Hwang et Freed) décrit ce mécanisme (Ayant *et al.* 1975). La relaxivité associée est notée  $r_i^{OS}$ .
- Ceux de la sphère interne (Inner-Sphere, IS) de solvation qui sont directement liés au centre paramagnétique. Le mécanisme de relaxation provient de l'échange de ces protons de l'eau avec ceux de la

sphère externe. Il dépend de la structure du complexe et notamment du nombre de molécules d'eau directement liées au centre métallique. La relaxivité associée est notée  $r_i^{IS}$ .

- Ceux de la seconde sphère (Second-Sphere, 2S) de solvation qui sont liés au ligand par liaisons hydrogènes principalement. Le mécanisme de relaxation est analogue à celui de la sphère interne. La relaxivité correspondante est noté  $r_i^{2S}$ .

Chacun de ces mécanismes contribue à la relaxivité paramagnétique globale qui s'exprime comme la somme de chacune des contributions :

$$r_i = r_i^{OS} + r_i^{IS} + r_i^{2S} \quad (2.9)$$

En pratique la relaxivité  $r_i$  est donnée pour un champ magnétique, une température et un environnement précis.

### 2.2.2.2. Effet de la susceptibilité magnétique d'un vaisseau sur la relaxation transverse

Nous présentons ici un aperçu de l'effet de la susceptibilité magnétique en fonction du rayon du vaisseau sanguin considéré et de la diffusion des molécules d'eau dans son voisinage. La susceptibilité magnétique change l'amplitude du champ magnétique perçu par les protons de l'eau et leur fréquence de précession. Si cette susceptibilité est isotrope dans le volume considéré, elle n'induit pas de phénomène de relaxation supplémentaire. Au contraire, si ces volumes présentent des interfaces de susceptibilité magnétique, des gradients et des discontinuités dans l'amplitude du champ magnétique apparaissent. Les phases des aimantations des ensembles de spins se dispersent alors proportionnellement à l'élargissement de la distribution de l'amplitude du champ magnétique. Ceci conduit à une variation de la vitesse de relaxation  $R_{2meso}$ .

Cette relaxation dépend de la façon dont les spins se déplacent dans les variations de champ et de l'étendue des gradients de champ magnétique. Cette étendue dépend de la différence de susceptibilité magnétique entre les compartiments et de la forme de ces compartiments.

- *Exemple sur un cylindre droit*

Considérons qu'un capillaire puisse être décrit par un cylindre droit infiniment long et exclusivement plasmatique, occupant 3 % d'un volume de tissu de susceptibilité magnétique  $\chi_0$ . Étant donné la faible fraction de sang dans ce volume, le signal provient principalement des protons extravasculaires. Injectons un AC intravasculaire paramagnétique de susceptibilité magnétique  $\chi_1$  dans la circulation sanguine et intéressons-nous à la variation de la vitesse de relaxation transversale du volume lorsque celui-ci est placé dans un champ magnétique statique  $B_0$ . Pour un cylindre droit, la variation du champ magnétique  $\delta B$  peut être décrite comme une fonction de la différence de susceptibilité  $\Delta\chi$  ( $\Delta\chi = \chi_1 - \chi_0$ ) à l'interface, du rayon du cylindre  $R_0$  et de l'angle  $\theta$  entre l'axe du cylindre et le champ magnétique  $B_0$  (FIG. 2.2). Elle s'écrit :

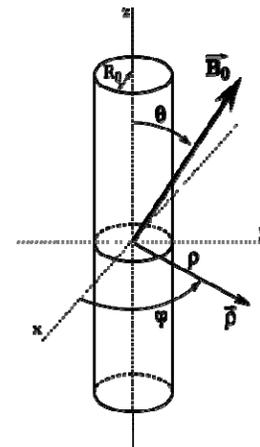


FIGURE 2.2 – Cylindre droit dans son repère par rapport au champ magnétique statique  $B_0$

$$\delta B(\vec{\rho}; R_0, \theta, \Delta\chi) = \begin{cases} \Delta\chi B_0 \frac{R_0^2}{\rho^2} \cos(2\varphi) \sin^2\theta, & \text{pour } \rho > R_0 \\ \Delta\chi B_0 \left( \cos^2\theta - \frac{1}{3} \right), & \text{pour } \rho < R_0 \end{cases} \quad (2.10)$$

où  $\rho = |\vec{\rho}|$  et  $\varphi$  sont le rayon et l'angle azimutal dans le plan orthogonal au cylindre. La variation  $\delta B$  est constante au sein du cylindre alors qu'elle varie en fonction de  $\rho$  et  $\varphi$  à l'extérieur du cylindre si  $\theta$  est non nul. La Figure 2.3 illustre ces variations de champ magnétique en fonction de l'angle  $\theta$  et du rayon du cylindre. On peut considérer que la région autour de laquelle les variations de champ magnétique sont observées s'étend sur une distance à peu près égale au rayon du vaisseau  $R_0$ .

- *Effet de la diffusion de l'eau*

Sous l'action de la diffusion, les spins des protons se déplacent et expérimentent différentes amplitudes de champ magnétique. Ce déplacement est caractérisé par la distance de parcours moyen des molécules d'eau,  $L_D$ , dans le plan orthogonal à l'axe du cylindre :

$$L_D = \sqrt{4 \cdot D \cdot T_E} \quad (2.11)$$

où  $D$  est le coefficient de diffusion apparent de l'eau dans le tissu extravasculaire et  $T_E$  le temps d'écho, *i.e* le temps entre l'excitation et l'acquisition du signal pendant lequel les spins se déplacent dans les gradients de champ magnétique. Par exemple, pour un coefficient de diffusion apparent de l'eau (Le Bihan 1995) de  $D \approx 760 \mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  et un temps d'écho de 60 ms, le parcours moyen est de 13  $\mu\text{m}$ . Fonction de cette distance de diffusion et de l'étendue des perturbations du champ magnétique, les spins accumulent des phases différentes les uns par rapport aux autres. On distingue alors différents régimes suivant le rapport entre la distance  $L_D$  et  $R_0$

- *Régime de déphasage lent :  $L_D \ll R_0$*

Dans ce cas, la distance de diffusion est très petite devant le rayon du vaisseau perturbateur (FIG. 2.3C) et les spins sont quasi immobiles dans les gradients de champ magnétique. Pendant le temps  $T_E$  les ensembles de

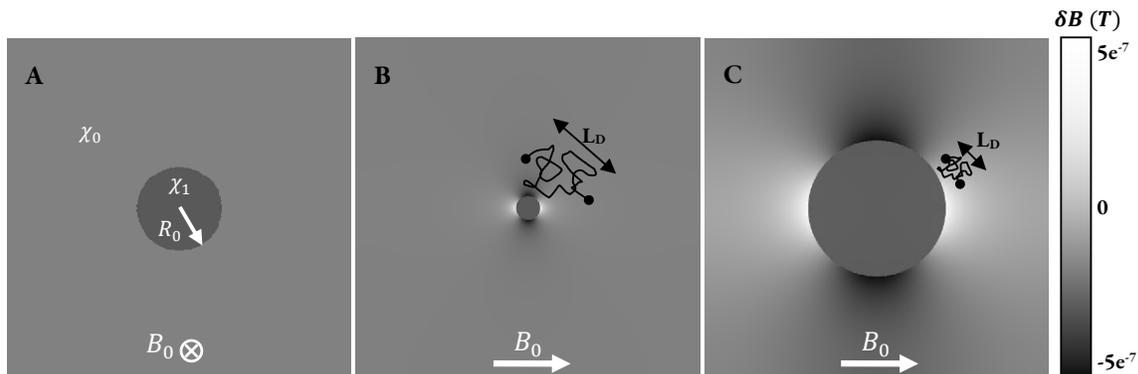


FIGURE 2.3 – Illustration des déformations de champ magnétique pour différentes orientations et différents libres parcours moyens ( $L_D$ ). (A)  $B_0$  parallèle à l'axe du cylindre (B)  $B_0$  orthogonal à l'axe d'un cylindre.  $L_D \gg R_0$ : régime de déphasage rapide (C)  $B_0$  orthogonal à l'axe du cylindre.  $L_D \ll R_0$ : régime de déphasage lent.

spins perçoivent un champ magnétique statique. En écho de gradient, ces ensembles se déphasent fortement et on observe une augmentation forte de la vitesse de relaxation  $R_2^{GE}$ . En écho de spin, le champ magnétique étant statique pour chaque proton, ces ensembles de spins sont refocalisés et la vitesse de relaxation  $R_2^{SE}$  n'augmente que très faiblement. Elle serait inchangée si le coefficient de diffusion apparent était nul. A mesure qu'augmente  $D$ , et donc  $L_D$ , les spins perçoivent un champ magnétique différent avant et après l'impulsion de refocalisation. Le rephasage n'est alors plus parfait et la vitesse de relaxation  $R_2^{SE}$  augmente. C'est le cas quasi-statique. Ce type de régime porte le nom de régime de déphasage statique (*SDR* pour *Static Dephasing Regime*).

Des solutions analytiques ont été proposées d'abord pour  $R_2^{GE}$  dans le cas statique par Yablonskiy et Haacke (Yablonskiy & Haacke 1994) puis pour  $R_2^{SE}$  et  $R_2^{GE}$  dans le cas quasi-statique par Kiselev et Posse (Kiselev & Posse 1998).

- *Régime de déphasage rapide :  $L_D \gg R_0$*

Dans ce cas, La distance de diffusion est très grande devant le rayon du vaisseau perturbateur (FIG. 2.3B). Les spins expérimentent en moyenne les mêmes variations de champ magnétique positives et négatives. Ils restent globalement en phase. Cela conduit à une augmentation faible des vitesses de relaxation  $R_2^{SE}$  et  $R_2^{GE}$ . Ce régime est appelé régime de rétrécissement par la diffusion (*DNR* pour *Diffusion Narrowing Regime*). Des solutions analytiques dans ce régime et pour des objets cylindriques ont été proposées par Kiselev et Posse (Kiselev & Posse 1999).

- *Régime de déphasage intermédiaire :  $L_D \sim R_0$*

Dans ce cas, la distance de diffusion est du même ordre de grandeur que le rayon du vaisseau perturbateur. Les différents régimes sont mélangés. Fixons la longueur de diffusion et augmentons progressivement  $R_0$  en partant de la situation précédente (*DNR*). La vitesse de relaxation  $R_2^{GE}$  augmente à mesure que le phénomène de moyennage disparaît. Cette augmentation se stabilise quand le *SDR* est atteint et que les spins ne perçoivent plus qu'un champ statique lors de leur déplacement. Quant à  $R_2^{SE}$ , elle augmente à mesure que le rétrécissement par la diffusion devient de moins en moins efficace et passe par un maximum avant de diminuer à mesure que le régime statique assure une refocalisation de plus en plus efficace.

Aucune solution analytique n'a pu être produite mais des simulations Monte Carlo ont mis en évidence ce comportement, comme il sera détaillé au paragraphe 2.3.2 (Boxerman *et al.* 1995, Pathak *et al.* 2008, Troprès *et al.* 2001, Dennie *et al.* 1998, Kennan *et al.* 1994).

### 2.3. Contraste de susceptibilité magnétique – Traceurs non diffusibles.

Les développements qui suivent synthétisent les nombreux travaux qui se sont intéressés à la quantification de la variation des vitesses de relaxation suite à l'injection d'un AC. Dans un premier temps, des travaux de simulations numériques ont été menés sur des modèles géométriques de vaisseaux circulaires orientés perpendiculairement à  $B_0$  et en deux dimensions (Kennan *et al.* 1994, Weisskoff *et al.* 1994, Hardy & Henkelman 1991), puis en trois dimensions avec des arrangements plus complexes de cylindres droits arbitrairement

orientés (Boxerman *et al.* 1995, Pathak *et al.* 2008, Troprès *et al.* 2001). En 1994, Yablonskiy et Haacke proposent un modèle mathématique qui, dans sa forme asymptotique et dans le SDR, fournit une solution analytique liant vitesses de relaxation et inhomogénéités de champ créés par des cylindres droits orientés aléatoirement (Yablonskiy & Haacke 1994). Ces travaux ont été prolongés dans le DNR et le SDR par Kiselev et Posse en prenant en compte la diffusion des molécules d'eau et la contribution du compartiment intra vasculaire (Kiselev & Posse 1998, Kiselev & Posse 1999). Le perfectionnement des modèles s'est poursuivi en incluant les érythrocytes dans le compartiment vasculaire (Fröhlich *et al.* 2005) ou en proposant des approches Monte-Carlo/analytique mixtes (Kjølby *et al.* 2006).

Les formes asymptotiques de  $R_2^{SE}$  et  $R_2^{GE}$  obtenues dans le SDR ont finalement permis d'aboutir à une mesure quantitative du volume sanguin et à une « moyenne pondérée » du rayon des vaisseaux que l'on nomme index de taille des vaisseaux ou VSI (Vessel Size Index) (Dennie *et al.* 1998, Troprès *et al.* 2001).

Un autre modèle mathématique reliant vitesses de relaxation et inhomogénéité magnétique du tissu a été proposé par Jensen et Chandra (Jensen & Chandra 2000, Jensen & Chandra 2000b). Il est basé sur une fonction de corrélation des inhomogénéités de champ magnétique perçues par un spin se déplaçant sous l'effet de la diffusion. Deux cas, qui peuvent être comparés au SDR et au DNR, sont alors distingués : inhomogénéités fortes (Jensen & Chandra 2000b) et inhomogénéités faibles (Jensen & Chandra 2000). À partir de cette théorie, ces auteurs ont récemment proposé l'imagerie par corrélation du champ magnétique (Jensen *et al.* 2006). Cette technique basée sur une séquence d'échos de spin asymétriques, leur permet de remonter à la fonction de corrélation des inhomogénéités de champ magnétique qui s'exprime en fonction de la concentration en AC (Patil *et al.* 2009) ou en fonction de la concentration physiologique en Fe du cerveau (Jensen *et al.* 2009). Par ailleurs, à partir d'approximations différentes des solutions établies par Yablonsky et Kiselev, Jensen propose d'obtenir l'estimation d'un paramètre relié à la densité vasculaire (Jensen & Chandra 2000a).

### 2.3.1. Effet sur $R_2^{SE}$ et $R_2^{GE}$ – Expressions analytiques

#### 2.3.1.1. Description d'un voxel et perturbation du champ magnétique

Les développements théoriques présentés ci-après reprennent les travaux de Kiselev et al (Kiselev & Posse 1998) et de Yablonskiy et al (Yablonskiy & Haacke 1994). Chaque voxel d'imagerie contient un grand nombre de vaisseaux sanguins qui induisent chacun des perturbations magnétiques. Ces vaisseaux occupent une fraction  $BVf$  du volume total du voxel,  $V$ , et sont orientés et placés de manière aléatoire dans ce volume. Si l'on considère que le voxel ne présente pas de variation de champ magnétique macroscopique et que l'on néglige le signal provenant de l'intérieur des vaisseaux, le signal provenant de ce voxel est proportionnel à :

$$(1 - BVf) \cdot \exp(-(R_{2micro} + R_{2macro})t) \cdot s(t) \quad (2.12)$$

Où  $s(t)$ , que l'on nomme le facteur d'atténuation, décrit le déphasage induit par l'ensemble des vaisseaux du réseau vasculaire à l'échelle mésoscopique. Ce facteur d'atténuation s'exprime comme l'intégrale sur le voxel des déphasages  $\phi$  des spins :

$$s(t) = \int d\vec{\rho} \exp(-i \phi(\vec{\rho}, t)) \quad (2.13)$$

Le but de la théorie est alors de prédire le comportement de ce facteur d'atténuation dans les différents régimes de diffusion.

Le déphasage  $\phi(\vec{\rho}, t)$  correspond à la phase accumulée par les spins lors de leurs déplacements dans les gradients de champ magnétique créés par les cylindres. Il prend la forme suivante :

$$\phi(\vec{\rho}, t) = \int_0^t dt' \omega(\vec{\rho}(t')) = \int_0^t dt' \gamma \delta B(\vec{\rho}(t')) \quad (2.14)$$

où  $\delta B(\vec{\rho})$  est la variation du champ magnétique induite par l'ensemble des cylindres du voxel au point  $\vec{\rho}$  :

$$\delta B(\vec{\rho}) = \sum_{n=1}^N \delta B_n(\vec{\rho}_n - \vec{\rho}, \theta_n, R_{0n}) \quad (2.15)$$

où  $\vec{\rho}_n$  est la position du cylindre  $n$ ,  $\theta_n$  son orientation par rapport au champ magnétique  $B_0$ ,  $R_{0n}$  son rayon et  $N$  le nombre de cylindres dans le voxel. La variation de champ magnétique induite par le cylindre  $n$ ,  $\delta B_n$ , est donnée par l'Eq. (2.10).

### 2.3.1.2. Aimantation du voxel pour un cylindre

L'évolution de l'aimantation  $m$  d'un ensemble de spins positionné au point  $\vec{\rho}_0$  au temps  $t = 0$  est donnée par l'équation de Bloch-Torrey (Torrey 1956) (Equation de Bloch prenant en compte la diffusion sans le terme de relaxation microscopique). Elle est définie par :

$$\frac{\partial m(\vec{\rho}, t)}{\partial t} = D \Delta m(\vec{\rho}, t) - i \omega(\vec{\rho}) m(\vec{\rho}, t) \quad (2.16)$$

avec comme condition initiale  $m(\vec{\rho}, \vec{\rho}_0, 0) = \delta(\vec{\rho} - \vec{\rho}_0)$ , où, pour cette équation uniquement,  $\Delta$  représente l'opérateur laplacien et  $\delta$  le dirac. L'aimantation totale de l'ensemble de spins situé en  $\vec{\rho}_0$  au temps  $t = 0$  est l'intégrale de  $m(\vec{\rho}, \vec{\rho}_0, 0)$  sur l'ensemble des positions  $\vec{\rho}$  du voxel. Etant donné que l'ensemble des spins peut se trouver initialement en n'importe quelle position  $\vec{\rho}_0$  du voxel, le facteur d'atténuation prend la forme suivante :

$$s(t) = \int \frac{d\vec{\rho}_0}{V} \int m(\vec{\rho}, \vec{\rho}_0, t) d\vec{\rho} = \int \frac{d\vec{\rho}_0}{V} \mathcal{M}(\vec{\rho}_0, t) \quad (2.17)$$

Dans un champ magnétique homogène (d'un point de vue méso- et macro-scopique), l'atténuation est nulle ( $s(t) = 1$ ). Dans l'approximation du SDR, *i.e.*  $L_D \ll R_0$ , une solution à l'équation de Bloch-Torrey s'exprime :

$$\mathcal{M}(\vec{\rho}_0, t) = \exp\left(-i \omega(\vec{\rho}_0) t - \frac{D}{3} (\nabla \omega(\vec{\rho}_0))^2 t^3\right) \quad (2.18)$$

L'étape suivante consiste à moyenner cette aimantation sur l'ensemble des arrangements de cylindres qui peuvent remplir le voxel. Ce moyennage rend équivalent toutes les positions initiales  $\vec{\rho}_0$  de l'ensemble de spins. Il est alors pratique de considérer cet ensemble de spins comme placé au centre du repère du voxel ( $\vec{\rho}_0 = \vec{0}$ ). L'intégrale  $\int d\vec{\rho}_0/V$  de l'équation (2.17) est de ce fait égale à 1. L'équation (2.18) correspond à l'aimantation pour une configuration donnée de cylindres.

### 2.3.1.3. Moyenne sur le voxel

Il est délicat d'intégrer sur la distribution des arrangements de cylindres possibles. Une approximation consiste alors à supposer que les cylindres peuvent être considérés indépendamment les uns des autres. Cette approxima-

tion reste valable tant que le volume sanguin et la densité vasculaire sont faibles par rapport au volume du voxel ( $BVf \ll 1$ ). Dans ce cas, on peut écrire l'aimantation de l'ensemble de spins comme le produit de l'aimantation induite par chacun des cylindres :

$$\mathcal{M}(0, t) = \prod_n m(0, \vec{\rho}_n, \theta_n, t) \quad (2.19)$$

où  $m$  correspond à l'aimantation en présence d'un unique cylindre. Cette réécriture est possible de par la forme exponentielle de la solution de l'équation de Bloch-Torrey (Eq. (2.16)). Elle est directe dans le cas où la diffusion est négligée ( $D = 0$ ). Dans le cas d'une diffusion lente, les termes croisés liés aux  $n$  produits de l'équation (2.18) sont de l'ordre de  $\zeta_0^2$  et sont considérés négligeables (Kiselev & Posse 1998).

L'intégration sur l'ensemble des arrangements de cylindres possibles se résume à l'intégration sur l'ensemble des positions et orientations qu'un unique cylindre peut prendre autour de l'ensemble de spins placé à l'origine.

Le facteur d'atténuation s'écrit alors :

$$s(t) = \int_0^\pi \frac{\sin\theta_n}{2} d\theta_n \iint \frac{\vec{\rho}_n d\vec{\rho}_n}{A - \pi R_n^2} \prod_{n=1}^N m(0, \vec{\rho}_n, \theta_n, t) \quad (2.20)$$

où  $\rho, \theta$  ont été définis par l'équation (2.10) et  $A$  est la section transversale du voxel.  $A - \pi R_n^2$  est la surface où peut être placée le centre du cylindre de rayon  $R_n$  mais tel que  $\rho_n > R_n$ . On note  $d\Gamma_n$  l'ensemble des éléments d'intégration correspondant à cette moyenne.

Cette intégration peut être réalisée cylindre par cylindre. Ces calculs sont ici développés par rapport aux publications afin d'explicitier le terme  $\pi R_n^2 f / A$ . Le facteur d'atténuation s'exprime :

$$\begin{aligned} s(t) &= \prod_n \int d\Gamma_n m(0, \vec{\rho}_n, \theta_n, t) \\ &= \prod_n \left( 1 - \int d\Gamma_n 1 - m(0, \vec{\rho}_n, \theta_n, t) \right) \\ &= \prod_n \left( 1 - \frac{\pi R_n^2}{A - \pi R_n^2} f \right) \\ &\approx \prod_n \left( 1 - \frac{\pi R_n^2}{A} f \right) \end{aligned} \quad (2.21)$$

avec

$$f = \frac{1}{\pi R_n^2} \int_0^\pi \frac{\sin\theta_n}{2} d\theta_n \iint \vec{\rho}_n d\vec{\rho}_n \prod_{n=1}^N m(0, \vec{\rho}_n, \theta_n, t) \quad (2.22)$$

et en considérant un vaisseau de section très inférieure à celle du voxel. La fonction  $f$  est sans dimension. Elle a été introduite par Yablonskiy et *al.* Kiselev l'a généralisée dans le cas de l'équation de Bloch-Torrey. L'équation (2.21) a une interprétation physique simple : l'aire, dans le plan orthogonal au cylindre  $n$ , pour laquelle les spins ne contribuent pas au signal est  $\pi R_n^2 f$  : dans ce volume autour du cylindre, la fréquence de Larmor est significativement modifiée et les ensembles de spins sont complètement déphasés entre eux.

Il reste à définir les rayons des cylindres pour compléter le modèle. On définit ces rayons par la distribution de la fraction volumique de sang  $\zeta(R_0)$  occupée par les vaisseaux de rayon  $R_0$ . Cette fonction est normalisée par le volume de sang  $BVf$  dans le voxel :

$$BVf = \int \zeta(R_0) dR_0 \quad (2.23)$$

Soit  $N_R$  le nombre de cylindres ayant un rayon  $R$ . On obtient :  $\zeta(R) = N_R \cdot \frac{\pi R^2}{A}$

Par passage à la limite ( $N \rightarrow \infty$ ), l'expression du facteur d'atténuation peut s'écrire :

$$\begin{aligned} s(t) &= \prod_{n=1}^{\infty} \left( 1 - \frac{\pi R_n^2}{A} f \right) \\ \ln s(t) &\approx \sum_{n=1}^{\infty} -\frac{\pi R_n^2}{A} f \\ s(t) &\approx \exp \left( - \int_0^{\infty} \zeta(R_0) f dR_0 \right) \end{aligned} \quad (2.24)$$

#### 2.3.1.4. Expression des fonctions $f$

Le facteur d'atténuation obtenu ici est le facteur d'atténuation correspondant à l'aimantation provenant du compartiment extravasculaire. Celui du compartiment intravasculaire peut être obtenu de la même manière en considérant le champ magnétique interne statique des cylindres. Le reste de la tâche, qui ne sera pas détaillé ici, consiste à évaluer la fonction  $f$  dans ses formes asymptotiques pour des séquences de type écho de gradient ou écho de spin. Ces formes ont été obtenues par Yablonskiy et *al.* (Yablonskiy & Haacke 1994) et Kiselev et *al.* (Kiselev & Posse 1998).

Dans le SDR, elles présentent deux comportements asymptotiques.

Pour l'écho de gradient, on obtient (Yablonskiy & Haacke 1994) :

$$f_{GE} \approx \frac{2}{3} \delta\omega T_{GE} - 1, \quad \text{pour } \delta\omega T_{GE} \gg 1 \quad (2.25)$$

$$f_{GE} \approx \frac{2}{15} (\delta\omega T_{GE})^2, \quad \text{pour } \delta\omega T_{GE} \ll 1 \quad (2.26)$$

Pour l'écho de spin, on obtient (Kiselev & Posse 1998, Kiselev 2001) :

$$f_{SE} \approx 0,694 \left( \frac{D}{R^2 \delta\omega} \right)^{1/3} \delta\omega T_{SE} - 1, \quad \text{pour } \frac{\delta\omega T_{SE}}{(\delta\omega t_D)^{1/3}} \gg 1 \quad (2.27)$$

$$f_{SE} \approx \frac{1}{15} \left( \frac{D}{R^2 \delta\omega} \right)^{1/3} (\delta\omega T_{SE})^2, \quad \text{pour } \frac{\delta\omega T_{SE}}{(\delta\omega t_D)^{1/3}} \ll 1 \quad (2.28)$$

où  $\delta\omega = \gamma A \chi B_0$ ,  $t_D = R_0^2/D$ , et  $T_{GE}$  et  $T_{SE}$  sont respectivement les temps de l'écho de gradient et de l'écho de spin.  $\delta\omega$  est proportionnel à la concentration en AC dans le compartiment intravasculaire. Le temps de diffusion  $t_D$  représente le temps que met un proton à explorer l'environnement du cylindre. L'inégalité  $t_D \gg T_E$  définit identiquement la condition de SDR. Les fonctions  $f$  n'ont pas la même dépendance à la diffusion et au

rayon des vaisseaux. Sous certaines conditions, et en combinant une approche en écho de gradient et en écho de spin, certains paramètres physiologiques peuvent être dégagés comme on le verra au paragraphe 2.3.3.

### 2.3.2. Effet sur $R_2^{SE}$ et $R_2^{GE}$ – Simulations numériques

Dans le régime intermédiaire où  $L_D \approx R_0$ , aucune expression analytique des fonctions d'atténuation n'a pu être estimée et on a recours à des simulations numériques.

De la même manière que dans le modèle analytique, le voxel simulé est rempli de cylindres droits isotropiquement distribués et qui représentent le volume intravasculaire  $\zeta_0$ . Les simulations numériques sont basées sur une approche Monte Carlo à deux niveaux. Le premier niveau consiste à modéliser le signal RMN d'un ensemble de spins se déplaçant aléatoirement sous l'effet de la diffusion dans les gradients de champs magnétiques du voxel générés par les vaisseaux sanguins. Le deuxième niveau consiste à réaliser cette simulation pour différents agencements de cylindres de manière à couvrir l'ensemble des distributions qu'ils peuvent prendre. Typiquement, des résultats cohérents sont obtenus avec 1000 protons et 60 agencements de cylindres (Pathak *et al.* 2008).

La Figure 2.4 présente l'évolution des différences des vitesses de relaxation  $\Delta R_2^{SE}$  et  $\Delta R_2^{GE}$  (cf. EQ (2.8)) en fonction du rayon  $R_0$  pour un volume sanguin de 2 % et  $D = 1000 \mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$  quand la différence de susceptibilité magnétique entre le compartiment intra- et extra-vasculaire est augmentée de  $\Delta\chi = 1.10^{-7}$ . Cette figure est

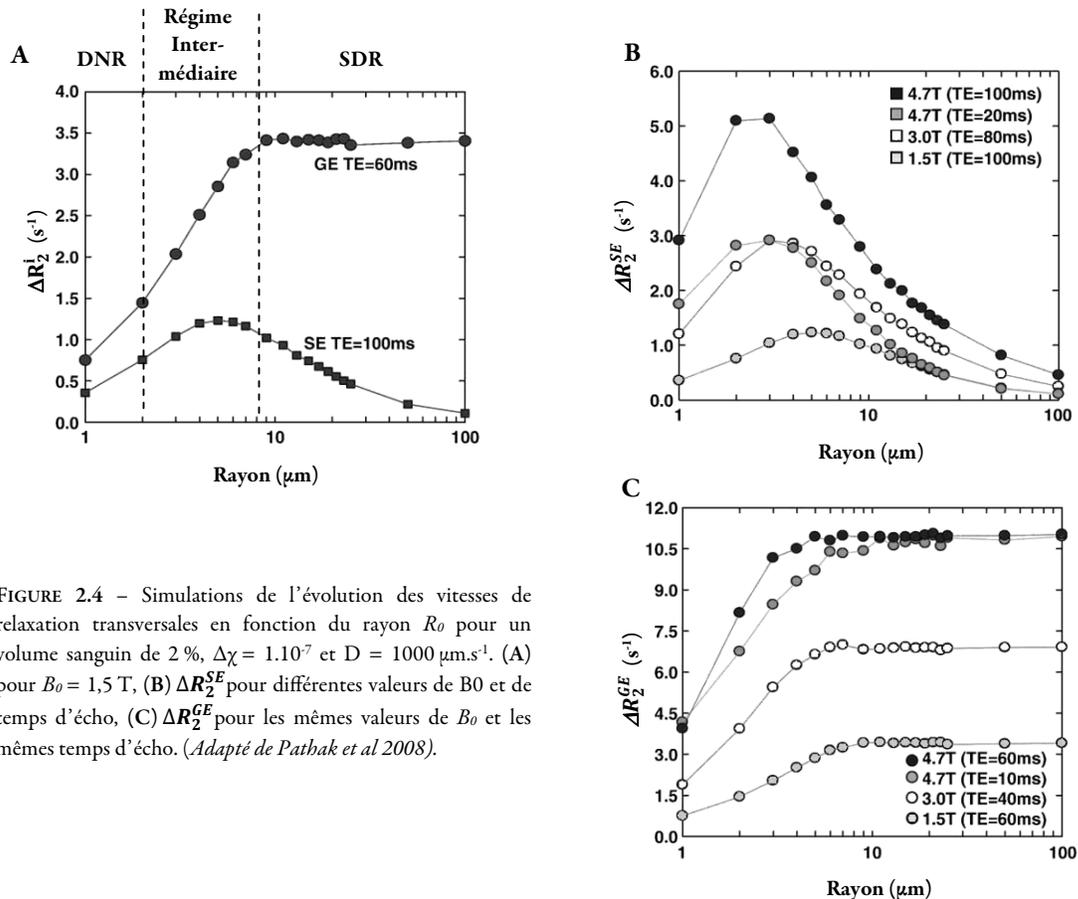


FIGURE 2.4 – Simulations de l'évolution des vitesses de relaxation transversales en fonction du rayon  $R_0$  pour un volume sanguin de 2 %,  $\Delta\chi = 1.10^{-7}$  et  $D = 1000 \mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ . (A) pour  $B_0 = 1,5 \text{ T}$ , (B)  $\Delta R_2^{SE}$  pour différentes valeurs de  $B_0$  et de temps d'écho, (C)  $\Delta R_2^{GE}$  pour les mêmes valeurs de  $B_0$  et les mêmes temps d'écho. (Adapté de Pathak *et al.* 2008).

adaptée de l'article de Pathak qui reprend les simulations réalisées par Boxerman en 1995 (Boxerman *et al.* 1995, Pathak *et al.* 2008). La Figure 2.4A correspond à une simulation réalisée à 1,5 T. Les différents régimes y sont représentés. A ces valeurs de susceptibilité magnétique et à ce champ, le SDR n'est atteint que pour  $R_0 \geq 10 \mu\text{m}$ , supérieur à la taille des capillaires. A mesure que  $B_0$  augmente,  $R_2^{SE}$  et  $R_2^{GE}$  augmentent du fait de l'augmentation de la dispersion de l'amplitude du champ magnétique (Fig. 2.4B et 2.4C). De plus, l'augmentation du champ de 1,5 T à 4,7 T décale le pic de relaxation en écho de spin de  $9 \mu\text{m}$  à  $3 \mu\text{m}$  (FIG. 2.4B). Le SDR est donc atteint pour des rayons de vaisseaux plus faibles. L'augmentation du  $T_E$  impacte essentiellement l'amplitude de  $R_2^{SE}$ .

### 2.3.3. Estimation du volume sanguin et de l'index de taille de vaisseaux

À partir de ce modèle, des mesures quantitatives du volume sanguin et de l'index de taille de vaisseaux (VSI) ont pu être développées au laboratoire (Troprès *et al.* 2001) et par d'autres équipes (Dennie *et al.* 1998). Elles sont basées sur une approximation des expressions des facteurs d'atténuation dans le SDR et sur la combinaison des acquisitions en écho de gradient et en écho de spin.

#### 2.3.3.1. Volume Sanguin

En écho de gradient, la fonction  $f_{SE}$  est indépendante du rayon  $R_0$  des vaisseaux sanguins. Sous la condition  $\delta\omega \cdot T_R \gg 1$ , le facteur d'atténuation se résume à :

$$s_{GE}(t) \approx \exp\left(-\frac{2}{3}\delta\omega T_{GE} BVf + BVf\right) \quad (2.29)$$

et le signal RMN au temps  $T_{GE}$  est proportionnel à :

$$(1 - \zeta_0) \cdot \exp(-(R_{2micro} + R_{2macro})T_{GE}) \cdot \exp\left(-\frac{2}{3}\delta\omega T_{GE} BVf + BVf\right) \quad (2.30)$$

Sous la condition  $BVf \ll 1$ , l'écriture du signal se simplifie en :

$$\propto \exp\left(-\left(\frac{2}{3}\delta\omega BVf + R_{2micro} + R_{2macro}\right)T_{GE}\right) = \exp(-R_2^{GE}T_{GE}) \quad (2.31)$$

Le modèle prédit donc une décroissance mono exponentielle du signal en fonction du temps d'écho. Ainsi, si le signal est mesuré avant et après injection d'un agent de contraste, la variation dans l'estimation de la relaxivité transversale,  $\Delta R_2^{GE}$ , est directement proportionnelle au volume sanguin  $BVf$  et on peut tirer :

$$\Delta R_2^{GE} = \frac{2\delta\omega BVf}{3} \quad (2.32)$$

Cette technique d'estimation du volume sanguin est appliquée chez l'animal en utilisant un AC intra vasculaire à forte susceptibilité magnétique et longue rémanence plasmatique telle que les USPIO (Beaumont *et al.* 2009, Valable *et al.* 2008, Troprès *et al.* 2004).

#### 2.3.3.2. Index de taille des vaisseaux (VSI)

En écho de spin, la fonction  $f_{SE}$  est dépendante du rayon  $R_0$  des vaisseaux. Sous la condition  $\delta\omega T_{SE} \gg (\delta\omega t_D)^{1/3}$ , le facteur d'atténuation s'écrit :

$$\begin{aligned}
s_{SE}(t) &\approx \exp\left(-\int_0^\infty dR_0 \zeta(R_0) \left(0,694 \left(\frac{D}{R_0^2 \delta\omega}\right)^{\frac{1}{3}} \delta\omega T_{SE} - 1\right)\right) \\
&\approx \exp\left(-0,694 \cdot \delta\omega T_{SE} \left(\frac{D}{\delta\omega}\right)^{\frac{1}{3}} \int_0^\infty dR_0 \zeta(R_0) R_0^{-\frac{2}{3}} - BVf\right) \\
&\approx \exp\left(-0,694 \cdot \delta\omega T_{SE} \left(\frac{D}{\delta\omega}\right)^{1/3} BVf VSI^{-2/3}\right)
\end{aligned} \tag{2.33}$$

avec  $VSI$  (Vessel Size Index) l'index de taille des vaisseaux défini par :

$$VSI^{-2/3} = \frac{1}{BVf} \int_0^\infty dR_0 \zeta(R_0) R_0^{-\frac{2}{3}}, \quad \text{avec } BVf \ll 1 \tag{2.34}$$

De la même manière que pour l'écho de gradient, les variations de la vitesse de relaxation,  $\Delta R_2^{SE}$ , lors de l'injection d'un produit de contraste, s'écrivent :

$$\Delta R_2^{SE} = 0,694 \delta\omega^{2/3} D^{1/3} BVf VSI^{-2/3} \tag{2.35}$$

En combinant les équations (2.32) et (2.35) on tire :

$$VSI = 1,062 \left(\frac{D}{\delta\omega}\right)^{1/2} \left(\frac{\Delta R_2^{GE}}{\Delta R_2^{SE}}\right)^{3/2} \tag{2.36}$$

$$= 0,867 (BVf D)^{1/2} \frac{\Delta R_2^{GE}}{\Delta R_2^{SE}{}^{3/2}} \tag{2.37}$$

Le VSI peut être calculé de deux façons différentes. Dans tous les cas, le coefficient de diffusion apparent des protons de l'eau,  $D$ , doit être estimé. À cela s'ajoute soit la différence de susceptibilité magnétique  $\Delta\chi$  à travers le paramètre  $\delta\omega$ , soit la fraction de volume sanguin  $\zeta_0$ . Suivant le cas de figure, il peut être utile d'utiliser l'une ou l'autre de ces formules. Le VSI peut être mesuré soit à l'équilibre (*cf.* paragraphe 2.3.4) soit de façon dynamique avec produit de contraste ou en hypercapnie (*cf.* paragraphe 2.3.5).

### 2.3.4. Approche à l'équilibre

Le contraste de susceptibilité magnétique est obtenu par l'injection d'un produit de contraste que l'on souhaite intravasculaire (*i.e* non-diffusible). Ce produit de contraste induit une différence de susceptibilité magnétique entre l'intérieur et l'extérieur du vaisseau qui dépend de la concentration de l'AC.

Dans l'approche dite à *l'équilibre*, on dilue généralement un AC à longue demi vie plasmatique et l'on considère que sa concentration reste constante au cours de l'expérience IRM. Afin de déterminer les variations de vitesses de relaxation  $\Delta R_2^{SE}$  et  $\Delta R_2^{GE}$  deux séquences d'imagerie identiques sont réalisées avant et après l'injection du produit de contraste. La séquence classiquement utilisée est de type multi échos de gradient suivi d'un unique écho de spin (MGSE pour Multi Gradient Echo Spin Echo). Pour chaque voxel de l'image, la décroissance le long des échos de gradient permet d'estimer la vitesse de relaxation  $R_2^{GE}$ .  $\Delta R_2^{GE}$  est ensuite calculée à partir des vitesses estimées avant et après l'injection de l'AC. La différence de relaxation  $\Delta R_2^{SE}$  est quant à elle estimée à partir de l'équation (2.46), sur laquelle on reviendra au Chapitre 4, et des images en écho de spin

acquises avant et après l'injection de l'AC. Le coefficient de diffusion apparent  $D$  est estimé à partir de séquences d'imagerie de diffusion classique.

Dans cette approche, le VSI est estimé à partir de l'équation (2.36) en utilisant un AC de type USPIO injecté à  $200 \mu\text{mol.kg}^{-1}$  (Troprès *et al.* 2001). La différence  $\delta\omega$ , proportionnelle à la concentration en AC, peut être estimée *ex vivo* par IRM à partir de prélèvements sanguins (Troprès *et al.* 2001). La concentration en AC peut être obtenue à partir de la relation linéaire liant le poids du rat à son volume sanguin (Lee & Blaufox 1985). Une excellente corrélation a pu être observée entre le VSI estimé par IRM et par histologie (Valable *et al.* 2008). Cependant, une surestimation du VSI par IRM, allant jusqu'à un facteur de 1,5 - 2 dans le cas de tumeurs cérébrales, a pu être démontrée (Valable *et al.* 2008, Troprès *et al.* 2004).

### 2.3.5. Approche dynamique

Une seconde approche consiste à acquérir les modifications du signal induites lors du premier passage de l'AC avant qu'il ne se dilue dans l'intégralité du volume plasmatique. La demi-vie plasmatique des produit utilisés est souvent plus courte que pour l'approche à l'équilibre. Cette approche est dite *dynamique* ou *DSC* (pour *Dynamic Susceptibility Contrast*) et l'AC le plus souvent utilisé est de type Gd-chélate. Cette approche nécessite la quantification de l'AC afin d'estimer la différence  $\delta\omega$  ou, comme on le verra, le *BVf*. Cette quantification est complexe et différents modèles, que nous détaillons maintenant, ont été proposés.

#### 2.3.5.1. Théorie de la dilution de l'indicateur

La technique consiste à injecter un indicateur quelconque dans le système vasculaire (classiquement une veine) et à mesurer la quantité de ce traceur en une autre partie du système vasculaire. La première expérience a été réalisée par Hering *et al.* (Hering 1829). Il injecte du ferrocyanide de potassium dans la veine jugulaire du cheval et échantillonne une autre partie du système vasculaire. Le dosage du ferrocyanide de potassium se fait par le bleu de prusse. Il en déduit le temps qu'il faut pour que l'indicateur, injecté de manière instantanée, commence à être détecté au site de prélèvement. Il nomme ce temps, temps de circulation. Ce temps correspond en réalité au *délai* ou *temps d'arrivée* de l'agent de contraste dans la partie vasculaire étudiée. Etant donné le grand nombre de chemins différents que peut prendre l'indicateur à travers l'arbre vasculaire, il est plus juste de parler de *distribution* des temps d'arrivée. Cette distribution reflète la dilution de l'indicateur dans le volume plasmatique.

Les travaux suivants se sont focalisés sur la compréhension des mécanismes conduisant à cette dilution (Hamilton *et al.* 1928, Newman *et al.* 1951). Une des principales difficultés réside dans la modélisation de la recirculation de l'indicateur et l'extraction d'une courbe de premier passage. En 1954, Zierler et Meier proposent une approche sensiblement différente. Au lieu de s'intéresser aux mécanismes de cette dilution, ils proposent de traiter le système comme une « boîte noire » dont seules l'entrée et la sortie sont connues. Ils établissent l'équation suivante :

$$q_0 h(t) dt = CBF \cdot c(t) dt \quad (2.38)$$

où  $CBF$  est le débit volumique cérébral,  $dt$  un élément de temps,  $c(t)$  la concentration d'indicateur au temps  $t$  présent dans le volume et  $q_0$  la quantité d'indicateur injecté au temps zéro. Le terme  $CBF \cdot c(t)$  représente la

quantité d'indicateur quittant le volume pendant le temps  $dt$ . La fonction  $h(t)$  représente alors la fraction d'indicateur injectée au site d'injection au temps zéro et sortant du volume entre le temps  $t$  et le temps  $t + dt$  (Fig. 2.52.5). Elle peut donc s'interpréter comme la probabilité qu'un indicateur injecté au temps zéro ressorte pendant  $dt$  au temps  $t$ . Elle a toutes les caractéristiques d'une fonction de densité de probabilité. On la nomme *densité de probabilité de temps transit* du site d'entrée au site de sortie à travers le système. Son intégrale est égale à l'unité et l'on peut alors écrire le débit comme :

$$CBF = \frac{q_0}{\int_0^{\infty} c(t)dt} \quad (2.39)$$

Cette équation est valable si l'indicateur est injecté de manière instantanée. On peut étendre cette approche à toute forme de fonction d'entrée  $c_a(t)$ . La fonction de sortie  $c_v(t)$  est alors définie par la convolution :

$$c_v(t) = \int_0^t c_a(t - \tau)h(\tau)d\tau \quad (2.40)$$

Étant donnée la forme générale de  $c_a(t)$ , le modèle prend en considération la recirculation dans le système. Dans le cas de l'étude de la microvascularisation cérébrale, cette fonction d'entrée correspond à la fonction d'entrée artérielle (AIF pour *Arterial Input Function*),  $c_a(t)$ , et la fonction de sortie correspond à la concentration de l'indicateur dans les veines,  $c_v(t)$ . Par cette approche, le problème de l'extraction d'une courbe de premier passage ne se pose plus car la recirculation fait partie du modèle. L'AIF peut cependant s'avérer délicate à mesurer.

- *Principe du volume central*

Cette nouvelle façon de décrire la dilution de l'indicateur permet de démontrer le lien entre le volume et le débit. Hamilton et Stewart sont les premiers à souligner ce rapport (Stewart 1893, Hamilton *et al.* 1928) et à énoncer le *principe de volume central* qui relie volume, débit et temps de transit moyen.

On cherche à estimer le volume de sang cérébral (*BVf*, exprimée en fraction du volume totale) dans lequel se dilue l'indicateur entre l'entrée et la sortie. Pour relier l'entrée à la sortie, plusieurs chemins, prenant chacun un temps  $t$  différent, sont envisageables. Si on considère le chemin dont le temps de parcours est compris entre  $t$  et  $t + dt$ , son volume est  $V = CBF \cdot t$ . La probabilité d'un tel chemin est  $h(t)dt$ . Le volume sanguin total s'écrit :

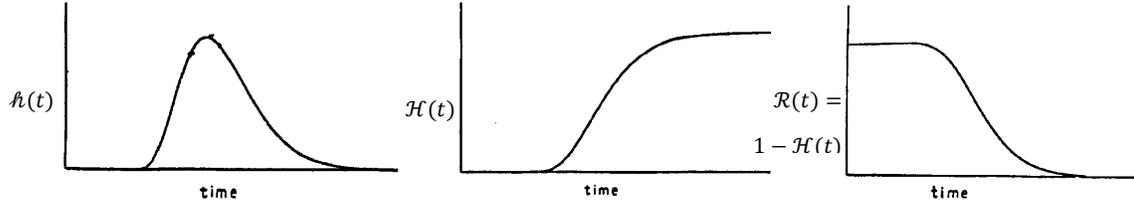
$$BVf = CBF \int_0^{\infty} t h(t)dt = CBF \cdot MTT \quad (2.41)$$

où *MTT* est le *temps de transit moyen* (*Mean Transit Time*). C'est l'équation du principe du volume central.

- *La fonction résidue*

Les techniques d'imagerie actuelles demandent une approche légèrement différente. Il n'est plus question de récupérer l'indicateur à une sortie mais de le mesurer en train de circuler dans une partie du système vasculaire. Il convient de s'intéresser non plus à ce qui sort du système mais à la concentration d'indicateur restant dans le système. La fraction totale d'indicateur ayant quitté le volume entre le temps zéro et le temps  $t$  est donné par  $\int_0^t h(t)dt$ . Ainsi la fraction restante dans le volume est donnée par la fonction résidue  $\mathcal{R}(t)$  définie comme :

$$\mathcal{R}(t) = 1 - \int_0^t h(t)dt \quad (2.42)$$

FIGURE 2.5 – Illustration des fonctions  $h$ ,  $H$  et  $R$  en fonction du temps. (Adapté de Zierler, 2000).

$$= 1 - H(t)$$

où  $H(t)$  est la fonction de distribution de  $h(t)$ . Les fonctions  $R$ ,  $H$  et  $h$  sont représentées schématiquement sur la Figure 2.5.

La quantité d'indicateur,  $q_R(t)$ , encore présente dans le volume au bout du temps  $t$  s'écrit :

$$\begin{aligned} q_R(t) &= q_0 - \int_0^t q_0 h(\tau) d\tau \\ &= q_0 \cdot R(t) \\ &= CBF \cdot c_a \cdot \delta(0) \cdot R(t) \end{aligned} \quad (2.43)$$

où  $c_a(t) \cdot h(0)$  est la concentration d'indicateur entrante de manière instantanée au temps zéro avec un débit  $CBF$ . De la même manière on peut étendre cette approche à une fonction d'entrée arbitraire,  $c_a(t)$ . La concentration d'indicateur restante,  $c(t)$ , dans un volume de tissu  $V$  s'écrit :

$$c(t) = CBF \int_0^t c_a(\tau) \mathcal{R}(t - \tau) d\tau \quad (2.44)$$

La fonction résidue vaut un au temps zéro et décroît théoriquement de manière monotone vers zéro. On peut alors déterminer  $R$  en déconvoluant la concentration  $c(t)$  par la fonction d'entrée  $c_a$ . Le  $MTT$  peut être déterminé par la relation « Hauteur / Aire » de Zierler (Weisskoff *et al.* 1993, Zierler 1965) en observant que  $\int_0^\infty \mathcal{R}(t) dt = \int_0^\infty t h(t) dt$  (intégration par partie avec  $dR/dt = -h(t)$ ) :

$$MTT = \frac{\int_0^\infty \mathcal{R}(t) dt}{\max\{\mathcal{R}(t)\}} \quad (2.45)$$

La normalisation par  $\max\{\mathcal{R}(t)\}$  provient de l'écart que l'on peut observer entre fonction résidue théorique et fonction résidue mesurée par IRM (*cf.* paragraphe suivant). Le principe du volume central s'appliquant, on peut alors calculer le volume sanguin dans le voxel (Eq. (2.41)). La seule connaissance de la fonction  $CBF \cdot \mathcal{R}(t)$  permet donc d'estimer les paramètres physiologiques :  $CBV$ ,  $CBF$  et  $MTT$ .

- *Application à l'IRM - Limitations*

Après des débuts en TDM (Axel 1980), la théorie a été portée pour la première fois en IRM par Villringer en 1988 (Villringer *et al.* 1988). Son adaptation à l'IRM s'est poursuivie (Østergaard, Weisskoff *et al.* 1996, Østergaard, Sorensen *et al.* 1996, Rosen *et al.* 1990) et l'examen de perfusion est maintenant appliqué quotidiennement en clinique, le plus souvent de manière qualitative. La technique d'imagerie employée doit per-

mettre un échantillonnage rapide du premier passage de l'AC dans le tissu. De ce fait, le contraste par susceptibilité magnétique dynamique s'est imposé et la technique dédiée se nomme imagerie DSC (*Dynamic Susceptibility Contrast*). L'AC classiquement utilisé est de type Gd-Chélate (principalement Gd-DOTA et Gd-DTPA). Dans le compartiment vasculaire, la concentration en Gd n'est pas homogène ; il reste extracellulaire sous sa forme chélatée. Etant donné que le modèle considère la concentration en indicateur homogène, les courbes de concentrations, AIF et tissu, doivent être corrigées. Classiquement, elles sont divisées par le facteur  $1 - Hct$ , où  $Hct$  est le taux d'hématocrite qui diffère entre les gros vaisseaux (AIF) et les capillaires (tissu). Une valeur de 0,45 pour les gros vaisseaux est souvent utilisée (Sourbron 2010).

Afin d'appliquer ce modèle à la vascularisation d'un voxel d'imagerie, il faut disposer :

- 1) d'une mesure de l'AIF venant directement nourrir ce voxel ;
- 2) d'une mesure de la concentration résiduelle d'indicateur dans ce voxel.

En pratique, il est impossible de mesurer l'AIF d'un voxel par IRM, et *a fortiori* de tous les voxels. En effet, les entrées de sang dans un voxel sont multiples et de types différents. Une artériole peut traverser le voxel sans nourrir aucun des capillaires du voxel ; un réseau de capillaire d'un voxel voisin peut nourrir les capillaires du voxel d'intérêt. Cette complexité impose de considérer une fonction d'entrée artérielle en amont d'un ensemble de voxels correspondant à un territoire vasculaire. La détermination de ces territoires a été proposée en IRM à partir de deux techniques. La première se base sur une sélection des composantes pertinentes extraites par ICA (Independent Component Analysis, (McKeown *et al.* 2003)) des différentes courbes de premier passage sur l'ensemble des voxels d'une coupe de cerveau (Calamante *et al.* 2004). La seconde repose sur la technique d'ASL avec marquage sélectif des artères (Wong *et al.* 2006). La durée d'une telle acquisition dépend du nombre d'artères que l'on souhaite observer. Pour 3 artères, elle est de l'ordre de 6-8 min. Ce type d'imagerie reste du domaine de la recherche et n'est pas répandu en clinique. Bien plus souvent, tous les voxels sont considérés équivalents et l'AIF, mesurée dans l'une des artères cérébrales moyennes (Bleeker *et al.* 2009) (MCA pour Mean Cerebral Artery), est considérée comme irriguant uniformément l'intégralité du cerveau. Le biais induit par une telle approximation sera d'autant plus faible que l'AIF sera mesurée près de la zone d'intérêt. Différentes techniques pour rendre cette mesure plus robuste ont été proposées (Bleeker *et al.* 2010, Osch *et al.* 2003, Osch *et al.* 2001) (correction dans le plan complexe, mesure en phase, mesure à distance de l'artère) et ce do-

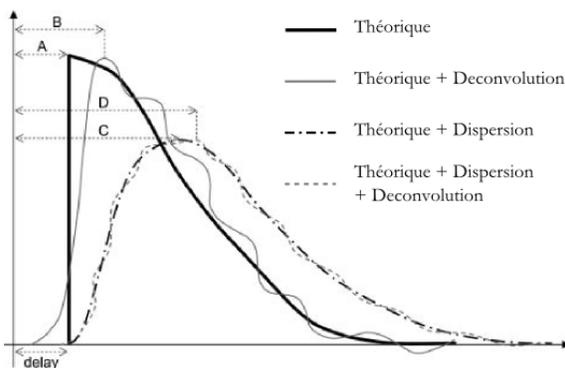


FIGURE 2.6 – Exemple schématique de fonctions résiduelles. En trait fort, la fonction résiduelle théorique en présence d'un délai. Les autres courbes représentent l'impact de la dispersion et/ou de la déconvolution sur la fonction résiduelle théorique. Pour chacune des courbes le temps  $t_{max}$  est indiqué par les flèches A, B, C et D. (Adapté de Calamante 2010)

maine reste un champ de recherche actif en IRM.

Le fait que l'AIF soit mesurée bien en amont du voxel d'intérêt change sensiblement la forme de la fonction résidue (FIG. 2.6). En effet, la fonction résidue reflète non pas seulement la physiologie du voxel mais aussi la physiologie pour arriver jusqu'à ce voxel. Elle est donc retardée d'un délai que l'on note  $t_{max}$  qui apporte une information complémentaire sur les macro-vaisseaux reliant l'artère de l'AIF au voxel de tissu (Calamante *et al.* 2010, Kudo *et al.* 2010). La mesure de l'AIF chez le rat fait l'objet du Chapitre 3 de cette thèse.

### 2.3.5.2. Contraste par Susceptibilité magnétique Dynamique (DSC)

- *Du signal RMN à la concentration en AC*

La théorie de la dilution de l'indicateur implique que l'on puisse mesurer la concentration de l'AC dans le tissu et dans l'artère nourrissant ce tissu. Le contraste de susceptibilité magnétique n'est pas directement proportionnel à la concentration en AC contrairement au contraste produit par d'autres techniques comme le CT, ou le PET. Il est sensible, entre autres, aux variations des vitesses de relaxation transversales qui, sous certaines conditions, s'expriment en fonction de la concentration en AC. À partir de l'équation (2.1), on peut exprimer cette variation de vitesses comme :

$$\Delta R_2^i(t) = -\frac{1}{T_E^i} \ln \left( \frac{S^i(t)}{S^i(0)} \right) \quad \text{avec} \quad \Delta R_2^i(t) = r_2^{GE^T} c^T(t) = r_2^{GE^T} \zeta_0 c^p(t) \quad (2.46)$$

où l'exposant  $i$  définit soit l'écho de gradient ( $\Delta R_2^{GE}$ ) soit l'écho de spin ( $\Delta R_2^{SE}$ ), l'exposant  $T$  le tissu, l'exposant  $p$  le plasma. On note  $r_2^{GE^T}$  la relaxivité du tissu. La technique de DSC suppose alors une relation entre la variation de la vitesse de relaxation et la concentration en AC dans le tissu ou dans l'artère (Eq. (2.8)).

- *Non-linéarité entre signal RMN et concentration en AC*

Au regard des développements présentés au paragraphe 2.3.4, cette hypothèse de proportionnalité est incorrecte (Kiselev 2001, Kiselev *et al.* 2005, Calamante *et al.* 2009) car la variation des vitesses de relaxation dépend des

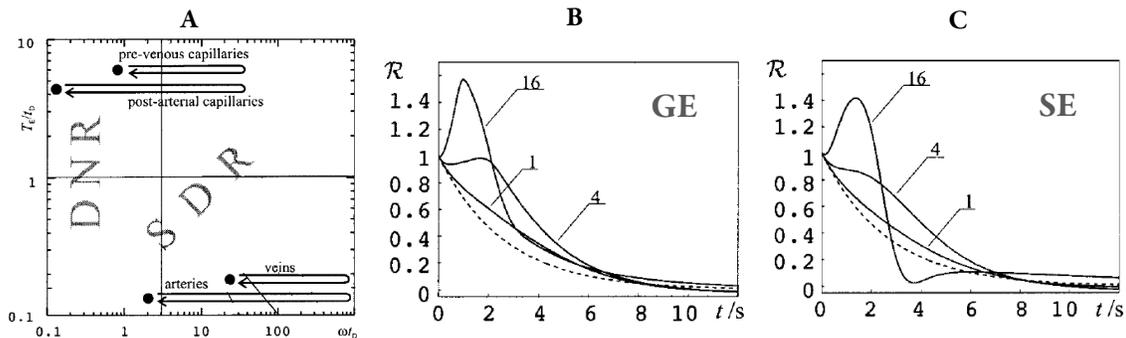


FIGURE 2.7 – (A) Représentation de l'évolution des régimes de déphasage pour 4 composantes vasculaires différentes lors du passage de l'AC. (B) et (C) Fonctions résidues  $\mathcal{R}(t)$  apparentes simulées pour des concentrations d'AC au pic différentes (exprimées en mM) pour une séquence d'écho de gradient (B) ou d'écho de spin (C). La courbe en pointillés correspond à la fonction résidue théorique introduite dans le modèle pour les simulations. (D'après Kiselev, 2001).

régimes de diffusion et de la composition vasculaire du voxel (*cf.* Eq. (2.25)-(2.28)).

Kiselev s'est intéressé à l'impact de cette non-linéarité dans l'estimation de la fonction résidue (Kiselev 2001) obtenue en GE ou en SE. Dans son modèle, le réseau vasculaire est composé de 0,5 % d'artères ( $\rho = 100 \mu\text{m}$ ), de 1 % de veines ( $\rho = 100 \mu\text{m}$ ) et de 2 % de capillaires ( $\rho = 3.5 \mu\text{m}$ ). Le produit de contraste nourrit le voxel avec un débit de  $80 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . Étant donné les différences de rayons et de susceptibilités magnétiques initiales des composantes vasculaires, la variation de  $\delta\omega$  n'est pas homogène et les régimes de diffusion sont mélangés (FIG. 2.7A). Le signal RMN est calculé de manière analytique à partir des formes asymptotiques des vitesses de relaxation (Eq. (2.25)-(2.28)) et une forme interpolée est obtenue pour le régime de déphasage intermédiaire. La fonction résidue introduite dans ce modèle est de forme exponentielle décroissante. Cette simulation permet d'estimer la forme des fonctions résidues apparentes que l'on obtiendrait à partir du signal RMN. Kiselev montre que ces fonctions résidues estimées en GE ou en SE sont d'autant plus biaisées que la concentration en AC au pic est grande (*cf.* FIG. 2.7B et 2.7C). Les débits et volumes sanguins sont grandement surestimés en GE. Il obtient un rapport des débits (SE/GE) de 0,37, en accord avec une précédente mesure déterminée *in vivo* de  $0,40 \pm 0.07$  (Simonsen *et al.* 2000). Une bonne corrélation entre les valeurs de débits obtenues par PET et par IRM en SE a pu être démontrée (Østergaard *et al.* 1998). En GE, une surestimation ( $\times \sim 3$ ) a été observée (Simonsen *et al.* 2000). Ces résultats suggèreraient que l'expérience de DSC doit être pratiquée en SE. Les séquences en SE ne fournissent pas cependant un *RSB* suffisant aux champs magnétiques et à la dose d'AC usuels. L'expérience de DSC est donc généralement pratiquée en GE et bien souvent de manière qualitative sur la base de ratios entre les mesures effectuées sur le tissu sain et le tissu pathologique.

Afin de corriger en partie ces phénomènes de non-linéarité, Calamante *et al.* et Van Osch *et al.* proposent que la variation de  $\Delta R_2^{GE}$  mesurée pour l'AIF soit une forme quadratique de la concentration en AC (Calamante *et al.* 2009, Osch *et al.* 2003). Cela paraît cohérent avec les formes asymptotiques obtenues par Yablonskiy *et al.* dans le cas des sphéroïdes (Yablonskiy & Haacke 1994). En utilisant une telle forme pour l'AIF, Calamante montre à partir de simulations que les erreurs sur l'estimation de CBF sont minimisées.

Étant donné la complexité du signal RMN, l'accès à la concentration absolue en AC est donc une tâche ardue. Il est intéressant de noter cependant que les variations en  $R_2^{SE}$  et  $R_2^{GE}$  durant le passage de l'AC dépendent des mêmes paramètres physiologiques et anatomiques. En combinant ces deux contrastes, il est alors possible de mesurer certains de ces paramètres comme le VSI (*cf.* paragraphe 2.3.5.4).

### 2.3.5.3. Approche par la fonction gamma dérivée

Afin de palier le faible *RSB* des expériences de DSC et d'éviter les problèmes de déconvolution que cela peut engendrer (Østergaard, Weisskoff *et al.* 1996, Østergaard, Sorensen *et al.* 1996), il peut être utile d'ajuster une fonction modèle afin de lisser les données. Les fonctions utilisées dans ce cas sont la fonction log-normale (Linton *et al.* 1995) et plus souvent la fonction gamma dérivée introduite par Evans (Evans 1959) et reprise par Thompson *et al.* (Thompson *et al.* 1964). Cette dernière prend l'une des formes suivantes :

$$c(t) = K(t - T_0)^\alpha \exp\left(-\frac{t - T_0}{\beta}\right) \quad (2.47)$$

$$= c_{pic} \left(\frac{1}{\tau}\right)^\alpha (t - T_0)^\alpha \exp\left(-\alpha \frac{t - T_0}{\tau} + \alpha\right) \quad (2.48)$$

où  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\tau$ ,  $T_0$  (le temps d'arrivée du bolus),  $c_{pic}$  et  $K$  sont des paramètres d'ajustement. La première expression correspond à l'expression la plus souvent citée dans les publications. La seconde permet, on le verra au Chapitre 3, de restreindre le nombre de paramètres d'ajustement à trois si le paramètre  $c_{pic}$  est directement mesuré. Cette fonction a été choisie de manière empirique pour sa ressemblance avec les courbes de dilution d'indicateur (IDC, Indicator Dilution Curve) mesurées (Thompson *et al.* 1964). Une base physique a récemment été proposée pour expliquer l'accord entre la fonction gamma dérivée et les IDC (Mischi *et al.* 2008). Afin de minimiser le nombre d'étapes entre l'acquisition du signal et l'ajustement, Bahn propose un ajustement directement sur les données brutes (Bahn 1995). Cette piste n'a toutefois pas fait école.

Cette fonction gamma dérivée modélise uniquement le premier passage de l'AC et permet donc de l'extraire des données. Il est cependant nécessaire, afin d'améliorer l'ajustement, de tronquer les composantes de la recirculation pour ajuster la fonction gamma dérivée aux données (*cf.* FIG. 2.8). Cette troncature est effectuée de manière arbitraire et peut influencer les paramètres de l'ajustement. D'autres techniques ont été proposées pour minimiser l'impact de la recirculation. Elles sont basées sur une décomposition en composantes indépendantes (Wu *et al.* 2007) ou sur une méthode qui, à partir de la connaissance a priori de la fonction d'injection, permet de diminuer le chevauchement de la recirculation (Gall *et al.* 2009).

La fonction gamma dérivée présente l'avantage que ses variables d'ajustement s'expriment directement en fonction des paramètres du modèle de la dilution de l'indicateur (Thompson *et al.* 1964) :

$$MTT = \beta(\alpha + 1) \quad (2.49)$$

$$BV = K \cdot \beta^{(\alpha+1)} \cdot \Gamma(\alpha + 1) \quad (2.50)$$

$$TTP \text{ (Time To Pic)} = \alpha\beta \quad (2.51)$$

Dans une approche qualitative, il est souvent suffisant d'ajuster la fonction gamma dérivée aux IDC. En cli-

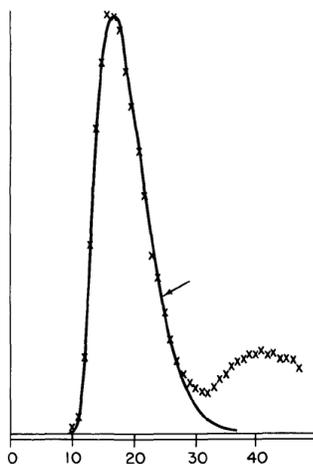


FIGURE 2.8 – Ajustement de la fonction gamma dérivée sur une courbe d'IDC. La flèche représente l'endroit où la troncature s'opère. Le second passage est bien visible. (*D'après Thompson 1964*)

nique, on s'intéresse alors au ratio entre les valeurs issues des tissus sains et pathologiques. Une manière simple de quantifier consiste alors à normaliser par rapport au tissu controlatéral l'ensemble des valeurs du tissu.

#### 2.3.5.4. Estimation du VSI en dynamique

- *En DSC*

Fort de ses travaux de simulations sur la relaxation mésoscopique (Kiselev & Posse 1998, Kiselev & Posse 1999) et du modèle théorique pour la mesure de la perfusion à partir des expériences de DSC décrit au paragraphe 2.3.5.2 (Kiselev 2001), Kiselev *et al.* proposent une mesure quantitative du VSI chez l'homme en 2005 (Kiselev *et al.* 2005). La méthode repose sur le traitement classique des expériences de DSC avec écho de gradient et écho de spin. L'équation du VSI utilisée est l'équation (2.37). Cette équation nécessite de connaître une valeur absolue du volume sanguin qui peut être obtenue en normalisant l'ensemble du volume sanguin cérébral par une valeur de référence.

Un exemple d'évolution dans le tissu sain de  $\Delta R_2^{GE}$  en fonction de  $(\Delta R_2^{SE})^{3/2}$  est présenté sur la Figure 2.9A (acquisition extraite de l'étude du Chapitre 4). Il apparaît clairement que la relation liant  $\Delta R_2^{GE}$  et  $(\Delta R_2^{SE})^{3/2}$  n'est pas linéaire et un « cycle d'hystérésis » est observé. L'explication avancée par Kiselev se base sur l'implication différente qu'ont artères et veines dans l'atténuation du signal. Lors de son passage dans le voxel l'AC remplit d'abord les compartiments artères + capillaires puis capillaires + veines et les variations des vitesses transversales sont différentes (les veines occupent un volume plus important que les artères pour un rayon sensiblement identique). Les simulations de la Figure 2.9B, basées sur le modèle vasculaire exposé au paragraphe 2.3.5.2, viennent appuyer cet argument.

La formule du VSI n'est valable que dans les conditions du SDR et pour  $\partial\omega T_E \gg 1$ . Cette condition est d'autant plus vérifiée que  $\Delta\chi$  est grand. Dans une procédure d'ajustement linéaire les valeurs basses de  $\Delta R_2^{SE}$  et  $\Delta R_2^{GE}$  (obtenues dans le DNR pour de faibles  $\Delta\chi$ ) biaisent l'estimation du VSI. Les simulations de la Figure 2.9C permettent d'estimer le  $\Delta\chi$  nécessaire pour atteindre une mesure du VSI à partir des vitesses de relaxation ( $\mathcal{R}_{app}$ ) en

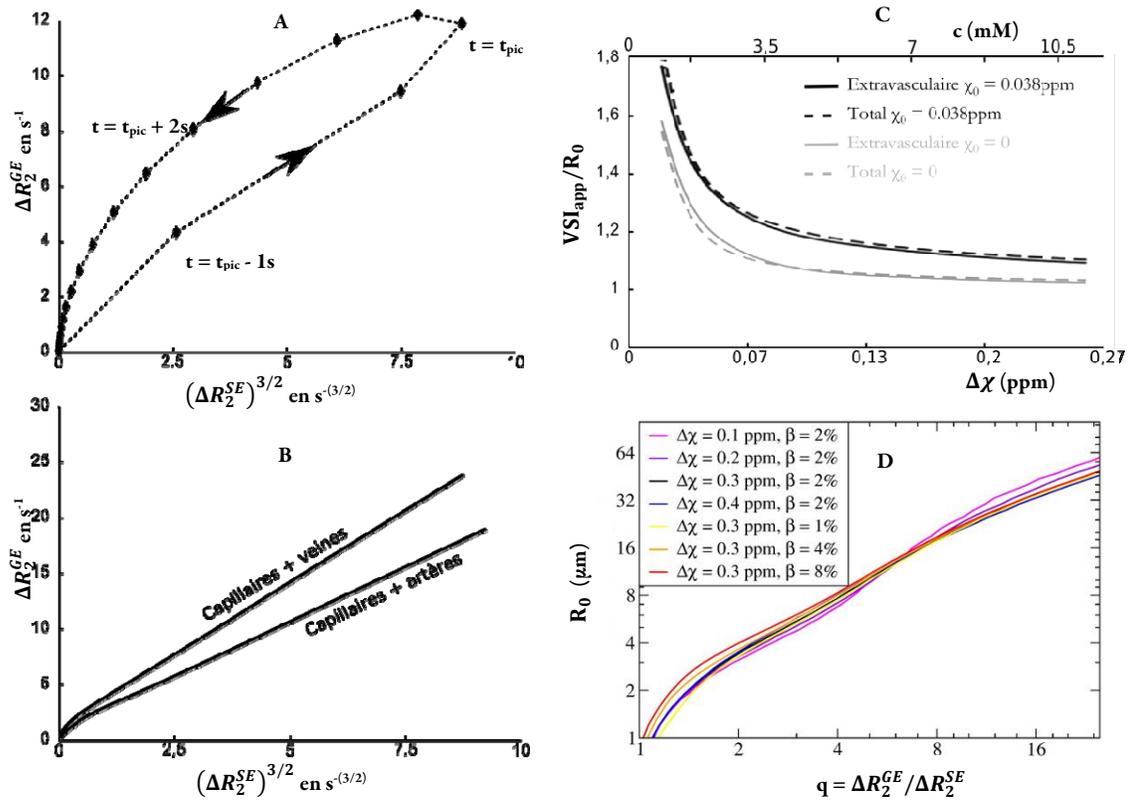


FIGURE 2.9 – (A) Evolution des variations de  $\Delta R_2^{SE}$  et  $\Delta R_2^{GE}$  lors du premier passage de l'AC. ROI dans le tissu sain d'une acquisition réalisée sur cerveau de rat à 4,7 T pour un bolus de Dotarem injecté en environ 2s. (B) Résultats de simulation sur les variations de  $\Delta R_2^{SE}$  et  $\Delta R_2^{GE}$  lorsque l'AC remplit entièrement les veines et les capillaires (courbe haute) ou les artères et les capillaires (courbe basse). (Adapté de Kiselev 2005) (C) Différentes évolutions du rapport  $VSI_{app}/R_0$  en fonction de  $\Delta\chi$  pour différents compartiments vasculaires et en tenant compte de la susceptibilité magnétique du sang désoxygéné des veines (Adapté de Kiselev 2005, simulations extrapolées à 4,7 T). (D) Evolution du rapport  $\Delta R_2^{GE}/\Delta R_2^{SE}$  en fonction du rayon des vaisseaux pour différentes fractions de volumes sanguins ( $\beta$ ) et  $\Delta\chi$  (unités SI) à 7 T. Echelles logarithmiques sur les deux axes. (D'après Jochimsen 2010).

accord avec le VSI théorique du modèle vasculaire ( $\mathcal{R}$ ). Cette valeur à 4,7 T se situe autour de 0,13 ppm (correspondant à une concentration d'environ 5 mM). Cette concentration est de l'ordre de celle que l'on peut obtenir au pic de concentration de l'AC (*cf.* Chapitre 4 et (Larsson *et al.* 1994)). Il semble donc plus recommandable d'estimer le VSI au pic de concentration plutôt que sur l'ensemble du passage de l'AC. Par ailleurs, la prise en compte dans les simulations de la susceptibilité magnétique induite par la désoxyhémoglobine tend à augmenter l'écart entre VSI mesuré et VSI théorique.

- *En hypercapnie*

Récemment Jochimsen s'est intéressé à la mesure de la taille des vaisseaux des veines chez l'homme (Jochimsen *et al.* 2010) à 7 T. Dans cette étude, la différence de susceptibilité magnétique n'est plus induite par un agent de contraste mais par un challenge hypercapnique sous carbogène (5 % O<sub>2</sub>, 95 % CO<sub>2</sub>). L'effet est double. Le CO<sub>2</sub> contribue à la dilatation des artérioles pénétrantes (Robinson *et al.* 1995) et entraîne une augmentation du débit sanguin cérébral. Le métabolisme oxydatif n'étant pas affecté par le challenge gazeux, la saturation en oxygène de l'hémoglobine augmente globalement dans le tissu (Schwarzbauer & Heinke 1999). Ensuite, la concentration importante d'oxygène dans le carbogène augmente la saturation en oxygène dans les artères et dans l'ensemble du réseau vasculaire. Au final, ces deux effets contribuent à la diminution de la concentration en désoxyhémoglobine qui est, dans l'état basal, plus importante dans le compartiment veineux. Le  $\Delta\chi$  entre compartiments intra- et extravasculaire est donc principalement réduit dans les veines et l'évaluation du VSI par cette méthode est plus sensible au compartiment veineux. La Figure 2.9D propose un ensemble de simulations Monte Carlo sur la base de celles réalisées par Boxerman (Boxerman *et al.* 1995). Elle présente, pour un ensemble de valeurs de  $\Delta\chi$  (en unités SI sur la figure) et de fractions de volume sanguin ( $\beta$  de la figure), l'évolution du rayon des vaisseaux en fonction du rapport  $\Delta R_2^{GE}/\Delta R_2^{SE}$ . Comme montré précédemment par Dennie (Dennie *et al.* 1998) à 1,5 T pour un  $\Delta\chi$  de 1 ppm (cgs), cette relation est quasi linéaire pour des rayons supérieurs à 3  $\mu\text{m}$  et ce quelques soient les valeurs de fractions de volume sanguin ou de  $\Delta\chi$  étudiés à 7 T.

### 2.3.6. Mesure du VSI : bilan et limitations

Le VSI peut être estimé par deux approches. Leur comparaison est l'objet du Chapitre 4 de cette thèse. L'approche à l'équilibre semble la plus robuste. Elle permet une estimation de la concentration de l'AC et le super paramagnétisme des agents utilisés assure que le SDR est atteint avec la plupart des vaisseaux. Avec l'augmentation des champs statiques disponibles en clinique, l'utilisation d'AC de type Gd-Chélate devient envisageable. Cependant, de par sa courte demi-vie et sa moindre susceptibilité magnétique, le SDR n'est atteint que pour des concentrations en AC suffisamment élevées. Le VSI doit alors être estimé quand cette concentration est maximum, *i.e.* lors du premier passage de l'AC. Cette approche présente l'avantage de pouvoir se greffer sur les protocoles de perfusion basés sur la technique de DSC et déjà existants en clinique. La difficulté réside dans la quantification de la concentration de l'AC lors du premier passage nécessaire pour évaluer  $\Delta\chi$  (Eq. (2.36)) ou la fraction de volume sanguin  $\zeta$  (Eq. (2.37)). Cette quantification peut être réalisée à partir de la théorie de la dilution de l'indicateur avec toutes les difficultés que cela présente (linéarité, mesure de l'AIF, stabilité de la déconvolution). Une autre solution est d'utiliser une normalisation sur un tissu dont on connaît *a priori* les paramètres physiologiques. Dans tous les cas, ces deux paramètres ne semblent pas modifier fortement

la relation liant le rayon des vaisseaux au rapport des vitesses de relaxation  $\Delta R_2^{GE}/\Delta R_2^{SE}$ . Ces observations font du VSI un paramètre physiologique robuste.

Dans toute cette partie, on s'est intéressé à la manière dont l'AC, par l'intermédiaire de sa susceptibilité magnétique, affecte les vitesses de relaxation transversales des protons des molécules d'eau. Ces modifications sont riches de sens puisqu'elles permettent, à travers les modèles exposés, d'estimer certaines caractéristiques du réseau vasculaire dans lequel est confiné l'AC. L'AC affecte aussi directement les vitesses de relaxation des protons de l'eau par l'intermédiaire de l'interaction dipolaire (paragraphe 2.2.2.1). Dans la mesure où l'AC reste intravasculaire, que la fraction volumique de ce compartiment est faible et que les protons de l'eau restent compartimentés, l'effet de cette interaction est minime. Comme on va le voir, si au contraire les molécules d'eau passent d'un compartiment à l'autre ou qu'*a fortiori* l'AC s'extravase dans l'espace extravasculaire, l'effet de la relaxation dipolaire induite par l'AC n'est plus négligeable.

### 2.3.7. Effet de la perméabilité de la Barrière Hémato-Encéphalique

#### 2.3.7.1. Perméabilité à l'eau et régimes d'échange

On considère dans ce paragraphe que l'AC est uniformément distribué dans le compartiment vasculaire et qu'il ne diffuse pas dans le tissu. On examine l'effet catalytique de cet AC sur la relaxation des protons par l'intermédiaire de leur diffusion et de la perméabilité de la BHE à l'eau. Pour une concentration en Gd-DOTA de 1 mM, une molécule d'eau entre dans la sphère d'hydratation d'un complexe de Gd-DOTA toute les 3  $\mu$ s. Entre deux excitations d'une expérience de DSC, une molécule d'eau interagit donc plusieurs centaines de milliers de fois avec un atome de Gd. Quand la molécule peut diffuser librement, ce processus se traduit en terme de vitesse de relaxation par l'équation (2.8). Pour le Gd-DOTA, les relaxivités  $r_1$  et  $r_2$  sont comparables (dans du sérum d'albumine à 37°C et à 4,7 T :  $r_1 = 3,3 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  et  $r_2 = 4,1 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ , *données Guerbet*). Dans la plupart des tissus biologiques la vitesse de relaxation  $R_{2micro}$  est plus rapide que la vitesse  $R_1$ . De ce fait pour une concentration de 1 mM en Gd-DOTA, les variations de vitesses de relaxation induites par l'AC sont d'environ +300 % en  $R_1$  et + 20 % en  $R_{2micro}$  (avec  $1/R_{10} = 1,3 \text{ s}$  et  $1/R_{20} = 60 \text{ ms}$ ). Pour des  $T_R$  de l'ordre de la seconde et des  $T_E$  de l'ordre de la dizaine de millisecondes, les variations de signal liées aux effets de relaxation dipolaire vont principalement être dictées par la variation de  $R_1$ .

En 3D, la distance sur laquelle diffusent les molécules d'eau entre deux excitations est donnée par :

$$L_D = \sqrt{6DT_R} \quad (2.52)$$

où  $D$  est le coefficient de diffusion apparent de l'eau et  $T_R$  le temps de diffusion, ici considéré comme égale au temps de répétition. Pour un coefficient de diffusion de  $760 \mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  (Le Bihan 1995) et un  $T_R$  de l'ordre de la seconde,  $L_D \approx 70 \mu\text{m}$ . Cette longueur est bien plus grande que le diamètre d'un capillaire ( $\approx 7 \mu\text{m}$ ) ou que la distance inter-capillaire moyenne dans le cerveau ( $\approx 24 \mu\text{m}$ , (Pawlik *et al.* 1981)).

Les molécules d'eau peuvent passer d'un compartiment à l'autre et expérimenter des relaxations différentes. La perméabilité des membranes joue alors un rôle déterminant dans la relaxation globale du voxel. Cette perméabilité peut être caractérisée par le temps moyen de résidence,  $\tau$ , d'une molécule d'eau dans un compartiment (ou

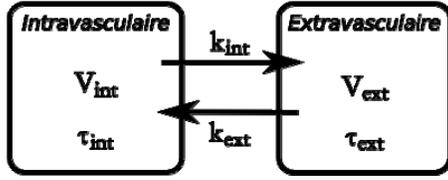


FIGURE 2.10 – Schématisation du modèle à deux compartiments (intravasculaire et extravasculaire).

son inverse, la vitesse d'échange,  $k = 1/\tau$ ). Dans ce modèle simple,  $\tau$  dépend de la perméabilité de la membrane,  $P$ , de sa surface,  $S$ , et du volume,  $V$ , du compartiment :

$$k_i = \frac{1}{\tau_i} = \frac{PS}{V_i} \quad (2.53)$$

Par exemple, les valeurs de  $PS$  pour l'eau à travers la BHE varient de 1,7 à 3,3 ml/min/mg de tissu (Reid *et al.* 1983, Schwarzbauer *et al.* 1997) fonction des régions du cerveau. En prenant une fraction volumique de sang de 3 %, la vitesse d'échange d'eau du compartiment vasculaire vers le compartiment extravasculaire varie de 0,95 à  $1,4 \text{ s}^{-1}$ . Ces valeurs sont comparables à celle de  $1 \text{ s}^{-1}$  rapportées par Donahue *et al.* pour l'ensemble du cerveau (Donahue *et al.* 1997).

En comparant cette vitesse d'échange à l'écart entre les vitesses de relaxation longitudinale intravasculaire,  $R_{1int}$ , et extravasculaire,  $R_{1ext}$ , il est possible de dégager différents types de régime d'échange (Donahue *et al.* 1997, McLaughlin & Leigh 1973, Hazlewood *et al.* 1974).

- Dans le cas du régime rapide ( $k_{int} + k_{ext} \gg |R_{1int} - R_{1ext}|$ ), tous les protons sont affectés identiquement par l'AC et le signal résultant est de la forme :

$$s(t) = e^{-t(\zeta_0 R_{1int} + (1-\zeta_0) R_{1ext})} \quad (2.54)$$

où  $\zeta_0$  représente la fraction de volume intravasculaire dans le voxel. La vitesse de relaxation globale est la moyenne des vitesses de relaxation de chaque compartiment pondérée par le volume qu'ils occupent. Tout se passe donc comme si l'agent de contraste avait été distribué dans l'ensemble du volume uniformément.

- Dans le cas du régime lent ( $k_{int} + k_{ext} \ll |R_{1int} - R_{1ext}|$ ), tout se passe comme si les compartiments étaient indépendants. La vitesse de relaxation résultante possède deux composantes et le signal prend la forme :

$$s(t) = \zeta_0 e^{-tR'_{1int}} + (1 - \zeta_0) e^{-tR'_{1ext}} \quad (2.55)$$

avec  $R'_{1int} = R_{1int} + 1/\tau_{int}$  et  $R'_{1ext} = R_{1ext} + 1/\tau_{ext}$ . Les vitesses de relaxation de cette fonction bi-exponentielle dépendent des vitesses d'échange entre les compartiments. Si les vitesses d'échange  $k_{int}$  et  $k_{ext}$  sont très inférieures aux vitesses de relaxation  $R_{1int}$  et  $R_{1ext}$  respectivement, alors l'échange peut être décrit comme très lent et le signal se comporte comme si les deux compartiments étaient indépendants.

- Dans le régime intermédiaire, le signal s'exprime de manière plus complexe. Les premières études par RMN des systèmes biologiques (Leigh 1971, McLaughlin & Leigh 1973, Hazlewood *et al.* 1974) ont

permis de développer des solutions analytiques pour le cas où les échanges d'eau peuvent être modélisés par une simple constante d'échange (Eq. (2.53)).

Sans produit de contraste, les vitesses de relaxation longitudinale du sang (Dobre *et al.* 2007) et du tissu sont respectivement de 0,57 s<sup>-1</sup> et 0,77 s<sup>-1</sup> à 4,7 T (Kettunen *et al.* 2007). Le régime d'échange est donc rapide. Lors d'une injection d'AC, la vitesse de relaxation intravasculaire  $R_l$  chute et le régime passe du régime rapide vers le régime intermédiaire puis lent à mesure que la concentration en AC augmente. De tels changements de régimes ont été observés en faisant varier la concentration de Gd injectée (Wendland *et al.* 1994). L'échange entre compartiments vasculaire et extravasculaire n'est donc pas rapide et la vitesse de relaxation  $R_l$  présente plusieurs composantes qui biaisent l'estimation de la concentration vasculaire en AC. Par exemple, les erreurs sur l'estimation du volume sanguin peuvent être d'environ 5 % pour une fraction de volume sanguin de 3 % et monter jusqu'à 20 % pour des fractions de 12,5 % (Donahue *et al.* 1994, Donahue *et al.* 1997).

### 2.3.7.2. Extravasation de l'AC

Dans des cas pathologiques, comme les tumeurs cérébrales, la BHE peut être lésée, devenir perméable à l'AC et la perméabilité à l'eau être modifiée. L'AC s'extravase dans l'espace interstitiel et l'effet catalytique de la relaxation  $R_l$  devient très important. De plus en s'extravasant, la susceptibilité magnétique du tissu augmente et tend à s'équilibrer avec celle du compartiment vasculaire. Ce rééquilibrage, dicté par la perméabilité de la BHE à l'AC et la diffusion de l'AC dans l'espace interstitiel, diminue l'effet  $R_{2meso}$  induit par les vaisseaux mais augmente le  $R_{2meso}$  induit par l'interface cellule/espace interstitiel. Cette extravasation biaise les modèles sur lesquels repose l'estimation des paramètres de perfusion présentés jusqu'à maintenant. Deux approches ont été envisagées : 1) Corriger le signal obtenu de l'extravasation de l'AC en post traitement, 2) Limiter la sensibilité du signal à l'extravasation de l'AC en prétraitement.

- *Post traitement*

La technique consiste à intégrer dans les fonctions d'ajustement un modèle de perméabilité de la BHE à l'AC. Ce type de modèle sera détaillé au paragraphe 2.4. Différents développements ont été envisagés dans les publications. Johnson *et al.* proposent de corriger le signal obtenu à partir de celui extrait de la matière blanche qui ne présente pas d'extravasation de l'AC (Johnson *et al.* 2004). Boxerman *et al.* proposent d'identifier l'ensemble des pixels ne présentant pas d'extravasation et de les moyenner pour en déduire un  $\overline{\Delta R_2^{GE}}$  moyen sans extravasation (Boxerman *et al.* 2006). Le  $\Delta R_2^{GE}$  de chaque pixel est alors considéré comme la somme de deux composantes : l'une correspondant au passage de l'AC, l'autre correspondant à l'extravasation. Il montre alors que l'estimation du  $BVf$  réalisée à partir des valeurs corrigées corrèle avec le grade des tumeurs alors que la corrélation avec le  $BVf$  sans correction n'est pas significative. Sourbron *et al.* proposent une approche sensiblement différente en considérant que les variations de  $\Delta R_2^{GE}$  sont fonction de la concentration du tissu (Eq. (2.46) terme de droite) et de la différence des concentrations plasmatique et interstitielle (Sourbron *et al.* 2009). Ce second terme représente l'effet de la variation de  $\Delta\chi$  à l'interface des compartiments.

- *Prétraitement*

Afin de limiter la sensibilité à l'effet  $R_1$ , l'utilisation de petits angles de bascule a été suggérée (Maeda *et al.* 1993). En effet, si on considère que sous l'effet de l'extravasation de l'AC le  $R_1$  du tissu passe de 1000 ms à 200 ms (environ 1 mM de Gd dans l'espace interstitiel), alors, pour un temps de répétition de 1 s, la variation du signal lié au  $R_1$  est de + 57 % si l'on utilise une impulsion à 90° et de seulement 1 % avec une impulsion à 10°. Cependant pour les  $T_R$  utilisés classiquement, l'impulsion à 10° n'est pas un bon optimum pour maximiser le RSB des expériences de DSC et *a fortiori* quand elles sont réalisées avec un écho de spin.

Une autre approche consiste alors à utiliser deux à plusieurs échos de gradients afin de remonter à des variations de vitesse de relaxation  $R_2^{GE}$  non biaisées par l'effet de l'extravasation (Barbier *et al.* 1999, Heiland *et al.* 1999). Quand la séquence IRM permet d'acquérir plus de 2 échos, et que la valeur de  $\delta\omega$  est suffisamment élevée, on peut extraire les variations de  $R_2^{GE}$ , ainsi que celle de  $R_1$ , à partir d'un ajustement mono-exponentiel sur le signal provenant des différents échos (Heilmann *et al.* 2007).

La dernière approche consiste à administrer une « dose de charge » en AC avant l'acquisition DSC afin de minimiser les effets  $R_1$  (Schmainda *et al.* 2004, Donahue *et al.* 2000, Paulson & Schmainda 2008). Cette pré-dose a pour effet d'initier le processus d'extravasation afin qu'il devienne minime lors de la seconde injection pendant laquelle se fera le suivi de premier passage. Afin de ne pas augmenter la dose reçue cette double injection d'AC peut se faire dans les proportions 1/3 (pré-dose) 2/3 (DSC) (Paulson & Schmainda 2008).

Paulson *et al.* présentent une analyse des différentes méthodes de post et de prétraitement (Paulson & Schmainda 2008). Ils en concluent que pour les tumeurs cérébrales de haut grade, la mesure du CBV est la plus précise avec l'approche double échos ou l'approche pré-dose associée à un algorithme de correction en post traitement.

## 2.4. Contraste par variation de relaxivité $R_1$ – Traceurs diffusibles

On entend par traceurs diffusibles les traceurs qui traversent la BHE. Le caractère diffusible dépend à la fois du traceur et de l'état de la BHE. On vient de le voir, un traceur *a priori* non diffusible peut devenir diffusible quand la BHE est altérée. Le traceur passe du compartiment plasmatique vers l'espace interstitiel et revient dans le compartiment vasculaire au bout d'un certain temps qui dépend de la clairance de l'AC dans le compartiment plasmatique. La théorie de la dilution de l'indicateur ne peut plus s'appliquer et doit être remplacée par un modèle prenant en compte ces échanges. Au milieu des années 1980, le Gd-DTPA commence à être utilisé pour repérer les lésions de la BHE dans des cas de sclérose en plaques ou de tumeur. En 1989, Yoshida *et al.* réalisent un suivi d'images pondérées  $R_1$  pour suivre l'extravasation du l'AC dans des tumeurs cérébrales, mais n'utilisent aucun modèle physiologique pour quantifier cette variation. Au début des années 1990 trois modèles physiologiques issus de trois groupes différents sont proposés : le modèle de Tofts et Kermode (Tofts & Kermode 1991), celui de Larsson *et al.* (Larsson *et al.* 1990) et celui de Brix *et al.* (Brix *et al.* 1991, Brix *et al.* 1999, Brix *et al.* 2010). On présente dans la suite le principe de ce type de modèles bi-compartimentaux qui permettent une analyse de l'extravasation de l'AC. Une revue de ces différents modèles a été présentée par Tofts (Tofts 1997).

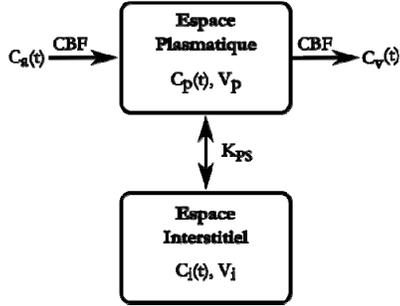


FIGURE 2.11 – Modèle bi-compartiments avec  $C_a$  la concentration artérielle du traceur,  $C_p$  la concentration plasmatique,  $V_p$  le volume plasmatique,  $C_i$  la concentration dans l'espace interstitiel,  $V_i$  le volume interstitiel,  $K_{ps}$  la constante d'échange et  $F$  le débit sanguin dans le capillaire.

### 2.4.1. Principe général

Ces modèles sont basés sur l'étude de la perméabilité d'un unique capillaire. Un schéma du modèle bi-compartiment est présenté sur la Figure 2.11. Le compartiment plasmatique, de volume  $V_p$  et de concentration  $c_p$ , est alimenté en traceur par les artères (concentration  $c_a$ ) avec un débit  $F$ . Ce compartiment est en échange avec le compartiment interstitiel de volume  $V_i$  où la concentration en traceur est  $c_i$ . Cet échange, que l'on considérera ici identiquement bidirectionnel, est dicté par le produit perméabilité  $\times$  surface défini au paragraphe 1.2.2.5. Le traceur sort du compartiment vasculaire à la concentration  $c_v$  avec le même débit  $F$ . A ce modèle s'ajoute les hypothèses suivantes :

- Les paramètres du compartiment (temps de résidence, diffusion, température, etc.) sont invariants durant le temps de l'expérience.
- Tous les capillaires du voxel sont identiques.
- Le flux de traceur d'un compartiment à l'autre est proportionnel au gradient de concentration en traceur entre ces compartiments.
- Les protons sont en échange rapide entre les deux compartiments.
- Dans chaque compartiment, la concentration en traceur est homogène.

La condition d) est vérifiée pour les échanges intra-/extracellulaire mais l'échange intra-/extravasculaire semble ne pas être rapide (Donahue *et al.* 1997). La condition e) quant à elle fait l'objet du Chapitre 6 de ce travail de thèse.

### 2.4.2. Mise en équation

Soit  $L$  la longueur du capillaire. On peut alors définir les concentrations moyennes interstitielle  $\bar{c}_i$  et plasmatique  $\bar{c}_p$  comme :

$$\int_0^L c_p(t, x) dx = L \cdot \overline{c_p(t)} \quad \text{et} \quad \int_0^L c_i(t, x) dx = L \cdot \overline{c_i(t)} \quad (2.56)$$

À partir de la loi de Fick et des hypothèses précédentes, les concentrations en traceur dans le plasma,  $c_p$ , et dans l'espace interstitiel,  $c_i$ , s'écrivent :

$$\begin{aligned} V_p \frac{d\bar{c}_p}{dt} &= CBF(c_a - c_v) - K_{PS}(\bar{c}_p - \bar{c}_i) \\ V_i \frac{d\bar{c}_i}{dt} &= K_{PS}(\bar{c}_p - \bar{c}_i) \end{aligned} \quad (2.57)$$

où  $c_a(t) = c_p(t, x = 0)$  et  $c_v(t) = c_p(t, x = L)$ .

Suivant les modèles, des hypothèses supplémentaires viennent simplifier ce système d'équations (prise en compte du volume vasculaire, mode d'injection de l'AC, échange uni ou bidirectionnel au niveau de la membrane vasculaire, prise en compte du débit sanguin). On présente ici l'approche développée par Tofts *et al.*

### 2.4.3. Exemple du modèle de Tofts

Dans ce modèle, proposé par Tofts *et al.* en 1991 (Tofts & Kermode 1991), la concentration plasmatique est supposée uniquement définie par la fonction d'entrée artérielle, *i.e.* le flux n'est pas limitant et le compartiment vasculaire est renouvelé rapidement de manière à maintenir la concentration en AC. On peut alors considérer que  $c_a(t) = c_v(t)$  dans le système d'équations (2.57). En définissant la constante d'échange  $k_{pe} = K_{PS}/V_i$ , la concentration interstitielle s'écrit alors :

$$c_i(t) = k_{pe} \int_0^t c_p(\tau) \exp(-k_{pe}(t - \tau)) d\tau \quad (2.58)$$

Et la concentration totale dans le tissu, définie comme la somme des concentrations dans les deux compartiments, prend alors la forme :

$$\begin{aligned} c(t) &= v_p c_p(t) + v_i c_i(t) \\ &= v_p c_p(t) + K^{trans} \int_0^t c_p(\tau) \exp(-k_{pe}(t - \tau)) d\tau \end{aligned} \quad (2.59)$$

où  $v_p$  et  $v_i$  correspondent aux fractions volumiques du compartiment plasmatique et du compartiment interstitiel respectivement.  $K^{trans} = k_{pe} v_i$  définit alors la constante de transfert. Cette constante est proportionnelle à la constante d'échange au niveau de la membrane vasculaire, *PS*. Cependant elle peut prendre différentes interprétations suivant l'état physiologique du système. Ainsi, lorsque le débit sanguin est faible, la perméabilité est limitée par ce dernier et la constante  $K^{trans}$  sera proportionnelle au flux dans le compartiment vasculaire. Lorsque le débit, au contraire, n'est pas limitant, la constante  $K^{trans}$  est bien le reflet de l'échange qui s'opère au niveau de la BHE. Dans la plupart des situations, les deux phénomènes sont mélangés. Cependant, dans le cas des tumeurs cérébrales, il semblerait que  $K^{trans}$  soit principalement lié à la constante d'échange à travers la BHE (Tofts *et al.* 1999). Pour s'en assurer, une mesure quantitative du débit sanguin apparaît nécessaire. Lorsque le flux devient limitant, une solution consiste alors à diminuer d'autant la perméabilité en augmentant, par exemple, la taille de l'AC utilisé (Preda *et al.* 2004).

### 2.4.4. Mesure des concentrations

En DCE, la mesure de la concentration tissulaire en AC s'effectue indirectement par la mesure des variations de la vitesse de relaxation longitudinale,  $\Delta R_1(t)$  à partir de la relation (2.8). Il faut, pour cela, disposer précisément d'une valeur de référence pour la vitesse de relaxation longitudinale avant injection,  $R_{10}$ , et de la valeur de la

relaxivité,  $r_1$ , qui dépend, comme nous l'avons décrit au paragraphe 2.2.2.1, de nombreux paramètres liés à l'environnement de l'AC. La concentration de l'AC prend alors la forme :

$$c(t) = \frac{1}{r_1} \cdot (R_1(t) - R_{10}(t)) \quad (2.60)$$

De nombreuses méthodes permettent de déterminer les vitesses de relaxation  $R_{10}$  de manière plus ou moins robuste et plus ou moins rapides. (Vold 1968, McDonald & Leigh 1973, Scheffler & Hennig 2001, Hsu & Lowe 2004, Venkatesan *et al.* 1998, Look 1970).

Il reste alors à estimer les variations de  $R_1(t)$  suite à l'injection de l'AC. Les techniques d'acquisition doivent être suffisamment rapides pour fournir une résolution temporelle qui permette l'ajustement des modèles physiologiques. Étant donné la cinétique plus lente des phénomènes de perméabilité, la fréquence d'échantillonnage est souvent inférieure à celle des approches DSC. Elle doit cependant permettre l'échantillonnage adéquat de la concentration de l'AIF,  $c_p(t)$ . Cette fréquence est typiquement d'une image toutes les 10 secondes. Le contraste fourni par ces séquences d'acquisition doit, de plus, être exclusivement pondéré par la relaxation longitudinale. Afin de minimiser les effets de la relaxation  $R_2^{GE}$ , le temps d'écho est classiquement choisi le plus court possible. Pour ces raisons, l'imagerie spirale, qui permet d'obtenir les temps d'écho les plus courts, constitue une technique avantageuse (Beaumont *et al.* 2009)). Une autre approche réside dans l'utilisation de séquences multi-échos qui permettent l'estimation de  $R_1(t)$  par l'ajustement d'une fonction monoexponentielle sur la décroissance  $R_2^{GE}$  du signal. Ces séquences multi-échos ont l'avantage de permettre une élimination quasi-totale des effets  $R_2^{GE}$  en fournissant de plus une mesure. Ce type d'approche permet d'envisager la combinaison des protocoles de DSC et de DCE (Barbier *et al.* 2002, Sourbron *et al.* 2009).

### 2.4.5. Conclusion

À l'heure actuelle, l'approche DSC reste la méthode de référence pour obtenir une mesure de la perfusion cérébrale. Depuis quelques années, cependant, l'approche DCE la concurrence (Larsson *et al.* 2008). Cette dernière s'est déjà imposée comme l'approche de référence pour estimer la perfusion dans les organes autres que le cerveau (Jackson *et al.* 2007). L'approche DCE reste, par ailleurs, l'approche standard pour évaluer la perméabilité de la BHE. De ce fait, elle constitue une approche intégrée qui permet d'estimer un plus grand nombre de paramètres de la perfusion.

Tout comme la méthode de DSC, la DCE permet difficilement de quantifier la concentration en AC. Les techniques standards qui permettent l'estimation de  $R_1$  sont sensibles aux variations des vitesses de relaxation transverses et aux inhomogénéités du champ d'excitation RF quand les techniques de mesure sont basées sur des séquences à petit angle de bascule avec des  $T_R$  courts (Beaumont *et al.* 2010, Larsson *et al.* 2008). Avec l'évolution des matériels, l'approche basée sur les acquisitions multi-échos qui permettent, outre de palier les effets  $R_2^{GE}$ , de fournir des informations sur la diffusion de l'AC dans le milieu interstitiel (Chapitre 6), semble prometteuse.

## 2.5. Positionnement des travaux réalisés

### 2.5.1. Deux injections

Certains groupes de recherche ont proposé de réaliser un examen à partir de deux injections consécutives afin de caractériser l'état de la microvascularisation. La première injection est suivie en contraste  $R_1$  (DCE) et les paramètres de perméabilité en sont dégagés. La seconde est suivie en DSC et les valeurs de  $BVf$ ,  $CBF$  et  $VSI$  en sont entre autres estimées. Ce protocole se rapproche de celui utilisé avec la pré-dose (*cf.* paragraphe 2.3.7.2) mais utilise la première injection pour estimer la perméabilité de la BHE. L'approche DSC est donc réalisée dans un second temps alors que le sang est préalablement chargé en Gd ce qui change ses vitesses de relaxation longitudinale et transversale et éventuellement le régime d'échange d'eau à travers de la BHE. Deux questions méthodologiques se posent alors :

- 1) D'un point de vue physiologique, ces deux injections sont-elles reproductibles ?
- 2) Lorsqu'ils sont estimés à partir de la seconde injection, les paramètres de la microvascularisation sont-ils biaisés ?

La première question est traitée chez l'animal dans l'étude présentée au *Chapitre 3*. La reproductibilité de trois injections consécutives y est détaillée et les modèles d'ajustement basés sur la fonction gamma dérivée critiqués. La seconde question est tout d'abord examinée dans le *Chapitre 4*. Dans cette partie, les variations des vitesses de relaxation transverses  $\Delta R_2^{SE}$  et  $\Delta R_2^{GE}$  sont mesurées lors de deux injections consécutives de Gd. Les valeurs du paramètre  $VSI$  sont estimées à partir de la variation des vitesses de relaxation au pic de concentration et sont comparées (approche généralement utilisée en clinique). Afin d'asseoir la significativité des valeurs de  $VSI$  obtenues, elles sont confrontées aux valeurs obtenues à partir de la méthode dite à l'équilibre (approche utilisée chez l'animal).

### 2.5.2. Spirale multi-échos : Deux contrastes, Une injection

Dans l'étude du *Chapitre 4*, le suivi du passage de l'AC est effectué à l'aide d'un bloc d'imagerie de type EPI (Echo Planar Imaging, (Mansfield 1977)) avec un écho de gradient et un écho de spin. Les estimations de  $\Delta R_2^{SE}$  et  $\Delta R_2^{GE}$  sont alors nécessairement biaisées par l'effet de la relaxivité  $R_1$  du Gd, *a fortiori* quand ce dernier s'extravase dans les tumeurs. Afin de palier la variation de  $R_1$  lors de l'injection, une approche peut consister à suivre l'évolution du signal en multi-échos de gradient à l'aide d'une séquence d'imagerie de type spirale (qui permet d'obtenir des temps d'écho très courts). Cette séquence a été développée lors de ce projet de thèse et fait l'objet du *Chapitre 5*. La refocalisation entre les échos de gradient de cette séquence a nécessité une attention particulière. Ce type d'imagerie nous a alors permis d'investiguer plus en détail l'impact de la relaxivité  $R_1$  dans l'approche DSC dans deux injections successives.

En outre, cette séquence a l'avantage d'allier des temps d'écho courts avec une bonne résolution temporelle. Elle permet donc, comme cela a été proposé par Paulson *et al.* en 2008 (Paulson *et al.* 2008), de combiner l'examen de DCE (en utilisant le temps d'écho court) avec celui de DSC (en utilisant le temps d'écho plus long) en une seule injection. Une telle approche n'a pu être directement abordée dans ce travail de thèse faute de temps.

### 2.5.3. Vers une meilleure compréhension

#### 2.5.3.1. Du rôle de la diffusion de l'AC

La perméabilité est un paramètre essentiel de la caractérisation de la microvascularisation. C'est un paramètre complexe qui peut varier en fonction de la taille de l'AC utilisé (Lemasson *et al.* 2010). Les modèles pharmacocinétiques utilisés pour caractériser la perméabilité par IRM considère que le compartiment interstitiel présente une concentration homogène en AC lorsque celui-ci s'y extravase. Or, sous l'action des gradients de pression osmotiques et hydrostatiques, il a pu être observé que, dans certaines pathologies tumorales, l'injection d'un AC en intracérébral conduit à une migration de cet AC en périphérie de la tumeur (Baxter & Jain 1989). Dans ce type de tissus, l'AC présente une diffusion hétérogène et n'est pas uniformément réparti dans le compartiment interstitiel. Accéder à une information sur cette diffusion permet de compléter la caractérisation du tissu et peut servir de paramètre d'entrée à certains modèles de CED (*Convection Enhanced Delivery*) visant à optimiser la distribution de médicaments (Bidros *et al.* 2010).

La première partie du *Chapitre 6* s'intéresse donc à l'impact, dans la mesure de la perméabilité, de la diffusion de l'AC dans l'espace extravasculaire. On envisage, par ailleurs, dans cette partie, de pouvoir caractériser cette diffusion à partir d'une approche en multi-échos de gradient spirale.

#### 2.5.3.2. De l'impact de l'extravasation sur les variations de susceptibilité magnétique

On l'a vu, l'expérience de DSC souffre de l'extravasation de l'AC. Les estimations de  $\Delta R_2^{GE}(t)$  ou de  $\Delta R_2^{SE}(t)$  sont alors biaisées par l'effet de la relaxation  $R_1$  induite par l'AC qui diffuse dans l'espace interstitiel. Cet effet, qui rehausse le signal, peut être minimisé par l'emploi de séquences multi-échos de gradient qui permettent de minimiser l'impact de la relaxivité  $R_1$ . À cela s'ajoute, l'effet de la baisse de la différence de susceptibilité à l'interface des compartiments intravasculaires et extravasculaires à mesure que l'AC s'extravase. Cela tend aussi à rehausser le signal. Ce phénomène est cependant contrebalancé par la création, à mesure que l'AC diffuse dans l'espace interstitiel, de nouvelles interfaces de susceptibilité magnétique entre le compartiment interstitiel et les différentes cellules. Cet effet n'a jamais, à notre connaissance, été caractérisé. Ces interfaces engendrent une dispersion des fréquences de précession qui conduit à la destruction du signal. Ce nombre d'interfaces est susceptible de varier en fonction de la porosité du milieu (présence d'œdèmes, de tissus nécrotiques, etc.) et de la taille des cellules. Les publications méthodologiques du domaine s'interrogent sur l'influence de ces effets d'extravasation complexes sur la mesure de la perfusion (Sourbron *et al.* 2009). À l'aide de simulations numériques, c'est une contribution à la compréhension de ces phénomènes qu'apporte la seconde partie du *Chapitre 6*.



# Chapitre 3.

## ÉTUDE DE LA FONCTION D'ENTREE ARTERIELLE CAROTIDIENNE

### Sommaire

---

<b>3.1. Matériels et méthodes</b> .....	<b>50</b>
3.1.1. Matériels .....	50
3.1.2. Traitement des données.....	51
<b>3.2. Étude des différents modèles d'ajustement</b> .....	<b>53</b>
3.2.1. Résultats.....	54
3.2.2. Choix d'un modèle .....	57
<b>3.3. Étude des paramètres estimés</b> .....	<b>58</b>
3.3.1. Résultats.....	58
3.3.2. Proposition d'une AIF de référence .....	61
<b>3.4. Discussion</b> .....	<b>61</b>

---

La fonction d'entrée artérielle (AIF) joue un rôle important dans la mesure de la perfusion. C'est un paramètre d'entrée de la plupart des modèles physiologiques présentés au chapitre précédent. Chez le rat, le diamètre des artères – < 200  $\mu\text{m}$  pour l'artère cérébrale moyenne – est inférieur à la résolution des images des protocoles de DSC. De forts effets de volume partiel, qu'il est compliqué de corriger (Osch *et al.* 2001), perturbent donc le signal du voxel contenant ces artères. La circulation du sang est par ailleurs plus rapide que chez l'homme. Cela implique d'échantillonner l'AIF à une haute cadence. En pratique, ce compromis entre résolution temporelle et spatiale ne permet pas, à l'heure actuelle, la mesure d'une AIF de qualité chez le rat par IRM. En faisant l'hypothèse que la variabilité de l'AIF d'un animal à l'autre reste faible, une autre approche peut consister à mesurer une AIF de référence à l'aide d'une autre technique et à l'utiliser sur des données IRM. En effet, comme il en sera discuté, la forme de l'AIF varie peu d'un animal à l'autre à la différence de son amplitude. Il est alors envisageable de redimensionner cette AIF de référence à partir de quelques points de mesures *in vivo*.

Par ailleurs, certains protocoles d'IRM de perfusion proposent de suivre deux injections d'AC pour extraire, de la première, les paramètres liés à la perméabilité de la BHE (approche DCE), et de la seconde, les paramètres de débit et de volume sanguins (approche DSC). Les vitesses d'injection peuvent différer entre ces deux approches. Cependant, si l'injection est identique et modélisée à partir d'une AIF de référence, il est important de pouvoir caractériser sa reproductibilité et sa répétabilité.

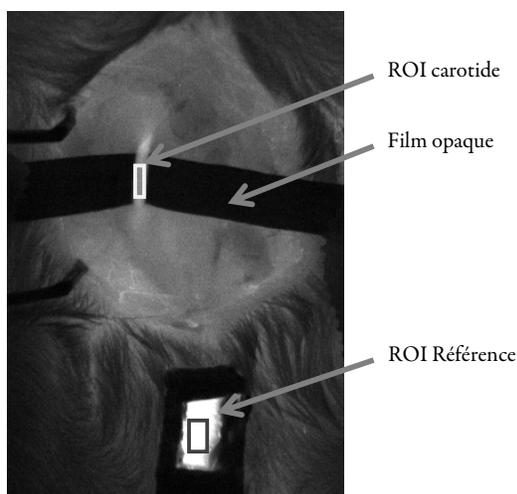


FIGURE 3.1 – Exemple du champ de vue de la caméra lors du passage du fluorophore. On distingue la carotide au-dessus du film opaque. La zone autour de la carotide s'éclaire quand le traceur s'extravase dans les tissus. La référence est placée en bas du champ de vue. Les deux rectangles représentent les deux régions d'intérêt (carotide et référence) utiles pour l'analyse.

Ainsi, dans cette étude réalisée en collaboration avec le CEA - LETI - DTBS, on se propose d'établir d'une part une AIF de référence chez le rat et d'autre part de caractériser sa répétabilité pour trois injections successives chez un même animal. L'AIF est échantillonnée au niveau de la carotide commune en suivant le passage d'un traceur fluorescent injecté au niveau de la veine fémorale. Le suivi est réalisé à haute cadence d'acquisition grâce à une caméra optique ( $50 \text{ images.s}^{-1}$ ). Afin d'analyser les courbes de premier passage, trois procédures basées sur la fonction gamma dérivée introduite au paragraphe 2.3.5.3 sont comparées.

## 3.1. Matériels et méthodes

### 3.1.1. Matériels

#### 3.1.1.1. Préparation des animaux

Les animaux ( $n = 12$ ) sont anesthésiés sous isoflurane ( $\sim 2\%$ ). Ils sont pesés et leurs fréquences cardiaque et respiratoire sont enregistrées tout au long de l'expérience. L'anesthésique est ajusté de manière à obtenir une gamme de fréquences la plus homogène possible (fréquence cardiaque comprise entre 260 et 380 battements par minutes (bpm), fréquence respiratoire comprise entre 40 et 72 respirations par minute). Un cathéter (tube de polyéthylène,  $\varnothing$  interne : 0,38 mm,  $\varnothing$  externe : 1,09 mm, PE20) est posé dans la veine fémorale de la patte droite pour l'injection du traceur. La carotide commune est dégagée et un film opaque est glissé sous la carotide afin de limiter les phénomènes de fluorescence parasites. L'animal est placé sur le dos sur une couverture chauffante et sa température est surveillée. Le positionnement de l'animal est ajusté dans le champ de vue de la caméra de manière à minimiser les mouvements de la carotide liés à la respiration (FIG. 3.1).

#### 3.1.1.2. Mode d'injection

Le traceur utilisé est l'ICG libre (IndoCyanine Green ou vert d'indocyanine formulé dans l'eau glucosée à 5%). Cet agent possède une grande absorption dans le proche infra rouge. Il a souvent été employé comme traceur dans des études pharmacocinétiques (Cuccia *et al.* 2003, Leung *et al.* 2007) et le contraste qu'il intro-

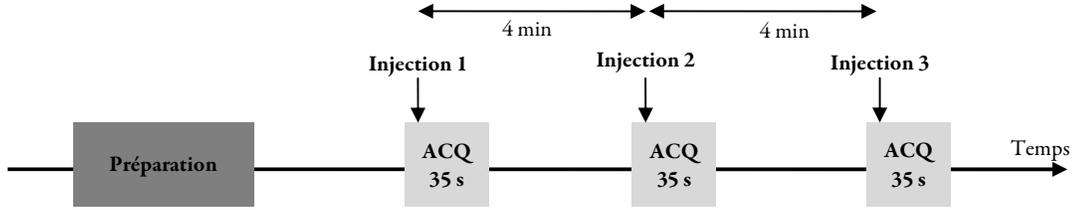


FIGURE 3.2 – Chronogramme de l'expérience réalisée sur un animal. Le bloc ACQ représente l'acquisition du passage du traceur.

duit a été comparé à celui du Gd dans certaines pathologies (Ntziachristos *et al.* 2000). Il est non toxique et est vendu en pharmacie.

Les trois injections sont réalisées suivant le même protocole. Un volume de 130  $\mu\text{L}$  (volume classiquement administré dans les protocoles DSC) est d'abord injecté dans le cathéter (volume du cathéter  $\sim 200 \mu\text{L}$ , seringue de 1 mL, aiguille 26GA). Le cathéter est raccordé à une seringue de 5 mL contenant du sérum physiologique montée sur un pousse-seringue (Harvard apparatus PHD 2000). Le flush du cathéter est assuré avec 350  $\mu\text{L}$  de sérum physiologique à un débit de 15  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$  (temps d'injection de 1,4 s). Un délai de 4 min est respecté entre chaque injection (*cf.* FIG.3.2) pendant lequel des images sont acquises à 20 secondes d'intervalle de manière à suivre la clairance du traceur (données non présentées).

### 3.1.1.3. Acquisition optique

La caméra (sonde optique de FLUOPTICS modèle FB800, laser 785 nm) est montée sur une potence ajustable en hauteur. La distance caméra/carotide est ajustée à 27 cm pour chacun des rats. Un échantillon de référence est placé dans le champ de vue (fragment de verre coloré SCHOTT RG780, *cf.* FIG 3.1). Le temps d'intégration est fixé à 20 ms et le suivi se fait sur 1786 images (environ 35 s). Le pas de quantification est de 6,5 électrons par niveau de gris.

## 3.1.2. Traitement des données

### 3.1.2.1. ROI et correction du signal

Deux régions d'intérêt (*ROI* pour *Region Of Interest*), identiquement placées pour chaque animal, sont disposées sur les images de suivi (*cf.* FIG. 3.1). Le signal moyenné sur ces deux régions est traité sous Matlab (v 7.6, The MathWorks Inc, Natick, NA, USA). Un exemple de données brutes est présenté sur la Figure 3.3A. Le bruit photonique est dans un premier temps soustrait des images. Le signal de l'échantillon de référence est moyenné par une fenêtre glissante sur 10 points. Le signal brut,  $S_{caro}$  est ensuite corrigé des fluctuations du laser à partir du signal de la référence,  $S_{ref}$ , et l'on tire  $S_{caro,corr}$  :

$$S_{caro,corr}(t) = \frac{S_{caro}(t) \cdot \overline{S_{ref}}}{\overline{S_{ref}}} \quad (3.1)$$

La fréquence cardiaque est alors extraite dans le domaine de Fourier. Un filtre coupe bande, basé sur un algorithme de transformée de Fourier acausal (pour éviter le décalage), centré sur cette fréquence et de largeur

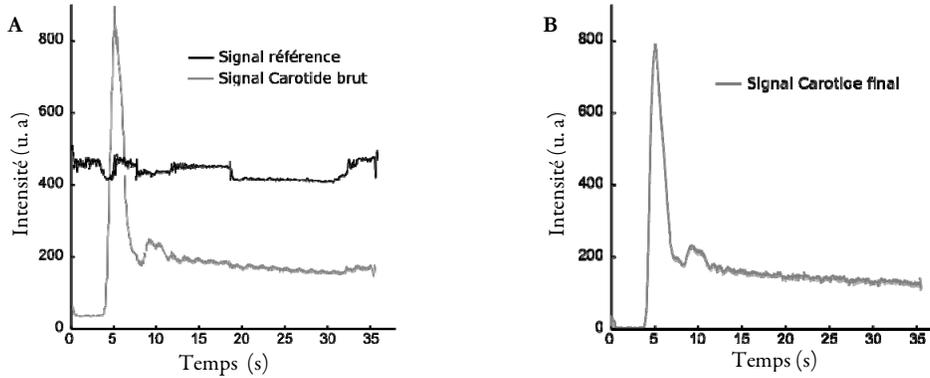


FIGURE 3.3 – Exemple de courbes de suivi du passage du traceur. (A) Données brutes. Les variations du signal de la référence sont clairement visibles. Le signal de la carotide est marqué par la pulsation cardiaque de l’animal. (B) Signal obtenu après correction des fluctuations de la référence et du bruit photonique et filtrage de la fréquence cardiaque.

$\pm 1$  Hz est appliqué pour supprimer l’effet de la pulsation cardiaque (cf. FIG. 3.3B). Les trois injections sont traitées identiquement.

### 3.1.2.2. Ajustement des données

Différentes fonctions d’ajustement ont été testées. Elles sont basées sur la fonction gamma dérivée dont on rappelle l’expression ici :

$$m(t) = S_{pic} \left(\frac{1}{\tau}\right)^\alpha (t - T_0)^\alpha \exp\left(-\alpha \frac{t - T_0}{\tau} + \alpha\right) \quad (3.2)$$

À la différence de l’expression (2.47), cette formulation de la fonction gamma dérivée introduit le paramètre  $S_{pic}$ . Étant donné le bon RSB et la haute fréquence d’acquisition,  $S_{pic}$  peut être mesuré directement. L’ajustement se limite alors aux paramètres  $\alpha$ ,  $\tau$  et  $T_0$ . Le paramètre  $\alpha$  influence plutôt la partie ascendante de la courbe alors que le paramètre  $\tau$  modélise, à travers l’exponentielle décroissante, la sortie du traceur de la ROI.  $T_0$  définit le temps d’arrivée du traceur. Les paramètres physiologiques ( $MTT$ ,  $TTP = \tau$ ,  $BV$  (qui correspond à l’aire sous la courbe),  $CBF = BV / \tau$ , cf. paragraphe 2.3.5.3) sont estimés à partir des paramètres d’ajustement. Trois procédures d’ajustement ont été implémentées :

- *Procédure 1* : Ajustement de la fonction définie par l’équation (3.2). Troncature des données dans la redescente à 70 % de la valeur maximale. On note cette procédure « (Gamma 30 %) ».
- *Procédure 2* : Ajustement de la fonction définie par l’équation (3.2). Troncature des données dans la redescente à 30 % de la valeur maximale. On note cette procédure « (Gamma 70 %) ».
- *Procédure 3* : Ajustement d’une version modifiée de la gamma dérivée qui prend en compte la dilution du traceur dans le volume sanguin. Cette fonction, introduite par Johnson (Johnson *et al.* 2004), prend la forme suivante :

$$J(t) = m(t) + \lambda \int_{T_0}^t m(t) dt \quad (3.3)$$

où  $\lambda$  est un paramètre d’ajustement constant strictement positif. Elle considère que la recirculation (et, donc, la dilution) commence au temps  $T_0$ . Dans cette procédure le paramètre  $S_{pic}$  est ajusté et non mesuré. On note cette procédure « (Johnson) ».

Afin d’estimer l’impact du paramètre  $T_0$  dans l’ajustement, l’ensemble des procédures est réalisé une fois avec  $T_0$  calculé et une fois avec  $T_0$  ajusté. Lorsqu’il est calculé, il est déterminé comme le temps pour lequel la courbe atteint 1 % de sa valeur maximale moins 40 ms (2 images). L’ensemble des procédures est résumé dans le tableau ci-dessous :

Procédure	$T_0$	$S_{pic}$	$\alpha$	$\tau$	$\lambda$
(Gamma 30 %)C	-	-	×	×	-
(Gamma 70 %)C	-	-	×	×	-
(Johnson)C	-	×	×	×	×
(Gamma 30 %)A	×	-	×	×	-
(Gamma 70 %)A	×	-	×	×	-
(Johnson)A	×	×	×	×	×

TABLEAU 3.1 – Résumé des procédures d’ajustement. L’indice C représente les procédures pour lesquelles  $T_0$  est calculé. L’indice A représente les procédures pour lesquelles  $T_0$  est ajusté.

Afin d’assurer un suivi visuel des ajustements, les traitements sont effectués sous Excel (Excel 2007, Microsoft) à l’aide de l’outil solveur basé sur l’algorithme du simplexe (Nelder & Mead 1965). La quantité minimisée est  $\chi_R^2$  qui estime l’écart entre les données et la fonction modèle. Elle s’exprime :

$$\chi_R^2 = \frac{1}{N-P} \sum_i^N \left( \frac{m_i - S_i}{\sqrt{S_i}} \right)^2 \quad (3.4)$$

où  $S_i$  correspond aux différents échantillons de la mesure et  $m_i$  à la fonction modèle.  $1/\sqrt{S_i}$  définit l’écart-type en chaque point de mesure (bruit poissonien).  $N$  est le nombre de points (défini par les conditions de troncature) et  $P$  est le nombre de paramètres d’ajustement (2, 3 ou 4 suivant la procédure). Plus  $\chi_R^2$  est proche de l’unité (mais supérieur) plus la fonction modèle ajuste correctement les données.

Pour comparer les différents modèles et les différentes injections, le test de Student apparié a été utilisé.

### 3.2. Étude des différents modèles d’ajustement

Nous comparons maintenant les différentes procédures d’ajustement. Cette comparaison est rarement envisagée dans la littérature et, à notre connaissance, aucune étude n’a été menée avec cette haute résolution temporelle qui permet, on le verra, de mettre en évidence les limites de l’ajustement basé sur la fonction gamma dérivée. A l’issue de cette étude élémentaire, une procédure sera retenue et la reproductibilité des injections sera étudiée.

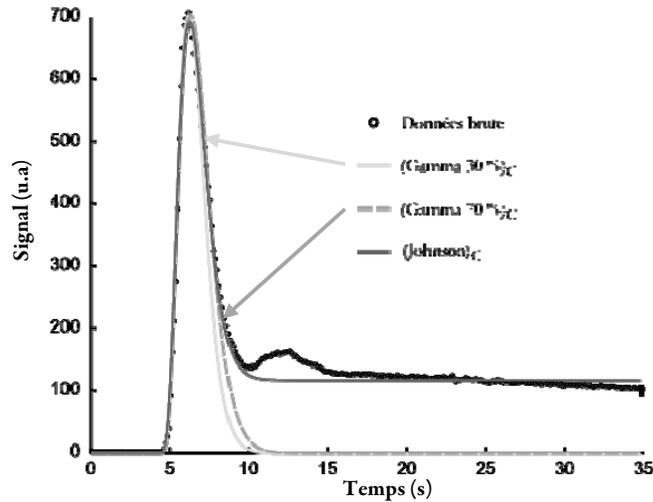


FIGURE 3.4 – Exemple de données ajustées avec les 3 modèles de fonctions avec  $T_0$  calculé. Les deux flèches correspondent à l'endroit où s'effectue la troncature pour les deux méthodes d'ajustement à 30 % et 70 %.

### 3.2.1. Résultats

La Figure 3.4 présente un exemple d'ajustement des trois procédures décrites précédemment quand  $T_0$  est calculé. La recirculation du traceur est bien visible (second pic de la Figure 3.4). Dans le cas de la fonction Gamma 30 %, la troncature s'effectue en amont du second passage et la recirculation influence peu l'ajustement. Dans la fonction Gamma 70 % la troncature est effectuée juste avant le second passage et la recirculation influence l'ajustement. Avec la procédure Johnson, la recirculation est prise en compte.

#### 3.2.1.1. Comparaison des modèles d'ajustement

- $\chi_R^2$

La Figure 3.5 représente les valeurs de  $\chi_R^2$  obtenues pour les différentes procédures d'ajustement quand le para-

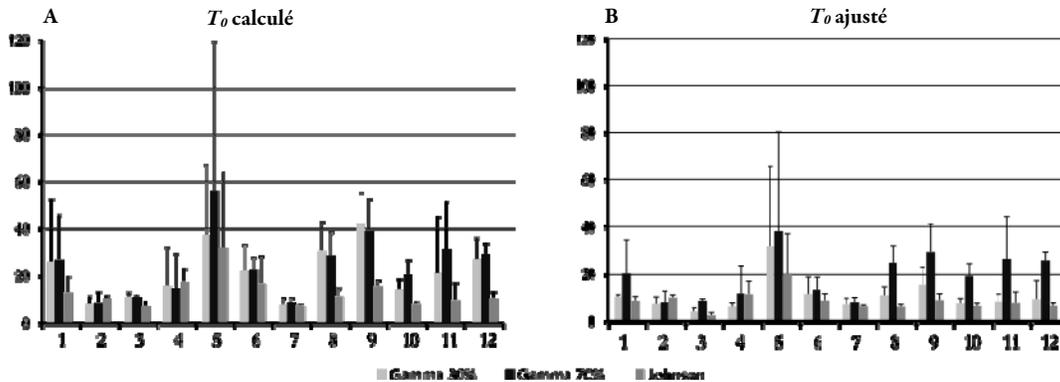


FIGURE 3.5 – Valeurs de  $\chi_R^2$  pour les différents rats et les différents modèles d'ajustement dans le cas où (A)  $T_0$  est calculé, (B)  $T_0$  est ajusté. Les différentes injections ont été moyennées. (représentation de la moyenne + écart-type).

mètre  $T_0$  est calculé ou ajusté. Les valeurs de  $\chi_R^2$  sont plus faibles avec la procédure Johnson. Ceci s’explique du fait du plus grand nombre de points sur lequel est basé l’ajustement et du moindre écart, au sens du  $\chi_R^2$ , entre les données et la courbe sur la partie dilution. Dans la procédure où  $T_0$  est calculé (FIG. 3.5A), la procédure (Gamma 30 %)C est significativement plus faible que (Gamma 70 %)C ( $p < 0,0005$ ). Dans la procédure où  $T_0$  est estimé (FIG. 3.5B), la qualité de l’ajustement progresse. L’amélioration est largement significative avec la fonction Gamma 30 % (- 52 % pour la procédure (Gamma 30 %)A, - 20 % pour la procédure (Gamma 70 %)A et - 33 % pour la procédure (Johnson)A).

- *Test de Student*

Le Tableau 3.2 présente le test de Student apparié entre les paramètres issus des procédures d’ajustement. Quand  $T_0$  est calculé, et qu’il est donc identique pour les trois procédures, les procédures (Gamma 30 %)C et (Gamma 70 %)C ne ressortent pas significativement différentes pour les paramètres  $\alpha$  et  $\tau$ . La différence est significative entre les fonctions Gamma et la fonction Johnson. Cette significativité est plus importante pour le paramètre  $\tau$  que pour le paramètre  $\alpha$  (facteur  $10^{17}$  entre (Gamma 70 %)C et (Johnson)C). Quand  $T_0$  est ajusté, la procédure (Gamma 30 %)A diffère des deux autres et cette différence apparaît plus significative pour le paramètre  $\tau$ . Dans les deux cas le paramètre  $S_{pic}$  retourné par la procédure Johnson est très significativement différent des deux autres procédures.

	$T_0$ calculé			$T_0$ ajusté			
	$\alpha$	$\tau$	Spic	$T_0$	$\alpha$	$\tau$	Spic
<b>Gamma 30 % vs Gamma 70 %</b>	$5e^{-01}$	$8e^{-02}$	-	$3e^{-03}$	$1e^{-02}$	$2e^{-03}$	-
<b>Gamma 30 % vs Johnson</b>	$7e^{-01}$	$2e^{-04}$	$1e^{-15}$	$7e^{-03}$	$2e^{-02}$	$5e^{-04}$	$2e^{-16}$
<b>Gamma 70 % vs Johnson</b>	$4e^{-02}$	$2e^{-19}$	$1e^{-15}$	$2e^{-02}$	$9e^{-02}$	$2e^{-02}$	$2e^{-16}$

TABLEAU 3.2 – Valeurs de la probabilité  $p$  associée au test de Student apparié entre les différents paramètres d’ajustement retournés par les procédures d’ajustement (échantillons de 36 valeurs). En gras  $p < 0,01$ .

- *Impact du paramètre  $T_0$*

Lorsqu’il est ajusté, le paramètre  $T_0$  diffère sensiblement d’une procédure à l’autre. La Figure 3.6 présente les graphiques de corrélation pour ce paramètre entre les procédures. La procédure (Gamma 30 %)A retourne des valeurs de  $T_0$  décorréliées de celles estimées à partir de la procédure avec  $T_0$  calculé. Les  $T_0$  obtenus à partir des procédures (Gamma 70 %)A et (Johnson)A, où il est ajusté, corrélent bien avec la valeur calculée (FIG. 3.6 C) mais présentent un biais.

La Figure 3.7 détaille l’ajustement des procédures sur un exemple d’acquisition dont les valeurs du paramètre  $T_0$  ajusté diffèrent ((Gamma 30 %)A : 1,33 s, (Gamma 70 %)A : 3,85 s, (Johnson)A : 3,89 s). Sur le début de la courbe, l’ajustement avec la fonction (Gamma 30 %)A semble le mieux décrire les données (FIG. 3.5B). Cependant cet ajustement est obtenu avec une valeur de  $T_0 = 1,96$  s qui ne correspond pas à l’arrivée effective du traceur qui se situe à 4,34 s (valeur de  $T_0$  calculé). Ce décalage apparaît le plus souvent dans la procédure (Gamma 30 %)A mais peut survenir dans les procédures (Gamma 70 %)A (FIG. 3.8A) et (Johnson)A. La Figure 3.8 com-

pare les deux types d'ajustement,  $T_0$  calculé et  $T_0$  ajusté pour des données de ce type. Le paramètre  $\tau$  est surestimé dans la procédure  $(\text{Gamma } 70\%)_A$  du fait du biais sur l'estimation de  $T_0$ .

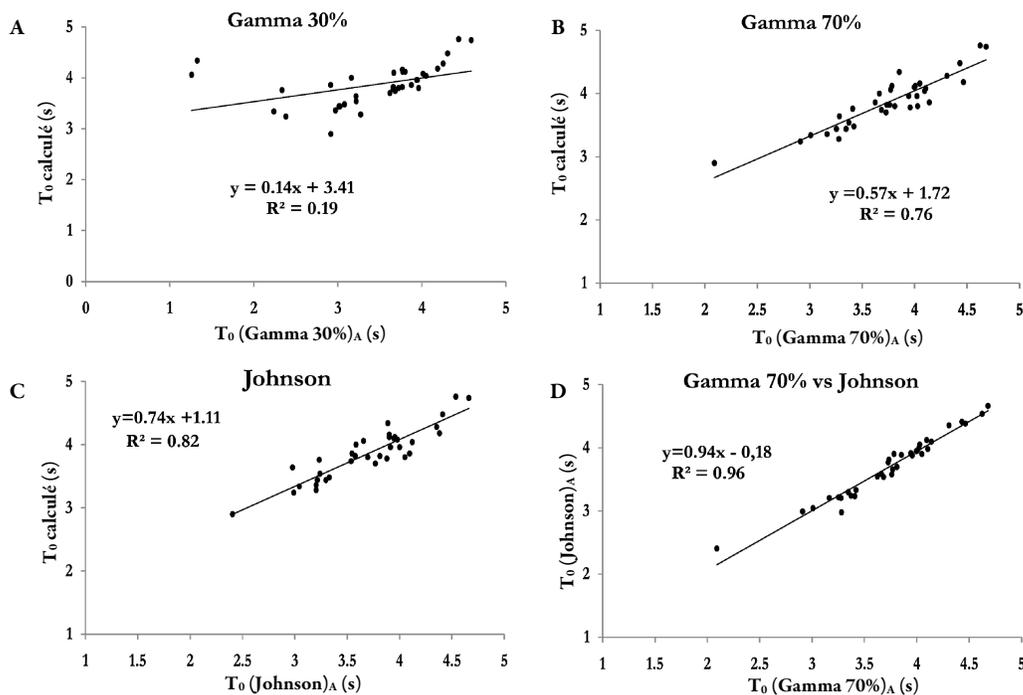


FIGURE 3.6 – Graphiques de corrélation entre le paramètre  $T_0$  lorsqu'il est estimé par les différents modèles et lorsqu'il est calculé à partir des courbes comme le temps pour lequel la courbe atteint 1 % de sa valeur maximale moins 40 ms.

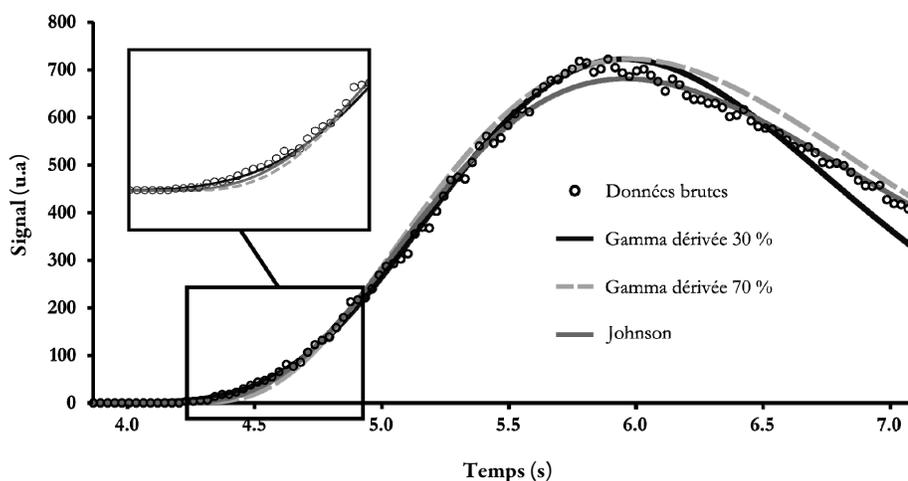


FIGURE 3.7 – Exemple d'ajustement des trois modèles avec  $T_0$  libre sur les données de l'injection 2 du rat 1. En fonction des modèles, le paramètre  $T_0$  varie sensiblement. Le modèle  $(\text{Gamma } 30\%)_A$  qui semble mieux ajuster les données sur le début de la courbe correspond ici à une valeur de  $T_0$  de 1,33 s. ( $T_0(\text{Gamma } 70\%)_A = 3,85$  s ;  $T_0(\text{Johnson})_A = 3,89$  s). La valeur  $T_0$  calculé est de 4,34 s.

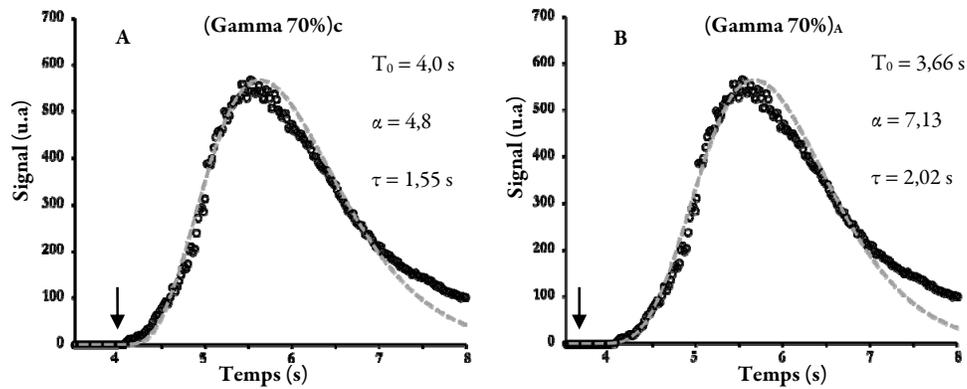


FIGURE 3.8 – Ajustement de la procédure (Gamma 70 %)<sub>C</sub> (A) et (Gamma 70 %)<sub>A</sub> (B) sur l’injection 2 du rat 6. Les valeurs des paramètres d’ajustement pertinents apparaissent sur chacun des graphiques ainsi que la qualité de l’ajustement  $\chi_R^2$ . Les flèches représentent le temps d’arrivée du traceur retourné par l’ajustement (B) ou à 1 % du maximum moins 40 ms (A).

- *Cas d’une AIF particulièrement déformée*

La Figure 3.9 présente le résultat des procédures d’ajustement sur les données de l’injection 2 du rat 5 qui présentent un écart important aux fonctions modèles (Gamma 30 %)<sub>C</sub> ou (Gamma 70 %)<sub>C</sub> ( $\chi_R^2 \approx 50$ ). La procédure (Gamma 30 %)<sub>C</sub> converge systématiquement, pour une plage d’initialisation variée, vers la solution présentée qui semble irréaliste. Quand la troncature est plus tardive, Gamma 70 %, l’ajustement devient plus cohérent.

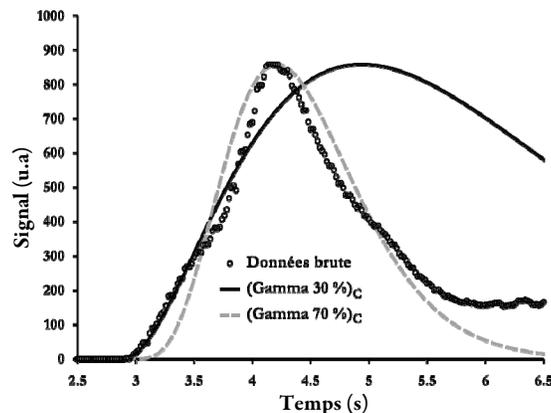


FIGURE 3.9 – Exemple du traitement de l’injection 2 du rat 5 avec  $T_0$  calculé. A la différence de la procédure (Gamma 70 %)<sub>C</sub>, la procédure (Gamma 30 %)<sub>C</sub> retourne un ajustement irréaliste.

### 3.2.2. Choix d’un modèle

La procédure d’ajustement basée sur la fonction Johnson, que ce soit quand  $T_0$  est calculé ou ajusté, retourne des valeurs de  $S_{pic}$  significativement plus faibles qu’avec les autres procédures. De plus la fonction de Johnson considère que la recirculation apparaît simultanément avec le premier passage ce qui semble, au vue des courbes, critiquable. Elle ne peut donc pas être retenue comme une procédure adéquate.

Les procédures dans lesquelles le paramètre  $T_0$  est ajusté présentent une qualité d’ajustement supérieure au sens du  $\chi_R^2$ . Cependant les valeurs de  $T_0$  retournées sont plus faibles qu’avec la procédure où  $T_0$  est calculé. Cela

induit des erreurs sur l'estimation des paramètres physiologiques comme on l'a vu avec le paramètre  $\tau$  sensé représenter le temps au pic. Cette observation est, à notre connaissance, un fait nouveau. Elle est due à la description détaillée de l'arrivée du traceur. En effet, dans la plupart des méthodes de suivi (entre autre en IRM), l'échantillonnage temporel et le rapport signal sur bruit sont insuffisants pour suivre la « lente » montée du signal sur les premiers points de la courbe. Cette lente inflexion, associée à la quantité  $\chi_R^2$  qui attribue plus de poids aux points de faibles amplitudes (facteur en  $1/\sqrt{S_i}$ ), est responsable des ajustements irréalistes observés. Le choix d'un estimateur différent peut alors s'avérer intéressant. Dans notre cas, les procédures où  $T_o$  est ajusté ont été écartées.

Le choix d'une procédure se restreint dès lors à (Gamma 30 %)C ou (Gamma 70 %)C. Ces deux procédures n'apparaissent pas significativement différentes (cf. TAB 3.2). Cependant, l'exemple de la Figure 3.9 démontre la supériorité de la procédure (Gamma 70 %)C pour ajuster de manière réaliste les données.

Les résultats qui suivent ont donc été obtenus avec la procédure (Gamma 70 %)C.

### 3.3. Étude des paramètres estimés

#### 3.3.1. Résultats

##### 3.3.1.1. Fréquences cardiaques et respiratoires

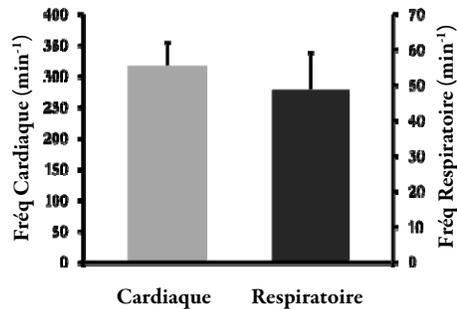


FIGURE 3.10 – Histogramme des fréquences cardiaques et respiratoires des 12 rats (moyenne + écart-type).

La Figure 3.10 présente l'histogramme des fréquences cardiaque et respiratoire sur l'ensemble des 12 animaux.

##### 3.3.1.2. Corrélation avec la fréquence cardiaque

La Figure 3.11 présente les graphiques de corrélation entre la fréquence cardiaque et quelques paramètres physiologiques calculés à partir des paramètres d'ajustement obtenus par la méthode Gamma 70 % avec  $T_o$  fixé. Une corrélation peut être observée entre les paramètres temporels  $\tau$  et  $MTT$  et la fréquence cardiaque. Aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre la fréquence respiratoire et les paramètres physiologique ou la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire ( $R^2 = 0,09$  pour cette dernière).

On retiendra, afin de corriger l'équation de notre AIF de référence, les deux équations suivantes liant le  $\tau$  et le  $MTT$  à la fréquence cardiaque :

$$\begin{aligned}
 MTT &= 2,6589 - 3,8 \cdot 10^{-3} f \\
 TTP = \tau &= 3,5836 - 5,4 \cdot 10^{-3} f
 \end{aligned}
 \tag{3.5}$$

où  $f$  est la fréquence cardiaque de l'animal.

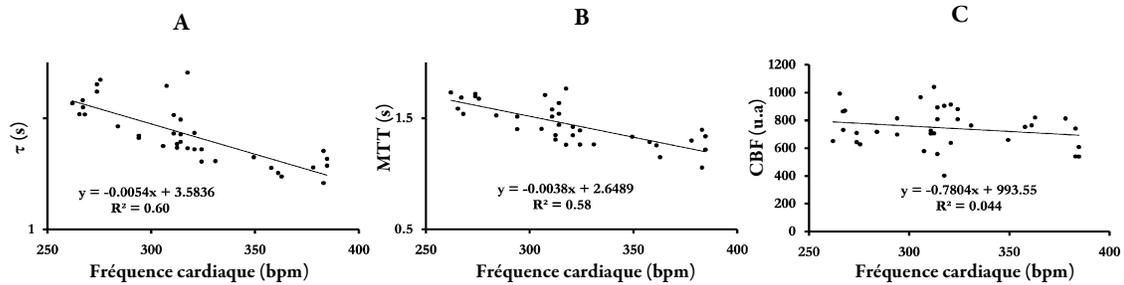


FIGURE 3.11 – Graphiques de corrélation entre certains paramètres physiologiques obtenus à partir de la méthode Gamma 70 % avec  $T_0$  fixé et la fréquence cardiaque (en battements par minute, bpm) des animaux. (A)  $\tau$  (B) MTT (C) CBF.

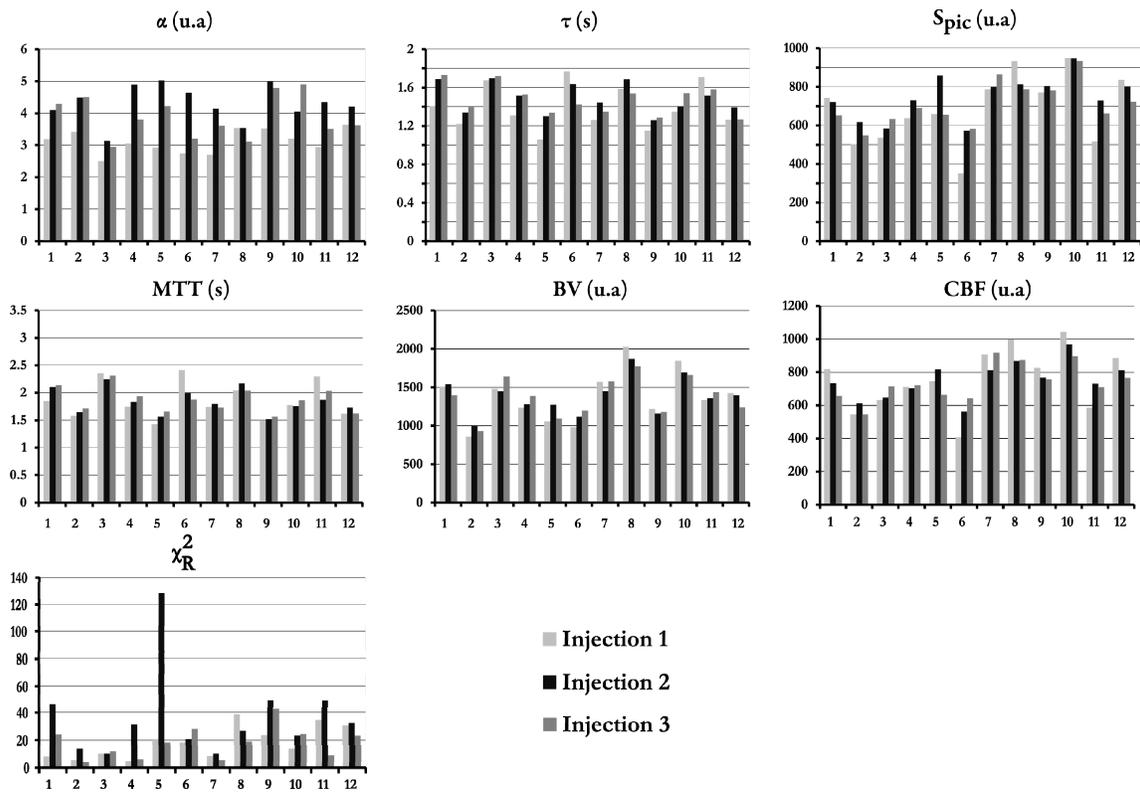


FIGURE 3.12 – Paramètres d'ajustement pour les différents rats (abscisse) et les différentes injections obtenus à partir de la procédure (Gamma 70 %).

### 3.3.1.3. Reproductibilité - Répétabilité

La Figure 3.12 présente les différents paramètres d'ajustement ( $\alpha$ ,  $\tau$ ,  $S_{pic}$ ) et les paramètres physiologiques ( $MTT$ ,  $BV$ ,  $CBF$ ) pour l'ensemble des rats et des injections. Le Tableau 3.3 présente les valeurs moyennes de ces paramètres pour chacune des injections. Le paramètre  $\alpha$  obtenu à partir de l'injection 1 est significativement différent de celui obtenu pour les deux autres injections ( $p = 0.00004$  pour Injection 1 *vs* Injection 2,  $p = 0.001$  pour Injection 1 *vs* Injection 3 et  $p = 0.36$  pour Injection 2 *vs* Injection 3). Cette significativité ne se retrouve pas dans les paramètres physiologiques. Les écarts-types sur les paramètres physiologiques sont plus importants pour l'injection 1 que pour les deux autres injections. La moyenne sur l'ensemble des injections et des rats est notée  $E$ .

	$S_{pic}$ (u.a)	$\alpha$ (u.a)	$\tau$ (u.a)	$MTT$ (s)	$BV$ (u.a)	$CBF$ (u.a)	$\chi_R^2$
<b>Injection 1</b>	685 ± 184	3.11 ± 0.37**	1.39 ± 0.23*	1.85 ± 0.34	1371 ± 343	754 ± 192	18 ± 12
<b>Injection 2</b>	748 ± 114	4.30 ± 0.58#	1.49 ± 0.16	1.84 ± 0.24	1376 ± 246	749 ± 114	37 ± 32
<b>Injection 3</b>	709 ± 114	3.87 ± 0.66 <sup>ss</sup>	1.47 ± 0.16	1.87 ± 0.23	1369 ± 258	734 ± 112	18 ± 11
<b>Moyenne (E)</b>	714 ± 140	3.76 ± 0.73	1.45 ± 0.19	1.85 ± 0.27	1372 ± 277	746 ± 140	24 ± 22

TABLEAU 3.3 – Valeurs moyennes ± écart-type sur l'ensemble des rats des paramètres d'ajustements et des paramètres physiologiques pour les trois injections. (\*  $p < 0,05$  Inj1 *vs* Inj2; #  $p < 0,05$  Inj1 *vs* Inj3; \$  $p < 0,05$  Inj2 *vs* Inj3. Deux symboles  $p < 0,005$ ).

Le Tableau 3.4 présente l'ensemble des coefficients de variation (écart-type / moyenne) pour les différents paramètres estimés. Deux types de moyennes sont présentés dans ce Tableau. Pour caractériser la répétabilité entre les injections, les coefficients de variation sont moyennés d'abord sur les animaux puis sur les injections ( $E_{inj}(E_{rat})$ ); pour caractériser la reproductibilité entre les animaux, les coefficients de variation sont moyennés d'abord sur les injections puis sur les animaux ( $E_{rat}(E_{inj})$ ). Chez un même animal, la variabilité entre les injections est faible. Elle est, en moyenne, inférieure ou égale à 10 % excepté pour le paramètre  $\alpha$ . La première injection est la plus irrégulière. Entre les animaux, la variabilité est la plus importante pour l'injection 1 et particulièrement sur le paramètre  $S_{pic}$ . Cela se répercute dans l'estimation des paramètres  $BV$  et  $CBF$  (25 %) qui en dépendent. La fluctuation sur les paramètres  $MTT$  ou  $\tau$  est quant à elle plus faible ( $\leq 18$  %).

	$S_{pic}$ (u.a)	$\alpha$ (u.a)	$\tau$ (u.a)	$MTT$ (s)	$BV$ (u.a)	$CBF$ (u.a)
<b>Injection 1</b>	27%	12%	17%	18%	25%	25%
<b>Injection 2</b>	15%	13%	11%	13%	18%	15%
<b>Injection 3</b>	16%	17%	11%	12%	19%	15%
<b><math>E_{inj}(E_{rat})</math></b>	19% ± 7%	14% ± 3%	13% ± 4%	15% ± 3%	21% ± 4%	19% ± 6%
<b><math>E_{rat}(E_{inj})</math></b>	10% ± 7%	18% ± 7%	7% ± 3%	6% ± 4%	6% ± 2%	9% ± 5%

TABLEAU 3.4 – Coefficients de variation des paramètres d'ajustement et des paramètres physiologiques moyennés sur l'ensemble des rats pour les trois injections (3 premières lignes), puis moyennés sur les injections ( $E_{inj}(E_{rat})$ ) ou moyennés sur les 3 injections puis sur les animaux ( $E_{rat}(E_{inj})$ ) (moyenne ± écart-type).

### 3.3.1.4. MTT et $\tau$ corrigés de la fréquence cardiaque

Les valeurs de  $MTT$  et  $\tau$  peuvent être corrigées par la relation linéaire obtenue au paragraphe 3.3.1.2 (cf. FIG. 3.13). Renormalisées à une fréquence cardiaque de 300 bpm, les valeurs de  $\tau$  et  $MTT$  obtenues présentent une moindre dispersion. On obtient  $MTT = 1,45 \pm 0,12$  s et  $\tau = 1,85 \pm 0,17$  s, soit une baisse de l'écart-type de 36 % dans les deux cas par rapport aux valeurs non corrigées.

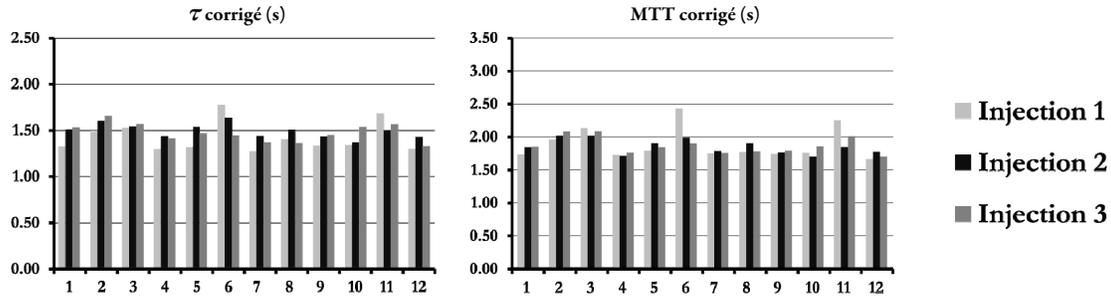


FIGURE 3.13 – Valeurs des paramètres  $\tau$  et  $MTT$  corrigées de la fréquence cardiaque (normalisée à 300 bpm) par la relation obtenue au paragraphe 3.3.1.2

### 3.3.2. Proposition d'une AIF de référence

A partir de l'ensemble des données précédentes, on se propose de définir une AIF de référence dont les paramètres sont :

$$\alpha = \left( \frac{2,6589 - 3,8 \cdot 10^{-3} f}{3,5836 - 5,4 \cdot 10^{-3} f} - 1 \right)^{-1} \quad (3.6)$$

$$\tau = 3,5836 - 5,4 \cdot 10^{-3} f$$

$$S_{pic} = 713,8$$

où  $f$  est la fréquence cardiaque de l'animal.

## 3.4. Discussion

Cette étude nous a permis d'établir une courbe de premier passage de référence chez le rat au niveau de la carotide. Elle nous a permis, de plus, d'établir la répétabilité d'une telle injection chez le même animal, à la manière de certains protocoles cliniques où deux injections de Gd sont administrées successivement.

Tous les paramètres d'ajustement ne sont pas identiquement variables. La variabilité sur le paramètre  $S_{pic}$  est la plus forte. Elle ne peut pas être attribuée aux différences des poids des rats (données non présentées, corrélation  $R^2 = 0,10$ ). Elle semble plus probablement reliée aux écarts sur les volumes d'injections. Il est en effet délicat de contrôler les « volumes morts » qui apparaissent au niveau de l'aiguille placée sur la seringue servant à l'injection de l'ICG dans le cathéter. Bien que les volumes soient prélevés à l'aide d'une micropipette, une certaine incertitude a pu être observée au niveau du volume se retrouvant *in fine* dans la seringue de 1 mL. Un contrôle visuel a été opéré sur la plupart des injections et l'opération renouvelée dès que le volume semblait être

différent des 130  $\mu\text{L}$  désirés. La variation du diamètre de la carotide des animaux ou de la distance carotide-caméra peuvent aussi représenter un facteur d'erreur.

La variabilité des paramètres estimés d'un animal à l'autre reste faible. L'injection 1 présente une dispersion plus importante. Cela peut s'expliquer par le fait que le temps entre la chirurgie et la première injection a varié entre les rats (environ une dizaine de minutes). Ainsi, bien que les cathéters soient héparinés, un thrombus de sang est susceptible de se former. Ce thrombus oppose une certaine résistance lors de la première injection ce qui induit une courbe de premier passage biaisée. Cette forte déformation a été observée sur deux des trois animaux pilotes de cette étude. Une fois la première injection réalisée, le cathéter est de nouveau dégagé pour les injections 2 et 3. Cette hypothèse est appuyée par la différence de significativité du paramètre  $\alpha$  qui décrit la partie ascendante de la courbe de premier passage.

Chez un même animal, les variations entre les injections n'excède pas cependant 10 % en moyenne excepté pour le paramètre  $\alpha$  qui, on l'a vu, est influencé par la première injection (*cf.* FIG. 3.12).

Une relation entre les paramètres physiologiques temporels ( $\tau$  et MTT) et la fréquence cardiaque a aussi pu être mise en évidence. Une analyse plus poussée, sur la taille de la carotide par exemple, aurait peut être permis de corriger certaines fluctuations observées entre les animaux.

Enfin, une critique des différentes procédures d'ajustement a pu être établie. Il en ressort que le paramètre de temps d'arrivée du traceur ( $T_0$ ) est un paramètre difficile à ajuster pour les fonctions basées sur une troncature des données trop rapide. En allongeant le temps où survient la troncature, on augmente la stabilité de l'ajustement mais ceci se fait au détriment de l'extraction exclusive du premier passage qui est partiellement recouvert par la recirculation. Un compromis doit nécessairement être trouvé entre ces deux effets antagonistes. Pour minimiser ce recouvrement, étant donné la haute fréquence d'acquisition des images, il est envisageable d'injecter le traceur sous la forme d'un bolus le plus étroit possible afin que le premier passage et la recirculation se recouvrent le moins possible. Si le bolus est suffisamment étroit, cela permettrait par ailleurs d'estimer le temps à partir duquel apparaît réellement la recirculation et d'optimiser ainsi le modèle de Johnson.

# Chapitre 4.

## COMPARAISON DE DEUX APPROCHES POUR LA MESURE DU VSI

### Sommaire

---

<b>4.1. Matériels et méthodes</b> .....	64
4.1.1. Matériels .....	64
4.1.2. Méthodes.....	65
<b>4.2. Résultats</b> .....	67
4.2.1. Mesure de $\Delta\chi\{Gd_j\}(t_p)$ .....	68
4.2.2. $VSI\{USPIO\}$ vs $VSI\{Gd_j\}$ .....	68
4.2.3. $VSI\{Gd_1\}$ vs $VSI\{Gd_2\}$ .....	69
<b>4.3. Discussion</b> .....	70
4.3.1. $VSI\{USPIO\}$ vs $VSI\{Gd_1\}$ .....	70
4.3.2. $VSI\{Gd_1\}$ vs $VSI\{Gd_2\}$ .....	71
4.3.3. Conclusion .....	71

---

En clinique, la perfusion est le plus souvent évaluée par DSC. Cette approche permet de suivre l'évolution des paramètres vasculaires ( $CBF$ ,  $BVf$ ,  $MTT$ ) lors de la progression ou de la régression tumorale sous différents traitements anti-angiogéniques. L'estimation de ces paramètres est sensible à l'état de la BHE et différentes techniques ont été proposées pour palier l'extravasation du produit de contraste.

Une autre information accessible par IRM est le VSI qui évalue le « rayon moyen » des vaisseaux dans un voxel d'imagerie. Ce paramètre peut s'avérer pertinent pour le suivi de phénomènes de renormalisation vasculaire dans certaines thérapies tumorales où le volume sanguin reste stable alors que le rayon des vaisseaux diminue et que leur densité augmente. Le VSI est estimé à partir des variations des vitesses de relaxation transversales  $R_2^{SE}$  et  $R_2^{GE}$  lors de l'injection d'un produit de contraste. Dans une approche à l'équilibre, on mesure ces variations induites par un AC qui reste intravasculaire. Les USPIO qui présentent un diamètre apparent important et ne filtrent pas à travers la BHE dans la plupart des tumeurs, ont été utilisés pour évaluer le VSI chez l'animal. Ces mesures de VSI ont montré une bonne corrélation avec des mesures histologiques. Les USPIO ne disposent cependant pas d'une AMM. La technique DSC réalisée en écho de gradient et en écho de spin simultanément offre une alternative clinique intéressante avec l'injection d'un AC de type Gd-chélate.

Dans cette étude, on se propose de comparer les deux approches, à l'équilibre et dynamique, chez le rat porteur d'un gliome connu pour présenter une perméabilité au Gd-DOTA. Afin d'évaluer l'impact de cette perméabilité sur l'estimation du VSI, le suivi de deux injections de Gd-DOTA est réalisé. Ce travail a fait l'objet d'une présentation orale au congrès de l'ISMRM en 2009 et est en cours de révision pour une publication dans *NMR in biomedicine*.

## 4.1. Matériels et méthodes

### 4.1.1. Matériels

#### 4.1.1.1. Préparation des animaux

Sept rats mâles (210 à 270 g) de souche Wistar ont servi pour l'expérimentation. L'anesthésie est induite par un mélange d'air et de 5 % d'isoflurane et maintenue pendant toute la durée de l'expérimentation avec un mélange d'air et d'environ 2 % d'isoflurane afin de maintenir le rythme respiratoire entre 50 et 70 respirations/min. Le modèle de gliome choisi est le type C6 (Barth & Kaur 2009). L'animal est placé dans un cadre stéréotaxique. La voûte crânienne est dégagée par une incision longitudinale au scalpel. Un trou de 1 mm de diamètre est pratiqué dans l'os du crâne, à 3 mm à droite du bregma. Une suspension de 5  $\mu\text{L}$  de cellules ( $1.10^6$  cellules dans le milieu de croissance (D-MEM) complétée avec 2% de glutamine et 1% de pénicilline streptomycine) est injectée en 5 min avec une seringue Hamilton, dans le striatum droit, *i.e.* à 5,5 mm sous l'os. L'aiguille est retirée avec soin, 5 min après injection, et la craniotomie est rebouchée avec de la cire végétale. La peau est refermée par suture. La médiane de survie de ce modèle est de  $28 \pm 5$  jours (Valable *et al.* 2008).

#### 4.1.1.2. Protocole d'imagerie

L'ensemble des images IRM est réalisé sur un spectromètre à 4,7 T (Biospec 47/40 USR AV III, Bruker, Allemagne) équipé d'un insert de gradient de 12 cm de diamètre intérieur, activement blindé ( $640 \text{ mT}\cdot\text{m}^{-1}$  en 120  $\mu\text{s}$ ). Un système d'antennes de volume et de surface activement découplées est utilisé pour l'émission et la réception respectivement. Toutes les images sont acquises en coupes coronales.

Les sessions d'imagerie ont lieu à J+15 et J+17 après l'implantation des tumeurs. Un cathéter est posé dans la veine de la queue pour l'injection de Gd-DOTA (200  $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ , Dotarem<sup>®</sup>, Guerbet, France) ou de USPIO (200  $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ , Sinerem<sup>®</sup>, Guerbet, France). Les injections sont réalisées manuellement par le même expérimentateur par un flush du cathéter avec environ 300  $\mu\text{L}$  d'une solution de sérum physiologique. Les rats sont imagés lors de deux sessions (I & II) séparées de quatre heures (FIG. 4.1). Un module de suppression de graisse est appliqué à toutes les séquences suivantes.

- *Session I – Approche dynamique (DSC)*

Le protocole d'acquisition est le suivant :

- a) Anatomique RARE- $T_2$  ( $T_R = 4 \text{ s}$ ,  $T_E = 33 \text{ ms}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ , matrice =  $128 \times 128$ , FOV =  $3 \times 3 \text{ cm}^2$ , épaisseur de coupe 1 mm).
- b) Carte de  $B_0$  et ajustement automatique au 2<sup>nd</sup> ordre des gradients de « shim » sur un volume de  $17 \times 12 \times 4 \text{ mm}^3$  centré sur les coupes où la tumeur est visible.

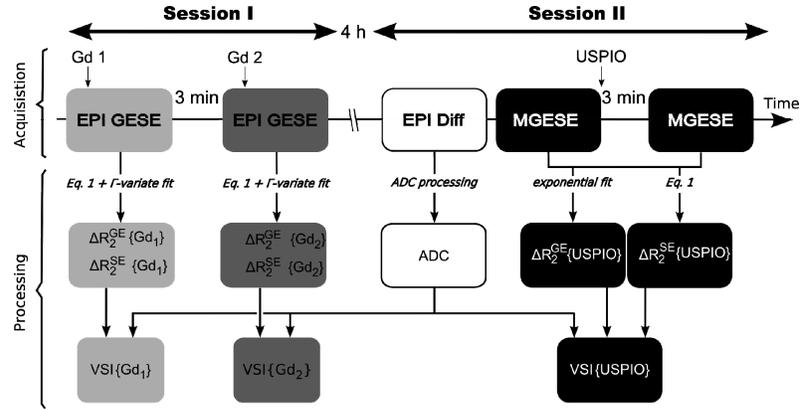


FIGURE 4.1 – Diagramme du protocole d'imagerie et de traitement des données pour l'estimation du VSI à partir de l'approche dynamique (Session I) et l'approche à l'équilibre (Session II).

- c) Séquence EPI avec écho de gradient et écho de spin en un segment (« EPI GESE »,  $T_R = 500$  ms,  $T_E(G_E) = 12$  ms,  $T_E(S_E) = 60$  ms,  $\alpha = 60^\circ$ , matrice =  $64 \times 64$ , FOV =  $3 \times 3$  cm<sup>2</sup>, épaisseur de coupe 2 mm). Cette séquence est répétée durant 1 min 15 s. Après 30 TR, le Gd-DOTA est administré sur environ 2 s (Injection 1, Gd<sub>1</sub>). Cette séquence a nécessité une implémentation spécifique sur les consoles Bruker qui ne géraient pas, au moment de cette expérimentation, l'EPI en écho de gradient et en écho de spin (ParaVision 5.0).
  - d) La même séquence est répétée 3 minutes après la fin de la précédente (Injection 2, Gd<sub>2</sub>).
- *Session II – Approche à l'équilibre (USPIO)*

Le protocole d'acquisition est le suivant :

- a) Anatomique RARE- $T_2$  ( $T_R = 4$  s,  $T_E = 33$  ms,  $\alpha = 90^\circ$ , matrice =  $128 \times 128$ , FOV =  $3 \times 3$  cm<sup>2</sup>, épaisseur de coupe 1 mm).
- b) Carte de  $B_0$  et ajustement automatique au 2<sup>nd</sup> ordre des gradients de « shim » sur un volume de  $17 \times 12 \times 4$  mm<sup>3</sup> centré sur les coupes où la tumeur est visible.
- c) Séquence EPI un segment pondérée en diffusion (« EPI Diff »,  $T_R = 2,5$  ms,  $T_E(G_E) = 30$  ms,  $\alpha = 90^\circ$ , matrice =  $64 \times 64$ , FOV =  $3 \times 3$  cm<sup>2</sup>, épaisseur de coupe 2 mm,  $b = 0$  s.mm<sup>-1</sup> et  $b = 800$  s.mm<sup>-2</sup>, 3 directions orthogonales).
- d) Séquence conventionnelle avec 8 échos de gradient et 1 écho de spin (« MGESE »,  $T_R = 6$  s,  $T_E(G_E)/\Delta T_E = [3-35]$  ms/4 ms,  $\alpha = 90^\circ$ , matrice =  $64 \times 64$ , FOV =  $3 \times 3$  cm<sup>2</sup>, épaisseur de coupe 2 mm). Immédiatement après la fin de cette séquence, l'USPIO est administré sur environ 5 s.
- e) La même séquence est répétée 3 minutes après l'injection de l'USPIO.

## 4.1.2. Méthodes

### 4.1.2.1. Traitement des données

Le traitement des données est réalisé sous Matlab<sup>®</sup> (v 7.6, The MathWorks Inc, Natick, NA, USA). Pour chaque animal, les données sont moyennées sur l'ensemble du volume tumoral et sur un volume correspondant dans le

tissu controlatéral. Ces volumes sont délimités sur les images anatomiques. La Figure 4.1 présente un aperçu des différentes étapes de traitement.

VSI est calculé à partir de l'équation (2.36) dont on rappelle l'expression :

$$VSI = 0,425 \left( \frac{D}{\gamma \Delta \chi B_0} \right)^{1/2} \left( \frac{\Delta R_2^{GE}}{\Delta R_2^{SE}} \right)^{3/2} \quad (4.1)$$

où  $\gamma$  est le rapport gyromagnétique du proton,  $D$  le coefficient de diffusion apparent des protons et  $\Delta \chi$  l'augmentation de la différence de susceptibilité magnétique entre les compartiments intra- et extravasculaire lors de l'injection de l'AC. Cette expression est valide uniquement dans le régime de déphasage statique (*SDR*, cf. paragraphe 2.3.3.2).

- *Session I*

Les variations des vitesses de relaxation  $\Delta R_2^{SE}$  et de  $\Delta R_2^{GE}$  sont déterminées en considérant que l'aimantation initiale (au temps d'écho nul) n'est pas affectée par l'injection de l'AC. Cette hypothèse reste valide tant que le volume sanguin dans le voxel est faible et que l'extravasation de l'AC reste négligeable. Dans ces conditions, les variations des vitesses de relaxation s'expriment sous la forme :

$$\Delta R_2^i(t) = - \frac{1}{T_E^i} \ln \left( \frac{S^i(t)}{S_0^i} \right) \quad (4.2)$$

où  $T_E^i$  représente soit l'écho de gradient soit l'écho de spin.  $S^i$  représente le signal RMN brut et  $S_0^i$  le signal de la ligne de base avant l'injection de l'AC. La fonction gamma dérivée (paragraphe 2.3.5.3) est ajustée sur les données de  $\Delta R_2^i$  à l'aide de l'algorithme de Levenberg-Marquardt (Levenberg 1944, Marquardt 1963). Afin de satisfaire à la condition du régime de déphasage statique, les variations des vitesses de relaxation sont estimées au pic de concentration de l'AC lors de son premier passage. La détermination de la valeur de  $\Delta \chi$  au pic de concentration est réalisée à partir des mesures de la session I et II (voir paragraphe suivant dédié). La valeur du coefficient de diffusion  $D$  est estimée à partir des mesures de la session II. Les différents paramètres estimés au temps du pic pour les différentes injections sont notés :  $\Delta R_2^{GE}\{Gd_j\}(t_p)$ ,  $\Delta R_2\{Gd_j\}(t_p)$ ,  $\Delta \chi\{Gd_j\}(t_p)$  et  $VSI\{Gd_j\}(t_p)$ .

- *Session II*

Le coefficient de diffusion apparent  $D$  est calculé comme la moyenne des coefficients apparents estimés dans chacune des directions orthogonales.  $\Delta R_2^{GE}$  est déterminé à partir des valeurs de  $R_2^{GE}$  obtenues par un ajustement mono exponentiel des différents échos de gradient acquis aux différents temps d'écho de la séquence MGESE, avant et après l'injection de l'USPIO.  $\Delta R_2^{SE}$  est estimé comme dans la session I en utilisant les deux images en écho de spin de la MGESE avant et après l'injection de l'USPIO. La valeur de  $\Delta \chi$  utilisée est de 0,28 ppm. Cette valeur a été déterminée précédemment au laboratoire à 2,35 T (l'aimantation des USPIO sature au dessus de 1 T). Les différents paramètres estimés lors de cette session sont notés :  $\Delta R_2^{GE}\{USPIO\}$ ,  $\Delta R_2^{SE}\{USPIO\}$ ,  $\Delta \chi\{USPIO\}$  et  $VSI\{USPIO\}$ .

#### 4.1.2.2. Estimation de $\Delta \chi\{Gd_j\}(t_p)$

Les valeurs moyennes des vitesses de relaxation  $\overline{\Delta R_2^{GE}\{Gd_j\}(t_p)}$  et  $\overline{\Delta R_2^{GE}\{USPIO\}}$  sont calculées sur l'ensemble des rats dans le volume controlatéral en utilisant les données de la session I et II respectivement. Dans le SDR et

en faisant l'hypothèse d'un volume de sang constant entre les sessions I et II, la valeur  $\Delta\chi\{Gd_j\}(t_p)$  peut être calculée comme :

$$\Delta\chi\{Gd_j\} = \Delta\chi\{USPIO\} \cdot \frac{\overline{\Delta R_2^{GE}\{Gd_j\}(t_p)}}{\overline{\Delta R_2^{GE}\{USPIO\}}} \quad (4.3)$$

- *Test statistique*

Pour comparer les différentes estimations de VSI, des tests de Student appariés ainsi que des graphiques de corrélation et de Bland-Altman (Bland & Altman 1986) ont été utilisés.

## 4.2. Résultats

La Figure 4.2 présente un exemple de variation des vitesses de relaxation obtenu dans le volume tumoral pour un des rats. La ligne de base apparaît stable et le premier passage est échantillonné avec un nombre de points

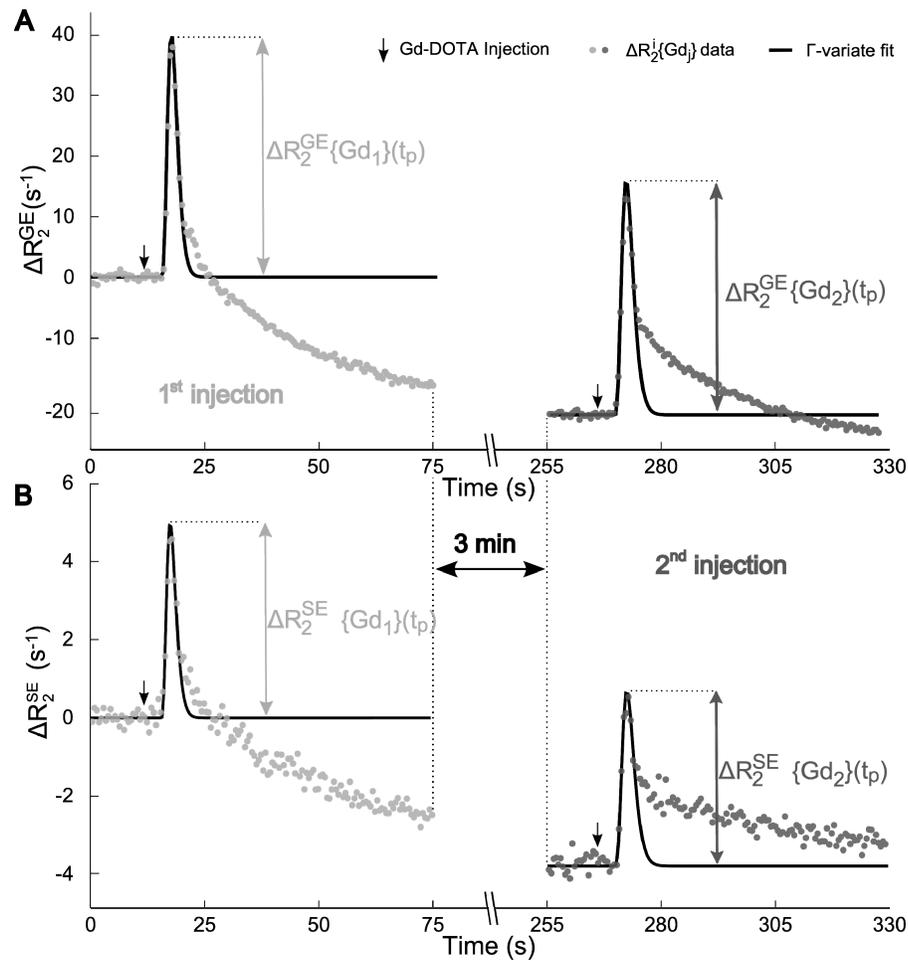


FIGURE 4.2 – Comparaison des décours temporels des variations de vitesses de relaxation  $\Delta R_2^{GE}(t_p)$  (A) et  $\Delta R_2^{SE}$  (B) acquis avec la séquence EPI GESE pour les deux injections. L'effet de l'extravasation de l'AC est moins prononcée dans le cas de la seconde injection.

significatif. Après la première injection, les variations de vitesse deviennent négatives. Cet effet est dû à l'extravasation de l'AC. Après la seconde injection, cet effet est réduit car le gradient de concentration en AC à l'interface vaisseau/interstitium est réduit. On peut noter par ailleurs que l'ajustement de la fonction gamma dérivée permet d'évaluer l'amplitude du pic de manière optimale.

#### 4.2.1. Mesure de $\Delta\chi\{Gd_j\}(t_p)$

On obtient  $\Delta\chi\{Gd_1\}(t_p) = 0,11 \pm 0,03$  ppm et  $\Delta\chi\{Gd_2\}(t_p) = 0,13 \pm 0,03$  ppm. Cette différence de susceptibilité magnétique correspond à des concentrations au pic de 4,5 mM et 5,1 mM respectivement, en accord avec les valeurs rapportées dans les publications (Donahue *et al.* 1997). A 4,7 T, cette valeur de  $\Delta\chi$  assure que le SDR est atteint et que l'expression du VSI est valide.

#### 4.2.2. $VSI\{USPIO\}$ vs $VSI\{Gd_j\}$

	Contralatéral			Tumeur		
	$\Delta R_2^{GE}(t_p)$ (s <sup>-1</sup> )	$\Delta R_2^{SE}(t_p)$ (s <sup>-1</sup> )	VSI (μm)	$\Delta R_2^{GE}(t_p)$ (s <sup>-1</sup> )	$\Delta R_2^{SE}(t_p)$ (s <sup>-1</sup> )	VSI (μm)
$VSI\{USPIO\}$	39.5 ± 5.8	8.2 ± 1.0	7.5 ± 2.0	49.2 ± 7.0	6.1 ± 1.5	19.4 ± 7.1
$VSI\{Gd_1\}$	22.2 ± 5.8	6.0 ± 1.3	6.5 ± 0.7	25.0 ± 9.5	3.9 ± 1.2	16.6 ± 4.5
$VSI\{Gd_2\}$	25.0 ± 4.9	6.1 ± 1.2	7.1 ± 0.4	27.2 ± 7.3	3.8 ± 0.6	18.5 ± 4.3

TABLEAU 4.1 – Valeurs moyennes ± écart-type de  $\Delta R_2^{SE}(t_p)$ ,  $\Delta R_2^{GE}(t_p)$  et VSI estimé à partir des différentes injections et des différentes méthodes dans le tissu contralatéral et le tissu tumoral.

Les valeurs de coefficient de diffusion apparent sont présentées dans la Figure 4.3A. Les valeurs de VSI obtenues à partir de l'approche dynamique et de l'approche à l'équilibre sont rapportées dans la Figure 4.3B et le Tableau 4.1. Les valeurs de VSI obtenues dans le tissu tumoral sont toutes plus importantes que celles du tissu contra-

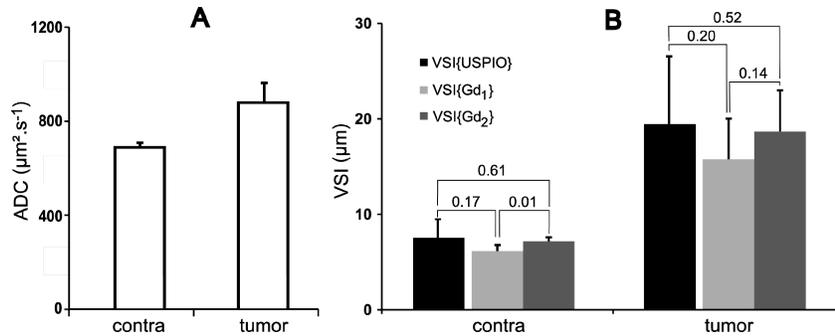


FIGURE 4.3 – (A) Valeur du coefficient de diffusion apparent obtenu dans le volume contralatéral et dans la tumeur. (B) Valeurs de VSI obtenues avec l'USPIO ( $VSI\{USPIO\}$ ) et avec le Gd pour l'injection 1  $VSI\{Gd_1\}$  et l'injection 2  $VSI\{Gd_2\}$  dans le tissu contralatéral et la tumeur. (moyenne + écart-type).

téral. Une différence significative ( $p < 0,01$ ) est observée entre  $VSI\{Gd_1\}$  et  $VSI\{Gd_2\}$  dans le tissu contralatéral. Aucune différence significative n'apparaît entre  $VSI\{Gd_j\}$  et  $VSI\{USPIO\}$  que ce soit dans le contralatéral ou dans la tumeur. Les valeurs de  $\Delta R_2^{SE}$  et  $\Delta R_2^{GE}$  sont plus importantes dans le cas de l'injection de l'USPIO que

	Gd <sub>1</sub> vs USPIO	Gd <sub>2</sub> vs USPIO	Gd <sub>1</sub> vs Gd <sub>2</sub>
R <sup>2</sup> between $\Delta R_2^*$ estimates	0,23	0,11	0,79
R <sup>2</sup> between $\Delta R_2$ estimates	0,07	0,12	0,73
R <sup>2</sup> between VSI estimates	0,78	0,89	0,89

TABLEAU 4.2 – Coefficients de corrélation entre les estimations de  $\Delta R_2^{SE}$ ,  $\Delta R_2^{GE}$  et  $VSI$  par les différentes méthodes et pour les différentes injections.

dans l'injection de Gd en accord avec les concentrations et les valeurs de susceptibilité des deux produits de contraste.

La Figure 4.4A présente les corrélations entre  $VSI\{Gd_1\}$  et  $VSI\{USPIO\}$  et entre  $VSI\{Gd_2\}$  et  $VSI\{USPIO\}$  pour l'ensemble des valeurs. Le coefficient de corrélation pour la seconde injection ( $R^2 = 0,89$ ) est légèrement meilleur que pour la première injection ( $R^2 = 0,78$ ). Cette bonne corrélation ne se retrouve pas au niveau des valeurs de  $\Delta R_2^{GE}(t_p)$  et  $\Delta R_2^{SE}(t_p)$  (cf. TAB 4.2).

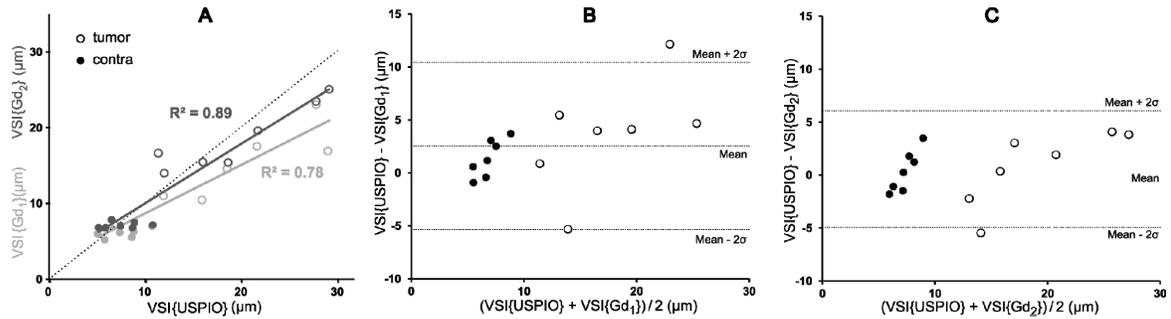


FIGURE 4.4 – (A) Corrélation entre les valeurs de  $VSI\{Gd_1\}$  et  $VSI\{USPIO\}$  pour le tissu controlatéral et tumoral. (B) Graphique de Bland-Altman entre  $VSI\{Gd_1\}$  et  $VSI\{USPIO\}$  (C) Graphique de Bland-Altman entre  $VSI\{Gd_2\}$  et  $VSI\{USPIO\}$

Les Figures 4.4B et 4.4C présentent les graphiques de Bland-Altman. Ces graphiques offrent une alternative à la corrélation pour comparer deux méthodes de mesure d'un même paramètre. En effet un coefficient de corrélation élevé est souvent provoqué par une dispersion des mesures sur une grande plage. Par exemple, la corrélation pour les valeurs controlatérales entre  $VSI\{Gd_1\}$  et  $VSI\{USPIO\}$  donne  $R^2 = 0,20$  et  $R^2 = 0,44$  pour les valeurs du tissu tumoral alors que le coefficient de corrélation sur l'ensemble des mesures retourne une valeur de 0,78. Ces graphiques montrent que les  $VSI\{Gd_1\}$  et  $VSI\{Gd_2\}$  sont en accord avec les valeurs de  $VSI\{USPIO\}$ . Un plus faible biais et un meilleur intervalle de confiance (moyenne  $\pm 2\sigma$ ) sont obtenus pour l'injection 2.

### 4.2.3. $VSI\{Gd_1\}$ vs $VSI\{Gd_2\}$

La Figure 4.5A présente le graphique de Bland-Altman qui compare les VSI estimés à partir des injections 1 et 2 de Gd. Excepté pour deux points,  $VSI\{Gd_2\}$  est plus grand que  $VSI\{Gd_1\}$ . Dans le tissu controlatéral, les mesures diffèrent d'un facteur 1,1 et présentent une faible dispersion. Les Figures 4.5B et 4.5C présentent les graphiques de Bland-Altman pour les vitesses de relaxation  $\Delta R_2^{GE}$  et  $\Delta R_2^{SE}$ . On observe un biais ( $\approx -2,5 \text{ s}^{-1}$ ) sur les estima-

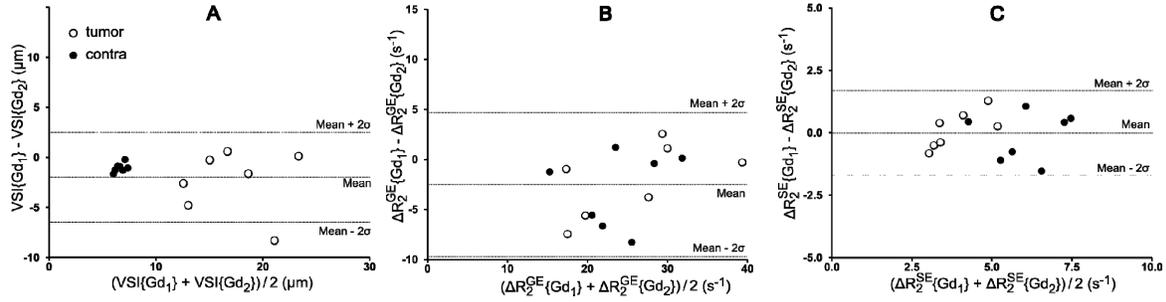


FIGURE 4.5 – Graphique de Bland-Altman pour (A)  $VSI\{Gd1\}$  et  $VSI\{Gd2\}$ , (B)  $\Delta R_2^{GE}\{Gd1\}$  et  $\Delta R_2^{GE}\{Gd2\}$  et (C)  $\Delta R_2^{SE}\{Gd1\}$  et  $\Delta R_2^{SE}\{Gd2\}$ .

tions de  $\Delta R_2^{GE}$ . Ce biais n'est pas observé sur les valeurs des vitesses de relaxation  $\Delta R_2^{SE}$ . Cette différence de biais apparaît aussi bien pour les valeurs controlatérales que dans la tumeur.

### 4.3. Discussion

Le VSI est un paramètre qui reflète la distribution des rayons des vaisseaux sanguins. Dans cette étude, il est estimé chez le rat porteur d'une tumeur orthotopique de type C6 suivant deux approches. La première repose sur l'approche de DSC au passage d'un AC de type Gd-Chelate. La seconde utilise des AC de type USPIO et consiste en l'acquisition d'images avant et après son injection. Les résultats montrent que les deux approches fournissent des valeurs de VSI similaires en accord avec les valeurs rapportées dans les publications pour ce type de gliome. Cette étude montre aussi que l'administration d'une pré-dose de Gd améliore l'estimation du VSI.

#### 4.3.1. $VSI\{USPIO\}$ vs $VSI\{Gd1\}$

L'approche DSC requière l'utilisation d'une technique d'imagerie rapide aux dépens de la résolution spatiale des images. La vitesse d'acquisition doit permettre d'échantillonner correctement le 1<sup>er</sup> passage de l'AC. L'injection de l'AC doit être rapide tout spécialement chez le rat où le rythme cardiaque est élevé ( $\approx 300$  pulsations.min<sup>-1</sup>). Malgré des injections manuelles dans notre étude, la dispersion des valeurs de VSI est inférieure à 10 % dans le tissu controlatéral.

Le calcul du VSI à partir de la méthode de DSC suppose que le SDR soit atteint au pic de concentration de l'AC, ce que les valeurs de  $\Delta\chi$  mesurées suggèrent. Cette valeur de susceptibilité magnétique peut aussi être estimée à partir des valeurs de relaxation  $\Delta R_2^{SE}$ . Cette estimation conduit à une valeur de  $\Delta\chi = 0,13 \pm 0,04$  ppm pour les deux injections. Cette valeur est similaire à celle obtenue à partir des  $\Delta R_2^{GE}$  mais son écart-type est 25 % supérieur. Cela est dû au plus faible RSB des images en écho de spin et la valeur de  $\Delta\chi$  estimée en écho de gradient paraît plus robuste.

Dans notre modèle d'analyse, l'estimation du VSI par l'approche DSC repose sur l'estimation d'une valeur de  $\Delta\chi$  que l'on suppose homogène sur l'ensemble du cerveau. Cette hypothèse est valable à l'équilibre une fois que l'AC s'est dilué dans le sang et en absence d'extravasation. Cela ne semble donc pas compatible avec une estimation basée sur le premier passage de l'AC, de surcroît dans le cas pathologique de tumeur où la microvascula-

risation est modifiée. A l'inverse, le bon accord entre les différentes valeurs de VSI semble confirmer cette hypothèse. Elle est par ailleurs appuyée par le fait que les MTT mesurés dans les différents tissus sont similaires ( $MTT = 3,3 \pm 0,4$  s et  $3,1 \pm 0,6$  dans le tissu controlatéral et tumoral respectivement) et que le volume sanguin de ce type de tumeur reste comparable à celui du tissu controlatéral à J+15 et J+17 après l'implantation (Vahle *et al.* 2008). Cette approche nécessite donc d'être évaluée pour d'autres modèles de tumeurs.

Une autre approche consiste à estimer la valeur de  $\Delta\chi$  à partir de l'estimation du CBV une fois normalisé par rapport au tissu controlatéral ou sur l'ensemble du cerveau (Kiselev *et al.* 2005). Dans cette approche le VSI est obtenu par un ajustement linéaire entre  $\Delta R_2^{GE}$  et  $\Delta R_2^{SE}$  lors du passage du bolus. Cette technique nécessite que les conditions du SDR soient vérifiées sur l'ensemble des points temporels, ce qui n'est pas le cas dans notre étude.

De manière surprenante, alors que les valeurs de  $VSI\{USPIO\}$  et  $VSI\{Gd_j\}$  concordent, la corrélation entre les valeurs de  $\Delta R_2^{GE}\{Gd_j\}$  et  $\Delta R_2^{GE}\{USPIO\}$  et entre les valeurs de  $\Delta R_2^{SE}\{Gd_j\}$  et  $\Delta R_2^{SE}\{USPIO\}$  est mauvaise. Cela suggère que les variations qui affectent les vitesses de relaxation  $\Delta R_2^{GE}$  et  $\Delta R_2^{SE}$  (bruit physiologique, variation de  $R_l$  entre la ligne de base et le pic de concentration), quand elles sont mesurées simultanément, se compensent quand leur rapport est considéré.

#### 4.3.2. $VSI\{Gd_1\}$ vs $VSI\{Gd_2\}$

L'estimation de  $VSI\{Gd_2\}$  apparaît significativement ( $p < 0,05$ ) plus grande que  $VSI\{Gd_1\}$ . Le graphique de Bland-Altman comparant  $\Delta R_2^{GE}\{Gd_1\}(t_p)$  et  $\Delta R_2^{GE}\{Gd_2\}(t_p)$  montre un léger biais dans l'estimation des vitesses de relaxation  $\Delta R_2^{GE}$ . Différents phénomènes peuvent conduire à ce biais. Plusieurs groupes ont rapporté un comportement quadratique, pour le compartiment vasculaire, entre les variations de  $\Delta R_2^{GE}$  et la concentration en AC. Si ce comportement s'applique au tissu, alors une variation identique de la concentration en AC induit un  $\Delta R_2^{GE}$  différent si la vitesse de relaxation  $R_{20}^{GE}$  au niveau de la ligne de base diffère d'une injection à l'autre. Une autre hypothèse réside dans un changement de régime dans l'échange d'eau entre la première et la seconde injection. Avant la première injection, le sang et le compartiment extravasculaire sont en échange rapide. Au passage du Gd, et/ou pendant la seconde injection, étant donnée l'augmentation de la vitesse de relaxation longitudinale  $R_l$ , le régime d'échange est susceptible de devenir intermédiaire ou lent.

Afin d'investiguer ces effets, il est nécessaire de compléter l'information dont on dispose. Une approche, qui sera présentée au Chapitre 5, consiste à utiliser une séquence spirale multi-échocs qui permet d'échantillonner la décroissance du signal en écho de gradient lors du passage du bolus.

#### 4.3.3. Conclusion

Les valeurs de VSI obtenues avec la méthode dynamique (évaluées au pic de concentration de Gd) et la méthode à l'équilibre concordent dans le tissu controlatéral comme dans la tumeur. Ces valeurs sont reproductibles. À l'inverse de l'estimation des paramètres de perfusion standards ( $BV_f$ , CBF, MTT, TTP), le VSI n'est que très peu amélioré lorsqu'il est estimé sur la seconde injection d'AC. Ces résultats suggèrent donc que l'approche DSC, à 3 T ou à plus haut champ magnétique, permet d'accéder à une mesure robuste du VSI. Cette information est importante pour le développement de l'emploi cette approche chez l'homme.



# Chapitre 5.

## SEQUENCE SPIRALE MULTI-ÉCHOS & EFFET DE L'EXTRAVASATION

### Sommaire

---

<b>5.1. Séquence multi-échos de gradient spirale .....</b>	<b>74</b>
5.1.1. Principe .....	74
5.1.2. Trajectoire et refocalisation .....	81
<b>5.2. Images et quantification de <math>R_2^{GE}</math> .....</b>	<b>86</b>
5.2.1. Matériels et méthodes.....	87
5.2.2. Résultats.....	87
<b>5.3. Application au suivi de bolus.....</b>	<b>89</b>
5.3.1. Matériels et Méthodes .....	89
5.3.2. Résultats.....	90
5.3.3. Discussion.....	91

---

Les effets de susceptibilité magnétique et de relaxation longitudinale sont tous deux présents dans les expériences de DSC. Pour les séparer, il a été proposé d'acquérir des images sur au moins deux échos de gradient durant le passage de l'AC (Barbier *et al.* 1999, Heiland *et al.* 1999, Sourbron *et al.* 2009). Ce type d'acquisition ne doit pas affecter la résolution temporelle nécessaire à la caractérisation du passage de l'AC. Classiquement, les images sont acquises avec des blocs de type EPI (Echo Planar Imaging, (Mansfield 1977)). Le bloc d'imagerie spirale (Ahn *et al.* 1986) offre une alternative à l'EPI et a l'avantage d'autoriser des temps d'écho courts.

Le laboratoire dispose d'un savoir-faire dans le domaine de l'imagerie spirale à travers des travaux de spectroscopie (Hiba *et al.* 2003, Hiba *et al.* 2004, Tachrount 2010) et de mesure de trajectoires (Beaumont *et al.* 2007). Riche de cette expertise, nous avons pu mettre en place une séquence d'imagerie spirale multi-échos sur les imageurs Bruker 4,7 T et 7 T de la plateforme IRM petit animal du GIN. N'ayant pas accès aux codes sources du module spirale existant sur les consoles d'acquisition Bruker, le bloc d'imagerie a fait l'objet d'une réécriture permettant l'acquisition multi-échos. Nous avons pour cela théorisé une forme de gradient permettant la refocalisation précise dans l'*espace-k* à chaque écho et proposé une méthode de correction pour palier les imperfections matérielles. Ce travail de refocalisation a fait l'objet d'une communication orale et d'une communication écrite lors des conférences de l'ESMRB 2009 et de l'ISMRM 2010 respectivement.

## 5.1. Séquence multi-échocs de gradient spirale

### 5.1.1. Principe

Un examen de l'état de l'art de cette technique a récemment été proposé par Delattre *et al.* (Delattre *et al.* 2010). Le principe de l'acquisition spirale consiste à parcourir l'espace des fréquences spatiales de l'image, espace-k, suivant une trajectoire spirale (Glover 1999). Cette trajectoire offre une couverture optimale de l'espace-k (non acquisition des fréquences périphériques qui n'influencent que très peu la qualité de l'image) et un bon RSB (départ de la trajectoire du centre de l'espace-k, minimisation du temps d'écho). Par ailleurs, à la différence de l'EPI, elle fait une utilisation symétrique des gradients d'imagerie ce qui permet un balayage de l'ensemble de l'espace-k en un minimum de temps. Elle est de plus moins sensible aux artefacts de flux que l'EPI (Meyer *et al.* 1992). Tout comme en EPI, l'espace-k peut être couvert par plusieurs entrelacements. Utiliser des entrelacements permet de maintenir des durées d'acquisition courtes et donc, des signaux peu affectés par la relaxation transversale. Avec les trajectoires spirales, chaque entrelacement a l'avantage de commencer au centre de l'espace-k, ce qui permet d'utiliser l'information de phase à l'origine pour corriger certains artefacts, comme ceux liés au mouvement (Liu *et al.* 2004). Pour ces raisons, ce type de séquence est largement utilisé en imagerie cardiaque (Ryf *et al.* 2004), fonctionnelle (Truong & Song 2008), spectroscopique (Hiba *et al.* 2003) ou de perfusion (Paulson *et al.* 2008). Elle nécessite, cependant, un traitement particulier à la reconstruction qui s'avère délicat en imagerie parallèle.

#### 5.1.1.1. Trajectoires Spirales

Parmi les trajectoires possibles, on distingue celles à densité fixe (l'échantillonnage radial est constant (Glover 1999, Duyn & Yang 1997) de celles à densité variable (Kim *et al.* 2003). Les trajectoires spirales à densité variable (*VDS* pour Variable Density Spiral) permettent le sur-échantillonnage du centre de l'espace-k (où se trouve le maximum de l'information) et le sous-échantillonnage de sa périphérie. L'idée étant de concentrer l'échantillonnage là où le signal est le plus intense. Sous l'environnement ParaVision 5 qui pilote les imageurs du laboratoire, nous avons implémenté l'approche proposée par Kim, extension de celle proposée par Glover, qui permet d'optimiser la trajectoire en fonction des paramètres limitants de la machine (amplitude maximale des gradients,  $G_m$ , vitesse maximale de commutation des gradients (slew-rate),  $S_m$ ).

L'équation qui décrit une trajectoire VDS dans l'espace-k est basée sur la forme de la spirale d'Archimède est prend la forme (Kim *et al.* 2003) :

$$k(\tau) = k_{max}\tau^\alpha \exp(i\theta\tau) \quad (5.1)$$

où

- $k_{max}$  est la valeur maximale échantillonnée dans l'espace-k, égale à  $N/(2fov)$ , où  $N$  est la taille de la matrice sur laquelle est reconstruite l'image et  $fov$  correspond au champ de vue de l'image.
- $\tau$  est une fonction du temps normalisée entre 0 et 1 (*cf.* Eq (5.4) et (5.5)).
- $\alpha$  définit la variation de la densité de la spirale.
- $\theta$  est le paramètre angulaire de la spirale ;  $\theta = 2\pi n$ , où  $n$  est le nombre de tours de la spirale.

Le cas  $\alpha = 1$  correspond à une trajectoire spirale d'Archimède, comme celle définie par Glover. Les amplitudes des gradients du plan d'encodage,  $G_x(t)$  et  $G_y(t)$ , sont respectivement définies comme la partie réelle et imaginaire de la dérivée de  $k(\tau(t))$  par rapport au temps  $t$ . C'est donc la variable  $\tau(t)$  qui dicte la forme de cette trajectoire. Pour minimiser la durée de la trajectoire, il faut travailler aux limites d'utilisation des gradients fixées par les valeurs de  $G_m$  et  $S_m$ . Au départ de la trajectoire, les gradients ont une amplitude et une vitesse nulles. On distingue alors deux régimes différents. Dans une première phase les gradients décrivent la trajectoire spirale avec leur vitesse maximale ( $S_m$ ). Si la trajectoire n'est pas terminée durant ce premier régime, les gradients parviennent à leur amplitude maximale ( $G_m$ ). Si cette amplitude est atteinte, le régime change et la trajectoire se termine dans une seconde phase qui voit les gradients osciller entre leurs valeurs maximales.

En exprimant les vitesses de commutation,  $S(t)$ , et l'amplitude des gradients,  $G(t)$ , en fonction de  $\tau(t)$  :

$$G(t) = \frac{\dot{k}}{\gamma} = \frac{\dot{\tau}}{\gamma} \frac{dk}{d\tau} \quad (5.2)$$

$$S(t) = \dot{G}(t) = \frac{\dot{\tau}^2}{\gamma} \frac{d^2k}{d\tau^2} + \frac{\ddot{\tau}}{\gamma} \frac{dk}{d\tau} \quad (5.3)$$

et en imposant soit  $|G(t)| < G_m$  soit  $|S(t)| < S_m$ , on tire deux expressions pour  $\tau(t)$ .

Dans le régime limité par  $S_m$ , en négligeant le second terme de l'équation (5.3), on obtient :

$$\tau_S(t) = \left( \left( \frac{\alpha}{2} + 1 \right) \sqrt{\frac{S_m \gamma}{k_{max} \theta^2}} t \right)^{\frac{1}{\frac{\alpha}{2} + 1}} \quad (5.4)$$

Dans celui limité par  $G_m$ , en supposant  $(\theta\tau/\alpha)^2 \gg 1$ , on obtient :

$$\tau_G(t) = \left( \frac{G_m \gamma}{k_{max} \theta} (\alpha + 1) t \right)^{\frac{1}{\alpha + 1}} \quad (5.5)$$

Le changement de régime s'effectue pour le temps au bout duquel les gradients atteignent la valeur  $G_m$  dans le régime limité par  $S_m$ .

Il reste alors à définir le nombre de tours,  $n$ , de la spirale. La distance radiale séparant les deux derniers tours doit permettre d'échantillonner les fréquences spatiales en respectant le critère de Nyquist. On tire la relation suivante :

$$n = \left( 1 - \left( 1 - \frac{2}{N} \right)^{1/\alpha} \right)^{-1} \quad (5.6)$$

Cependant, afin de gagner en rapidité, il a été observé, de manière empirique, que l'on pouvait se permettre de sous-échantillonner la périphérie de l'espace-k sans dégrader l'image (Beaumont 2007). La formule précédente devient alors :

$$n = \left( 1 - \left( 1 - \frac{2}{N \cdot \beta} \right)^{1/\alpha} \right)^{-1} \quad (5.7)$$

Si le paramètre  $\beta$  est supérieur ou égal à 1, le critère de Nyquist est respecté. Sinon, l'extérieur de la spirale est sous-échantillonné. Lorsque la densité  $\alpha$  est supérieure à 1, nous travaillons avec  $\beta = 2/3$ .

- *Discrétisation de la forme des gradients*

Une fois l'expression du paramètre  $\tau$  établie, les formes de gradients peuvent être calculées à partir de l'expression (5.2). Or les formes doivent nécessairement tenir compte du temps d'échantillonnage,  $\Delta T$ , des gradients. Les gradients doivent donc être calculés à partir d'une forme discrète :

$$g(t) = \frac{k(t)}{\gamma} = \frac{k_{max}}{\gamma} \frac{\tau^\alpha(t) \exp(i\theta\tau) - \tau^\alpha(t - \Delta T) \exp(i\theta(\tau - \Delta T))}{\Delta T} \quad (5.8)$$

Du fait de cette discrétisation et de l'expression de  $\tau(t)$  dans le régime limité par  $S_m$ , une discontinuité de la trajectoire a été rapportée à l'origine de l'espace-k (Kim *et al.* 2003). Pour la limiter, Glover a proposé de réduire la vitesse de commutation des gradients à l'origine (Glover 1999). Zhao *et al.* ont proposé d'augmenter la vitesse de commutation des gradients de manière exponentielle jusqu'à sa valeur maximale (Zhao *et al.* 2008). L'expression de  $\tau(t)$  s'en trouve alors légèrement modifiée. En pratique, nous avons pu constater que cette discontinuité est lissée dès que le paramètre de densité  $\alpha$  devient supérieur à 1. Nous nous sommes donc tenus à la forme de trajectoire décrite par Kim *et al.* (Kim *et al.* 2003).

- *Précisions sur l'implémentation*

En pratique, il est convenable de se fixer une limite d'utilisation des gradients légèrement en deçà de leurs valeurs maximales afin de limiter leur taux d'utilisation (duty cycle). Cette limite a été fixée à 90 % du maximum (recommandation du constructeur). Par ailleurs, étant donnée la forte amplitude des gradients des imageurs pour petits animaux actuels (640 mT/m sur les deux imageurs du laboratoire), lorsque la trajectoire passe en régime limité par  $G_m$ , la vitesse de déplacement dans l'espace-k peut devenir trop rapide pour respecter le critère de Nyquist. Cette limite est imposée par la fréquence d'échantillonnage (BW pour Band Width). Il est donc nécessaire d'adapter la valeur de  $G_m$  en fonction de cette dernière :  $G_m < BW/(\gamma \cdot fov)$ .

### 5.1.1.2. Reconstruction

Intrinsèquement, en imagerie spirale, l'espace-k est échantillonné de manière non cartésienne, et l'algorithme de transformée de Fourier rapide (FFT, pour *Fast Fourier Transform* (Cooley & Tukey 1965)) ne peut plus être appliqué directement. Plusieurs techniques ont été proposées pour reconstruire ces données. La première consiste à utiliser la transformée de Fourier discrète en pondérant les données acquises de l'espace-k (Maeda *et al.* 1988). Cette technique, bien que de moins en moins coûteuse en temps de calcul, est rarement utilisée en IRM.

Les techniques les plus courantes sont basées sur des algorithmes dits de *gridding*. Ils consistent à interpoler les données de l'espace-k sur une grille cartésienne afin de pouvoir appliquer l'algorithme de FFT. Cette interpolation induit cependant des erreurs dans l'espace-k qui se répercutent,

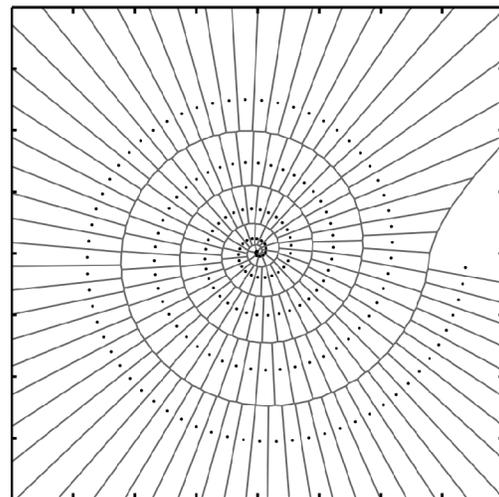


FIGURE 5.1 – Exemple de diagramme de Voronoi sur un segment spiral à densité variable ( $\alpha = 2$ ).

après FFT, sur l'ensemble de l'image. Les résultats les meilleurs sont obtenus avec des noyaux de convolution. Parmi l'ensemble des noyaux envisageables, la reconstruction avec un noyau de Kaiser-Bessel semble fournir une image de qualité supérieure (Jackson *et al.* 1991). L'image finale doit être divisée par la TF du noyau de manière à corriger les distorsions d'intensité (dé-apodisation).

Lorsque des données sont acquises le long d'une trajectoire spirale, leur distribution non-uniforme dans l'espace-k doit être compensée par une fonction adéquate, que l'on nomme fonction de compensation de densité (DCF), afin de permettre l'application de la FFT ensuite. Cette fonction prend différentes formes suivant les méthodes considérées. Meyer propose par exemple d'utiliser la fonction analytique de la trajectoire pour la calculer (Meyer *et al.* 1992). Cette technique devient cependant difficile à appliquer dès que la trajectoire effective s'écarte de la trajectoire théorique comme on le constatera par la suite. Une méthode communément retenue et généralisable à n'importe quelle trajectoire est basée sur les diagrammes de Voronoi (*cf.* FIG. 5.1, (Voronoi 1908)). Cette technique permet la décomposition de l'espace-k en un sous ensemble de régions polygonales contenant toutes un unique point et dont chaque arrête est définie par la médiatrice du segment de droite qui lie ce point à ses plus proches voisins. Chaque région représente l'espace occupé par un point dans l'espace-k. Cette aire est alors utilisée comme DCF pour corriger la non-uniformité de l'échantillonnage spiral. Cette technique nécessite la connaissance *a priori* de la trajectoire mesurée dans l'espace-k.

En pratique, nous avons pu utiliser un algorithme déjà existant au laboratoire développé par M. Tachrount, et reprenant les travaux de M. Beaumont (deux doctorants du laboratoire). Il est basé sur une méthode de gridding avec noyau de convolution de type Kaiser-Bessel (Largeur 4 pixel,  $\beta = 18,5547$  conformément à (Jackson *et al.* 1991)). La fonction de compensation a été retravaillée de manière à gérer les aires en théorie infinies correspondant au dernier tour de la spirale. Après gridding et compensation, la FFT est appliquée sur une matrice deux fois plus grande (facteur de sur-échantillonnage) de manière à rejeter en dehors du champ de vue final de l'image les artefacts « circulaires » qui apparaissent en spirale. De plus on applique avant la FFT une procédure de « zero filling » de manière à améliorer le rendu de l'image.

### 5.1.1.3. Séquences spirales multi-échos

Dans les séquences multi-échos, le bloc d'imagerie est répété plusieurs fois (*cf.* FIG. 5.2). En spirale, la trajectoire doit nécessairement repartir du centre de l'espace-k à chaque écho et une trajectoire de refocalisation doit être calculée précisément. Idéalement, cette trajectoire doit être la plus rapide possible afin d'acquérir le maximum d'images en un minimum de temps. Pour y satisfaire, il convient de travailler avec la vitesse de commutation des gradients la plus grande possible ( $S_m$ ). Nous avons donc développé une technique qui, à partir de n'importe quel point de l'espace-k et pour n'importe quelle vitesse de parcours, permet de calculer la trajectoire de refocalisation optimale correspondante.

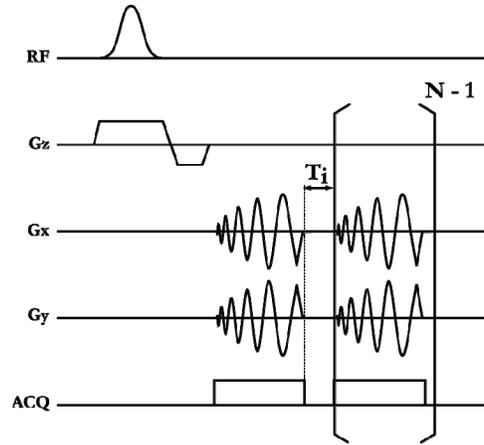


FIGURE 5.2 – Chronogramme de la séquence spirale multi-écho.  $N$  correspond au nombre d'échos et  $T_i$  au temps entre 2 spirales successives.

- *Forme théorique de la refocalisation*

Les gradients en X et Y peuvent être traités séparément. Considérons une trajectoire spirale se terminant au point d'abscisse  $k_0$  avec une vitesse le long de cet axe  $g_0$ . Dans les figures qui suivront, ces deux grandeurs sont considérées comme négatives à titre d'exemple. La trajectoire de refocalisation doit permettre de rejoindre l'origine et de s'y arrêter (vitesse nulle,  $g = 0$ ). La Figure 5.3 illustre la forme des gradients décrivant une telle trajectoire en considérant qu'en sortie de l'amplificateur l'intensité délivrée aux bobines de gradients est continue.

Les aires A et B doivent obéir à la relation  $A+B = -k_0$ . En fixant la vitesse des gradients à  $S_m$ , on peut alors montrer que les temps  $T_d$  et  $T_t$  s'expriment, quelque soient les valeurs de  $g_0$  ou  $k_0$ , comme :

$$T_d = \frac{\Lambda g_0 + \sqrt{\Delta}}{S_m} \quad (5.9)$$

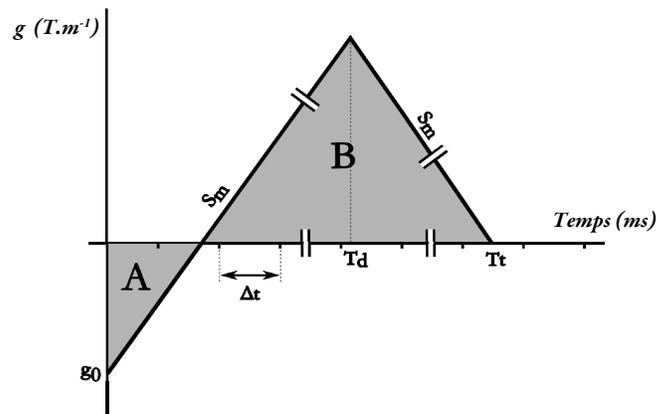


FIGURE 5.3 – Illustration de la forme de gradient appliquée pour effectuer la trajectoire de refocalisation à partir d'un point de l'espace-k,  $k_0$ , ayant une vitesse  $g_0$ . La relation  $A+B = -k_0$ . La vitesse des gradients est  $S_m$  et leur amplitude est nulle en fin de trajectoire.

$$T_t = \frac{\Lambda g_0 + 2\sqrt{\Delta}}{S_m} \quad (5.10)$$

avec :

$$\Lambda = \text{sign}(k_0 + \text{sign}(g_0) \frac{g_0^2}{2S_m}) \quad (5.11)$$

$$\Delta = \frac{g_0^2}{2} + \Lambda k_0 S_m \quad (5.12)$$

Or ces expressions ne tiennent pas compte du pas d'échantillonnage,  $\Delta T$ , des gradients. Les gradients effectifs prennent la forme illustrée sur la Figure 5.4A. On constate, sur cet exemple, que l'aire couverte par la forme effective des gradients n'est plus égale à  $k_0$ . Cette forme doit être corrigée des aires C et D. Dans ce dessin, et afin que la vitesse des gradients reste en deçà de  $S_m$ , la valeur de l'amplitude des gradients sur la dernière rampe de retour est ajustée par un paramètre,  $\psi$ . Les différentes aires, C, D et E s'écrivent comme :

$$\begin{aligned} C &= \frac{\Delta t + \frac{|g_2 - g_1|}{S_m}}{2} [(T_d - T_1)S_m + |g_1| - \min(|g_1|, |g_2|) - |g_1 - g_2|] \\ D &= \frac{|g_{n-1}|(T_n - T_t)}{2} \\ E &= \psi(T_n - T_2) \end{aligned} \quad (5.13)$$

Et la valeur de l'amplitude  $\psi$  est donnée par :

$$\psi = \frac{C - D}{E} \quad (5.14)$$

Chaque entrelacement possède alors sa propre rampe de refocalisation. La Figure 5.5 présente les types de tra-

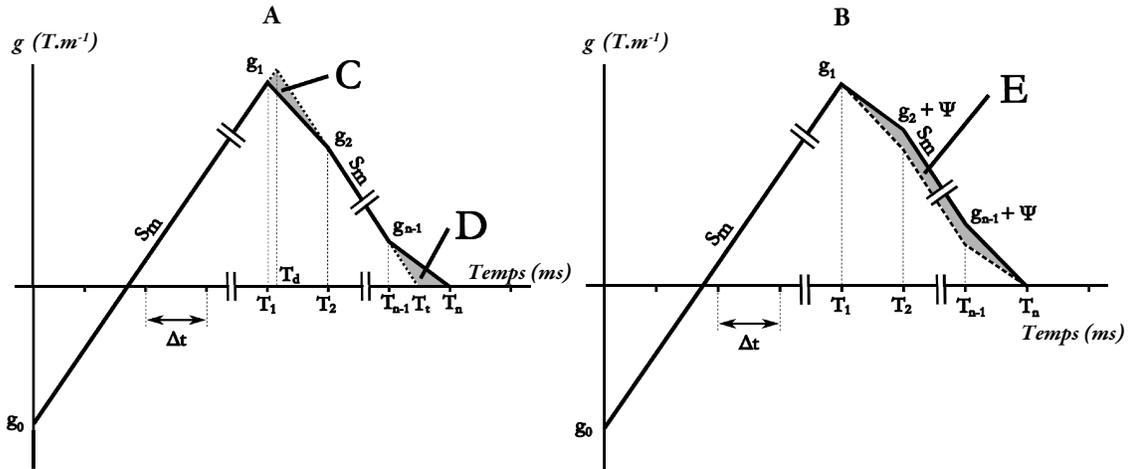


FIGURE 5.4 – (A) Forme des gradients une fois leur discrétisation prise en compte. (B) Forme finale des gradients de la trajectoire de refocalisation. Pour l'illustration le pas de discrétisation des gradients a été très largement augmenté. En pratique, les rampes de gradient s'effectuent sur d'avantage de  $\Delta t$ .

jectoires obtenues pour deux entrelacements. Avec cette technique, en fonction des entrelacements, les trajectoires de refocalisation sont différentes (cf. FIG. 5.5B). Le temps de refocalisation n'est pas identique. Le temps

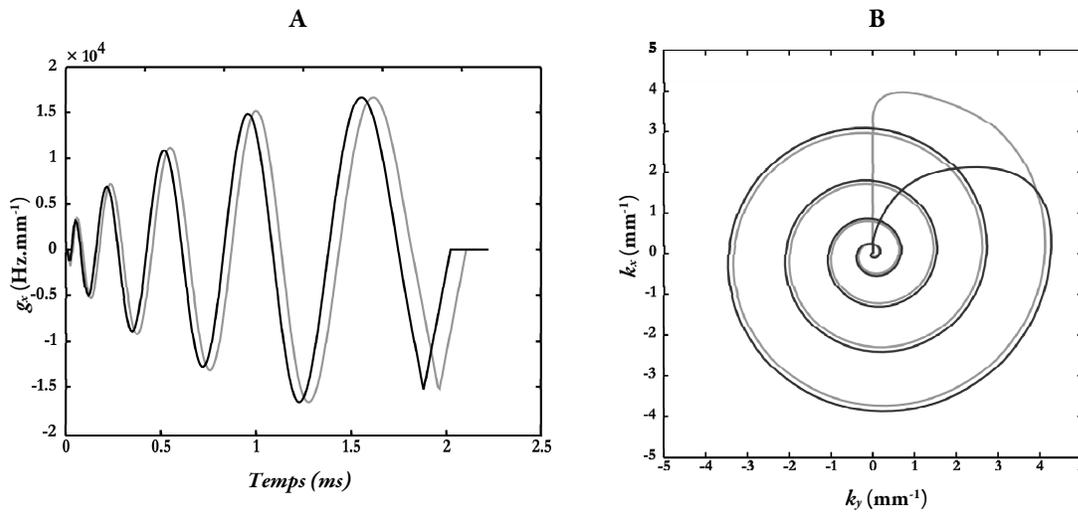


FIGURE 5.5 – Exemple de deux entrelacements sur une spirale avec 16 entrelacements, une matrice  $128 \times 128$ , un  $fov$  de  $30 \times 30 \text{ mm}^2$  et un temps d'échantillonnage des gradients de  $8 \mu\text{s}$ . (A) Formes des gradients selon  $x$  de deux entrelacements d'une trajectoire spirale. (B) Trajectoires associées dans l'espace- $k$ . On peut remarquer que les deux trajectoires de refocalisation sont différentes.

minimal entre deux échos est donc fixé par le segment présentant le temps de refocalisation le plus long. Cette approche a été implémentée sur les imageurs Bruker.

Il convient alors de vérifier si ces formes théoriques de gradient produisent bien les trajectoires voulues.

- *Technique de mesure de trajectoire*

La reconstruction des images spirales nécessite la connaissance exacte des coordonnées des points acquis dans l'espace- $k$ . Or du fait des courants de Foucault ou des imperfections des différents blocs constituant l'imageur, et malgré les différents systèmes de compensation mis en place (gradients blindés, courant de pré-emphase), des écarts entre trajectoires théorique et effective sont observés. Ces écarts conduisent à des distorsions dans l'image (rotation, inhomogénéité de l'intensité). Ils sont d'autant plus importants que le système est fortement sollicité. La recherche de résolution spatiale de plus en plus élevée, qui entraîne l'utilisation de gradients de champ magnétique d'amplitude toujours plus intense et de vitesses de commutation toujours plus rapides, accentue d'autant ces écarts.

Pour les prendre en compte, différentes approches ont été envisagées. Récemment, à partir de la comparaison entre la trajectoire théorique et la trajectoire mesurée, Tan *et al.* ont proposé un modèle qui permet d'estimer les délais parasites et les courants de Foucault sur chacun des canaux de gradients (Tan & Meyer 2009). Une fois cette calibration effectuée, cette méthode permet d'estimer la déviation de n'importe quelle forme de gradient fournie au système, *i.e.* elle ne nécessite qu'une seule calibration pour l'ensemble des trajectoires utilisées. Une autre méthode, plus ancienne mais pour laquelle le laboratoire possède une expertise (Beaumont *et al.* 2007), repose sur la mesure de la trajectoire. L'image est alors reconstruite à partir de la trajectoire mesurée. Cela nécessite, cependant, de réaliser la mesure pour chaque trajectoire utilisée. Dans notre cas, l'intérêt de la mesure de trajectoire est double : calibrer les trajectoires pour améliorer la reconstruction ; vérifier la refocalisation entre chaque écho.

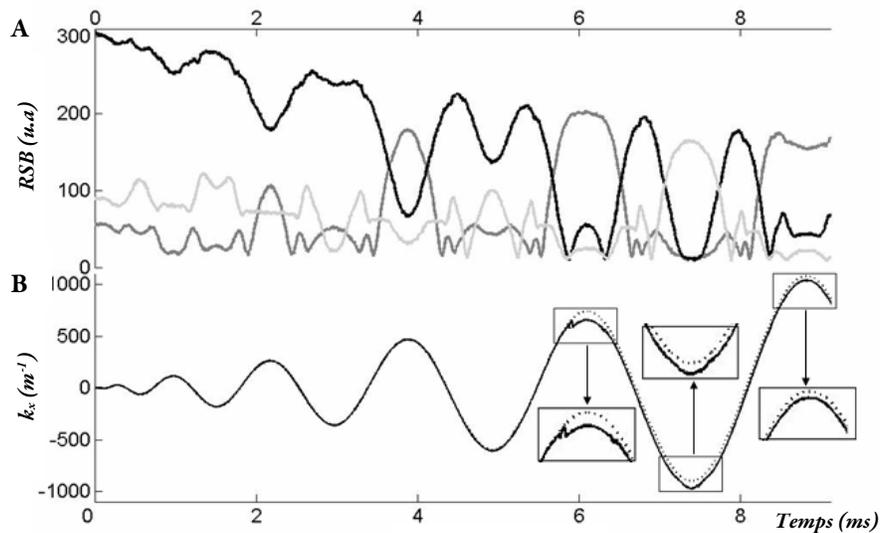


FIGURE 5.6 – (A) RSB du signal acquis après une sélection de tranche seule (courbe noire) comparé à ceux des signaux acquis après une sélection de tranche suivi d'un gradient de déphasage soit positif soit négatif (signaux représentés par les courbes grises). (B) Evolutions de la coordonnée  $k_x$  mesurées avec la méthode de Zhang *et al.* (trait plein) et la méthode de Beaumont *et al.* (trait pointillé). Les inserts représentent des agrandissements sur des portions particulièrement bruitées. (Adapté de Beaumont 2007).

Différentes techniques de mesure de trajectoire ont fait l'objet de publications. Elles peuvent être fastidieuses (Alley *et al.* 1998) et nécessiter le déplacement de l'échantillon à l'intérieur de l'aimant (Mason *et al.* 1997). La technique proposée par Zhang *et al.* (Zhang *et al.* 1998) utilise les signaux provenant deux tranches placées orthogonalement à chaque axe de gradient à calibrer. La trajectoire selon un axe est calculée à partir de la différence de phase des signaux des deux tranches lorsque la forme de gradient est appliquée le long de ce même axe. Lorsqu'on travaille, cependant, à haute résolution spatiale, cette technique peine à mesurer les hautes fréquences spatiales. En effet, on peut montrer que pour une épaisseur de coupe et une fréquence spatiale donnée, le signal provenant des tranches est complètement déphasé et sa phase ne peut être calculée précisément. Beaumont *et al.* proposent de palier cet effet en ajoutant des lobes de gradient (le long de l'axe de gradient à calibrer, de sens opposé et fonction de l'épaisseur de la tranche) qui décale en phase le signal provenant de la tranche utilisée pour mesurer la trajectoire (*cf.* FIG. 5.6) (Beaumont *et al.* 2007). Cette technique a été retenue pour mesurer les trajectoires.

Afin d'améliorer le RSB et ainsi la durée d'acquisition des trajectoires, ces dernières sont calibrées *in vitro* sur un fantôme d'eau de forme cylindrique. La reproductibilité des trajectoires a été vérifiée.

## 5.1.2. Trajectoire et refocalisation

### 5.1.2.1. Problème de la refocalisation

Pour chaque nouvel écho, un décalage de la trajectoire est observé. La Figure 5.7A présente la trajectoire mesurée dans le cadre d'une séquence avec 10 échos ( $T_E = [1,75 \text{ ms}/\Delta T_E = 2,5 \text{ ms}/2,3 \text{ ms}]$ , matrice :  $128 \times 128$ ,  $fov = 30 \times 30 \text{ mm}^2$ , 16 entrelacements). Un seul entrelacement est montré pour plus de clarté. La Figure 5.7B présente un agrandissement centré sur l'origine de l'espace-k.

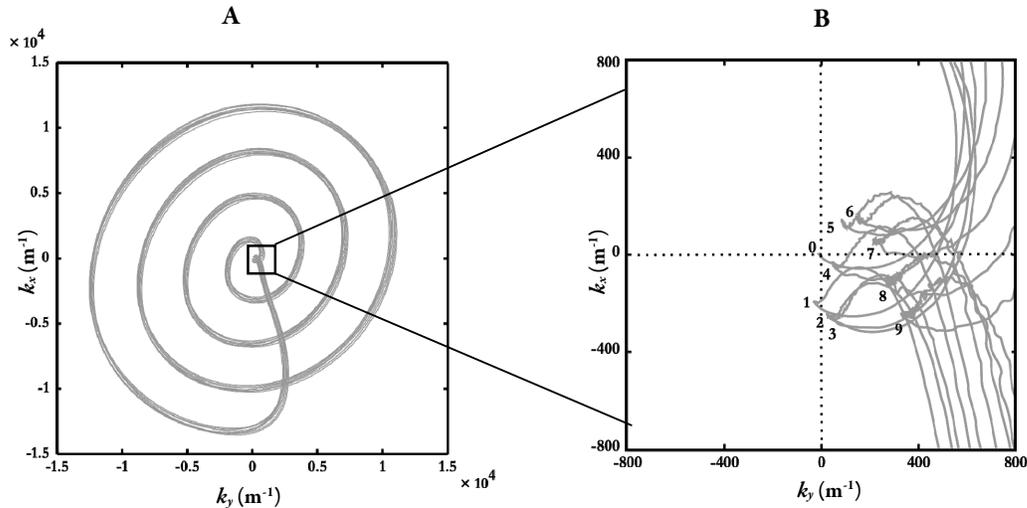


FIGURE 5.7 – (A) Trajectoire mesurée pour un entrelacement et 10 échos. (B) Zoom sur l'origine de l'espace-k. Les chiffres présentent le point de départ de chaque écho (0 à 9).

Chaque chiffre correspond au point de départ de chaque écho. On constate que l'écart entre chaque nouvel écho n'est pas constant sur les premiers échos mais qu'il semble le devenir à partir d'un certain nombre (le 6<sup>ème</sup> dans cet exemple). Pour le dernier écho, le décalage est de l'ordre de  $10 \times \Delta k$ . De par les imperfections matérielles, la refocalisation doit être améliorée.

#### 5.1.2.2. Correction de la refocalisation

- *Méthode*

Nous avons proposé une solution simple pour palier ces imperfections. La méthode repose sur deux étapes :

- Mesurer la trajectoire, puis calculer le décalage, pour chaque entrelacement et chaque écho, entre le point de départ et le point d'arrivée.
- Pour chaque entrelacement et chaque écho, incorporer ce décalage dans le calcul des gradients de refocalisation présenté au paragraphe précédent.

- *Résultats*

Un exemple de correction est présenté sur les Figures 5.9A et 5.9B. L'amélioration de la refocalisation est clairement visible. Sur cet entrelacement, l'écart entre le dernier écho et l'origine de l'espace-k est de  $0,5 \times \Delta k$ .

Afin de parfaire l'étude de cette refocalisation il est possible de comparer le signal de précession libre d'une coupe en présence et en absence des gradients d'encodage. La Figure 5.8 présente les signaux obtenus avec les entrelacements présentés sur les Figures 5.7 et 5.9. En absence d'optimisation de la refocalisation du signal, aux temps d'écho théoriques, est rapidement détruit par rapport à celui de précession libre sans gradient (FIG. 5.8). Quand la trajectoire est appliquée avec l'optimisation sur les rampes de refocalisation, le signal, à chaque temps d'écho, recouvre celui de précession libre et, de manière inattendue, le dépasse pour certains temps d'écho.

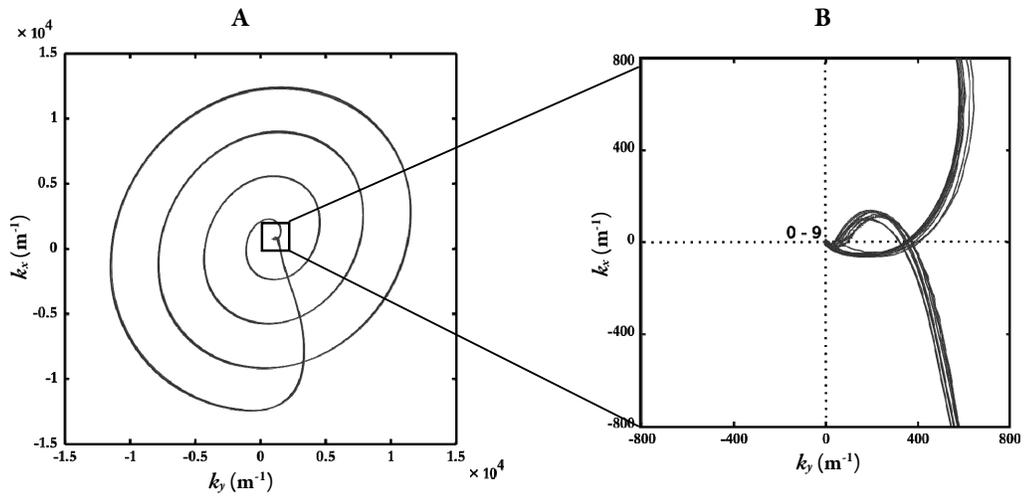


FIGURE 5.9 – (A) Trajectoire mesurée pour un entrelacement et 10 échos avec la correction des lobes de refocalisation. (B) Agrandissement sur l’origine de l’espace-k de la trajectoire corrigée.

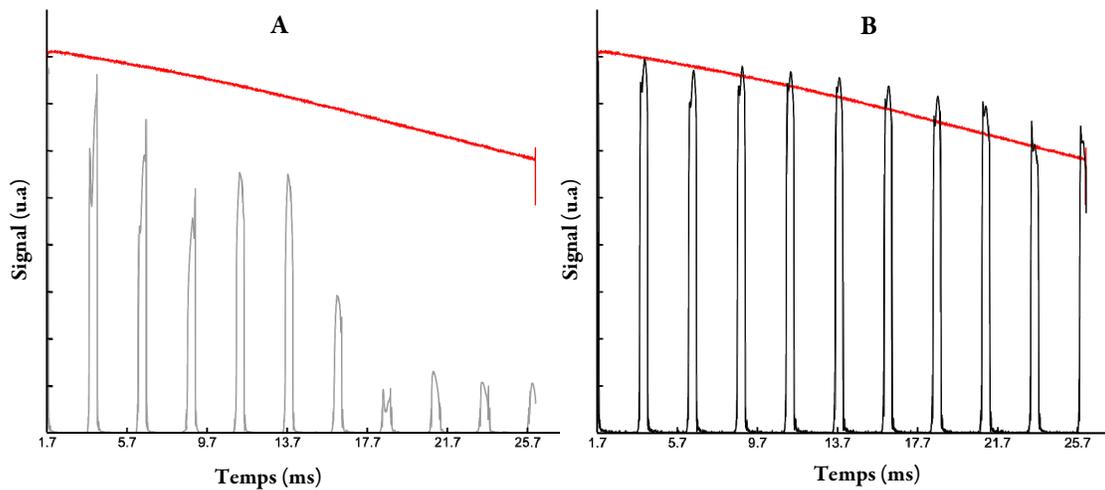


FIGURE 5.8 – Signal RMN provenant d’une tranche d’épaisseur 1 mm avec (gris) ou sans (rouge) application des gradients spiraux. (A) Avec la trajectoire non optimisée (B) Avec la trajectoire optimisée pour la refocalisation.

- *Discussion*

Lorsque cette méthode est appliquée une unique fois, il est nécessaire que la déviation entre la trajectoire théorique et la trajectoire effective du lobe de refocalisation soit négligeable. Afin d’améliorer l’optimisation il est possible d’utiliser cette méthode de manière itérative afin que les lobes de refocalisation convergent vers une solution optimale. Dans la plupart des cas cependant, une seule itération permet d’obtenir un résultat satisfaisant. Le fait que le signal mesuré avec la trajectoire corrigée soit supérieur, pour certains échos, au signal de FID, peut s’expliquer par la façon suivante : l’optimisation de l’homogénéité du champ magnétique statique diffère suivant que cette optimisation est réalisée en tenant compte ou non de la densité des protons et/ou de la sensibilité de l’antenne. En effet, sur les imageurs Bruker du laboratoire, l’optimisation de l’homogénéité de  $B_0$

est réalisée de manière automatique. À partir d'une mesure de la carte de champ magnétique, une procédure permet l'ajustement des courants des bobines de shim de manière à minimiser la dispersion des fréquences de précession dans un volume d'intérêt spécifié par l'utilisateur (procédure *MapShim* sous ParaVision 5). Cette minimisation attribue un poids identique à chaque voxel de la carte de champ magnétique. Or, le signal que l'on mesure pour réaliser la mesure de trajectoire, ou l'acquisition de la FID est fonction, entre autre, de la sensibilité de l'antenne et la densité de protons. De ce fait, le maximum du signal n'est pas nécessairement obtenu pour une dispersion minimale des fréquences de précession dans le volume mais pour une dispersion minimale *pondérée*, entre autre, par la sensibilité et la densité de protons. L'optimisation est donc dépendante de l'antenne utilisée. On a ainsi pu constater que lorsque le système d'antenne est basculé d'une configuration à l'autre (par exemple : Transmission volume/Réception surface  $\rightarrow$  Transmission volume/Réception volume) la trajectoire varie sensiblement. S'ajoute à ce phénomène celui des courants de Foucault et des courants résiduels que la technique de refocalisation exposée ici peut partiellement corriger.

- *Influence du temps  $T_i$*

Le paramètre  $T_i$  qui correspond au temps entre la fin d'une spirale et le début d'une autre (cf. FIG. 5.2), semble jouer un rôle important dans la sensibilité du processus d'optimisation aux perturbations des gradients. La Figure 5.10 présente des exemples de trajectoires pour trois  $T_i$  différents sur un exemple de séquence spirale multi-échos dont la trajectoire a été optimisée. La trajectoire varie sensiblement sur la partie acquise après que la consigne des gradients d'imagerie soit devenue nulle (flèches noires). Sur cette partie, la trajectoire subit un ensemble de perturbations avant de progressivement rejoindre un état de déplacement stationnaire. Cet état, qui n'est atteint qu'au bout d'un certain temps, se matérialise par une trajectoire rectiligne parcourue à très faible vitesse qui correspond au gradient de shim résiduel (fin de la trajectoire représentée sur la Figure 5.10C avant le départ du second écho). Les perturbations peuvent s'expliquer par l'ensemble des courants de Foucault du système et par le niveau de bruit délivré par l'amplificateur. À noter que le bruit sur la mesure de la trajectoire apparaît nettement plus visible lorsque la consigne des gradients devient nulle car le déplacement dans l'espace-

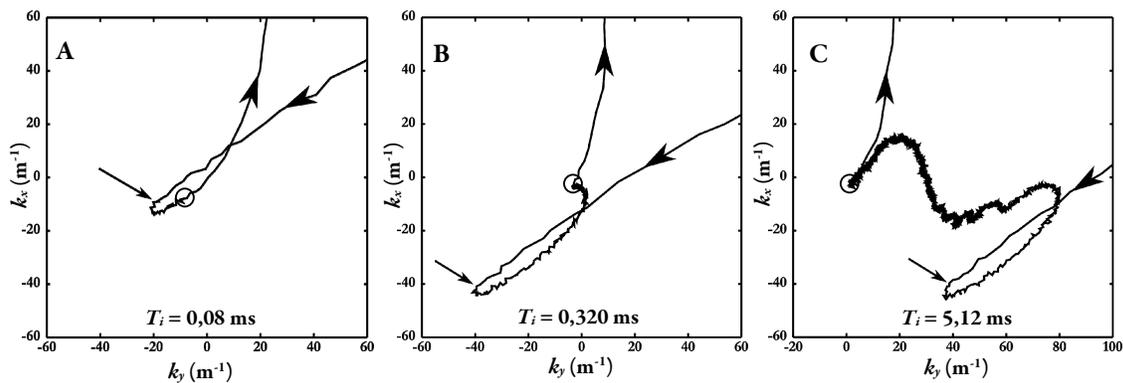


FIGURE 5.10 – Échantillon de trajectoires mesurées après optimisation des lobes de refocalisation et centrées sur la fin du premier écho et le début du second pour trois différents  $T_i$ . (A)  $T_i = 0,08$  ms (B)  $T_i = 0,32$  ms (C)  $T_i = 5,12$  ms. La flèche présente le point de l'espace- $k$  correspondant au temps pour lequel les gradients spiraux ont une consigne nulle, le cercle celui pour lequel la spirale suivante commence.

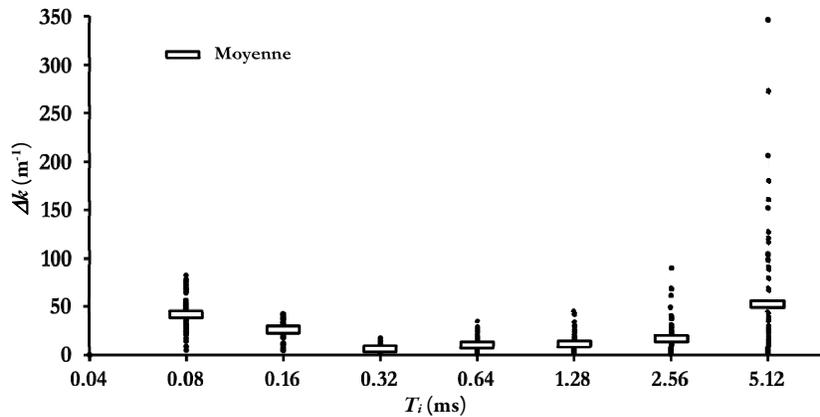


FIGURE 5.11 – Distance, dans l'espace-k, entre l'origine et le point de départ de la spirale pour chaque écho et chaque entrelacement (point 0 à 9 de la Figure 5.9) en fonction du temps  $T_i$ . Exemple sur une trajectoire avec 8 entrelacements et 10 échos. A noter l'échelle logarithme en base 2 pour l'axe des  $T_i$ .

k est lent. Ce bruit est d'autant plus important que l'amplitude du signal, maximale à l'origine de l'espace-k, est grande (l'écart type sur la phase est proportionnel à l'inverse du RSB en amplitude (Haacke *et al.* 1999)). De par ces effets, le paramètre  $T_i$  influe significativement sur la qualité de la refocalisation avec nos systèmes Bruker.

La Figure 5.11 présente, pour une séquence multi-échos de gradient spirale, l'écart entre l'origine de l'espace-k et le point de départ de chaque nouvel écho en fonction du temps,  $T_i$ , séparant deux blocs spiraux.

Un optimum est atteint pour un temps  $T_i$  d'environ 0,32 ms. Ce temps semble correspondre à un compromis entre l'effet de l'inhomogénéité du champ statique et l'effet des courants résiduels. Cette valeur a été retenue pour la plupart des acquisitions spirales qui suivront.

### 5.1.2.3. Correction de l'origine de l'espace-k.

Les temps d'écho court que l'on cherche à atteindre en imagerie spirale imposent d'utiliser des lobes de refocalisation de tranche les plus courts possibles, *i.e.* une amplitude de gradient de tranche élevée. Cela est susceptible

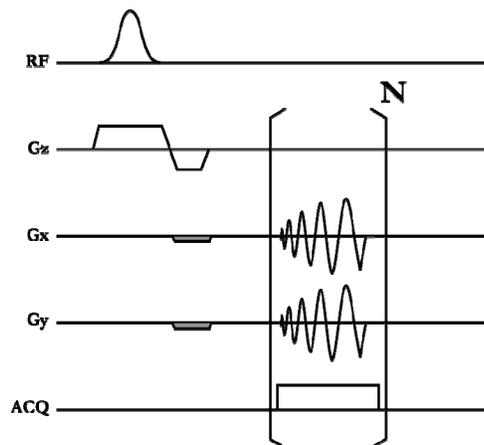


FIGURE 5.12 – Chronogramme de la séquence spirale multi écho avec lobes de corrections de l'origine de l'espace-k sur les voies de gradients X et Y.

d'induire des courants de Foucault importants dans les autres bobines du système. Du fait du parcours dans l'espace-k imposé par la trajectoire spirale, pour certains entrelacements, le signal mesuré devient alors plus important que celui de précession libre sur les premiers temps de l'acquisition (*cf.* FIG. 5.13A). L'algorithme calcule alors, à partir de la trajectoire mesurée et des signaux de FID de chaque entrelacement, la position, dans l'espace-k, qui correspond au maximum du signal. On suppose que ce maximum est atteint pour un unique entrelacement. Sa position dans l'espace-k est d'autant mieux définie que le nombre d'entrelacements est important. En introduisant alors dans la séquence des gradients de compensation sur les voies X et Y lors du lobe de refocalisation de tranche, il est possible de corriger cet écart (ces lobes sont identiques pour chaque entrelacement) (*cf.* FIG. 5.12).

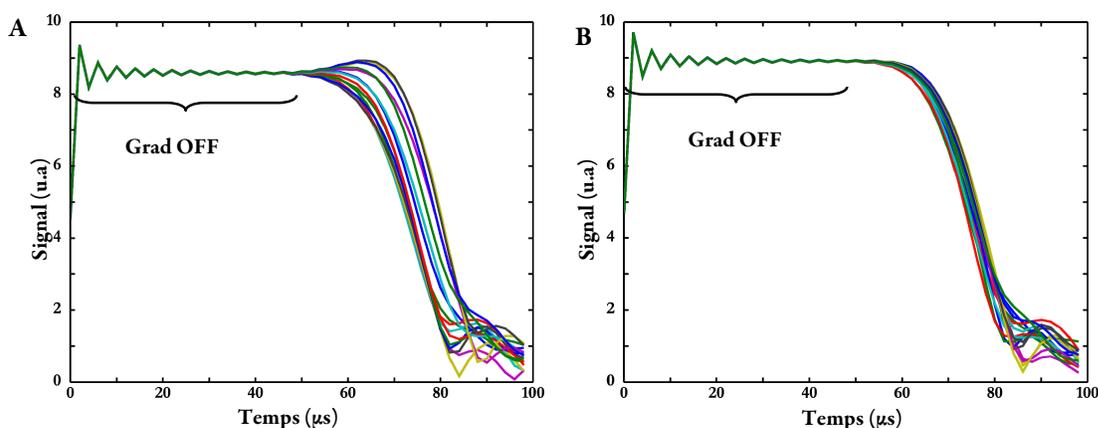


FIGURE 5.13 – Signal sur les 100 premières microsecondes d'une séquence spirale comportant 16 entrelacements. (A) Sans correction sur le décalage de l'origine de l'espace-k. (B) Avec correction de ce décalage à partir de la mesure de la trajectoire.

La Figure 5.13B montre le résultat d'une telle compensation sur une trajectoire à 16 entrelacements. L'amélioration est clairement visible. L'ensemble des entrelacements présente un maximum similaire. La qualité de cette correction dépend grandement du nombre d'entrelacement. En effet, il a été constaté que, pour des séquences à deux entrelacements par exemple, la couverture de l'espace-k et la décroissance du signal sont telles qu'il n'est pas possible de définir précisément la déviation par rapport à l'origine.

Par ailleurs, on peut noter sur les signaux de la Figure 5.13 l'impact du filtre numérique sur le début de l'acquisition. Afin de limiter l'effet de ces oscillations, un délai ajustable est respecté au début de l'acquisition (typiquement d'une vingtaine de points) pendant lequel la consigne des gradients d'imagerie est nulle. A la reconstruction, ces premiers points sont supprimés et l'effet de ce régime transitoire est donc limité.

## 5.2. Images et quantification de $R_2^{GE}$

A titre illustratif, on présente ici quelques exemples d'images obtenues à partir de la séquence spirale multi-échos, séquence qui sera utilisée lors des acquisitions présentées à la fin du présent chapitre et dans le Chapitre 6.

### 5.2.1. Matériels et méthodes

#### 5.2.1.1. Animal

L'anesthésie de l'animal est induite par un mélange de 5 % isoflurane et d'air, puis elle est maintenue tout au long de l'expérience à 2 % d'isoflurane. Un système de circulation d'eau chaude permet de maintenir la température de l'animal.

#### 5.2.1.2. Acquisition

L'acquisition est réalisée sur un imageur Bruker 7 T (Bruker BioSpec 70/20 Avance III, fourreau de gradient BGA-12S activement blindé) équipé d'un système d'antennes découplées (volume pour l'émission, surface pour la réception). La trajectoire est optimisée sur un échantillon d'eau cylindrique et les paramètres de l'acquisition sont les suivants :

- matrice =  $128 \times 128$
- $f_{ov} = 30 \times 30 \text{ mm}^2$
- 16 entrelacements ( $\alpha = 1$ )
- 10 échos de gradients,  $T_E = [1,8, \dots, 24,3] \text{ ms}$ ,  $\Delta T_E = 2,5 \text{ ms}$
- BW = 500 kHz
- angle de bascule de  $90^\circ$
- module de suppression de graisses (impulsion gaussienne centrée sur la fréquence de la graisse)

Système de gradients :

- Dwell Time des gardients =  $8 \mu\text{s}$
- Slew rate =  $5660 \text{ mT/m/ms}$ , Amplitude max =  $640 \text{ mT/m}$

#### 5.2.1.3. Reconstruction

La reconstruction est réalisée comme expliqué au paragraphe 5.1.1.2.

### 5.2.2. Résultats

#### 5.2.2.1. Images brutes

La Figure 5.14 présente, sur un rat porteur d'un gliome de type C6, les images obtenues à partir de la séquence spirale multi-échos calibrée aux différents temps d'écho de gradient ( $T_R = 625 \text{ ms}$ , 6 moyennes du signal, durée  $\approx 1 \text{ min}$ ). À titre comparatif, l'image anatomique acquise en écho de spin est présentée sur cette même figure (FIG. 5.14A). L'image ne présente pas d'artefact notable. Le long des échos, le signal s'effondre principalement aux endroits où la susceptibilité magnétique est la plus inhomogène (vaisseaux sanguins, tumeur, artères piales).

#### 5.2.2.2. Décroissance $R_2^{GE}$

La Figure 5.15 montre la décroissance du signal en fonction des temps d'écho. La Figure 5.15A présente le signal obtenu à travers les échos pour un voxel. La Figure 5.15B présente la carte des valeurs de  $1/R_2^{GE}$  calculées à partir d'un ajustement mono-exponentiel sur les images de la Figure 5.14. A titre de comparaison, nous avons aussi acquis sur le même rat et avec la même géométrie une séquence multi-échos de gradient « standard » (7

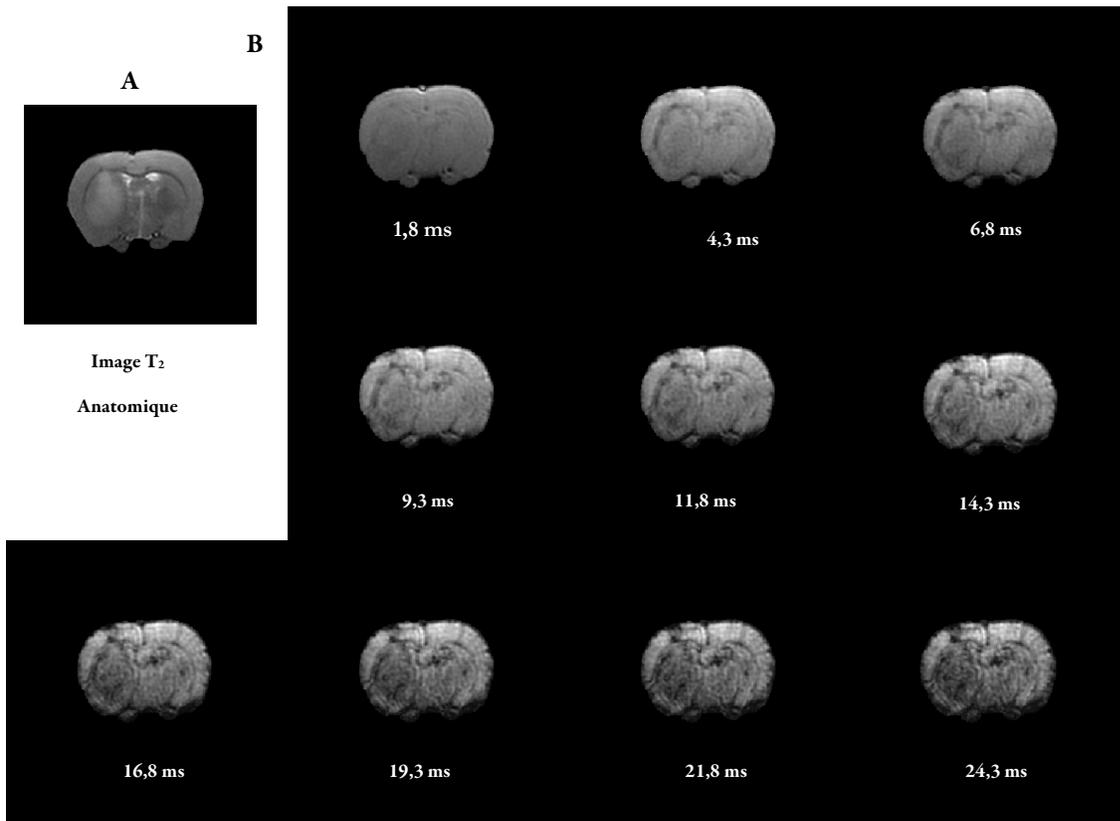


FIGURE 5.14 – Images d'une coupe de cerveau de rat porteur d'un gliome C6. (A) Image anatomique pondérée R<sub>2</sub> (B) Images en multi-échocs de gradient spirale de cette même coupe.

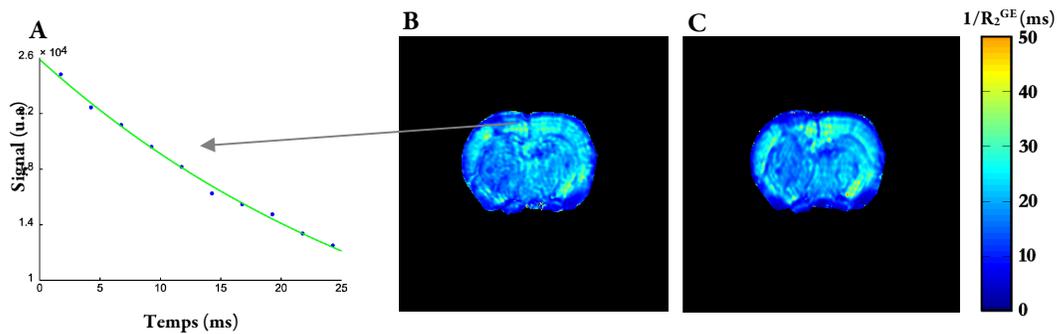


FIGURE 5.15 – (A) Décroissance du signal d'un voxel le long des échocs de gradients. (B) Carte de  $1/R_2^{GE}$  calculée à partir de la séquence spirale (C) Carte de  $1/R_2^{\text{std}}$  calculée à partir de la séquence multi-échocs de gradient « standard ».

échos de gradients [2,5,...,15,7] ms,  $\Delta T_E = 2,2$  ms, temps d'acquisition 10 min). La même fonction exponentielle a été ajustée aux données et la carte de  $1/R_2^{GE}$  correspondante est reproduite sur la Figure 5.15C.

Les légères déformations géométriques rendent difficile une comparaison pixel à pixel. Les cartes, cependant, présentent qualitativement une forte similitude dans l'amplitude des valeurs de  $1/R_2^{GE}$  qu'elles produisent.

### 5.3. Application au suivi de bolus

Une fois optimisée, cette séquence spirale multi-échos a pu être appliquée pour suivre le premier passage d'un AC. Afin de compléter l'étude présentée au Chapitre 4, nous avons utilisé cette séquence pour suivre le premier passage de deux injections de Gd successives. L'impact de la relaxivité  $R_1$  sur l'estimation des variations de  $\Delta R_2^{GE}$  au pic de concentration de Gd a pu ainsi être déduit des différents échos.

#### 5.3.1. Matériels et Méthodes

##### 5.3.1.1. Protocole IRM

Cinq rats sont imagés 18 jours après l'implantation orthotopique d'une tumeur C6 (cf. paragraphe 4.1.1.1). Un cathéter hépariné est inséré dans la veine dorsale de la queue pour l'injection de l'AC (Gd-DOTA, Dotarem®, 200  $\mu\text{mol/kg}$ ). Le protocole d'imagerie, réalisé sur le même imageur que celui décrit au paragraphe 4.1.1.2, est le suivant :

- a) Anatomique RARE- $T_2$  ( $T_R = 4$  s,  $T_E = 33$  ms,  $\alpha = 90^\circ$ , matrice =  $128 \times 128$ , FOV =  $3 \times 3$  cm<sup>2</sup>, épaisseur de coupe 1 mm).
- b) Carte de  $B_0$  et ajustement automatique au 2<sup>nd</sup> ordre des gradients de « shim » sur un volume de  $17 \times 12 \times 4$  mm<sup>3</sup> centré sur les coupes où la tumeur est visible.
- c) Séquence spirale multi-échos de gradient avec 2 entrelacements ( $T_R = 250$  ms,  $T_E/\Delta T_E = [1-52,2]$  ms/12,8 ms,  $\alpha = 70^\circ$ , matrice =  $128 \times 128$ , FOV =  $3 \times 3$  cm<sup>2</sup>, épaisseur de coupe 1 mm). Cette séquence est répétée durant 1 min. Après 30 TR, l'injection de Gd-DOTA est administrée sur environ 2 s.
- d) La même séquence est répétée une deuxième fois 3 minutes après la première acquisition.

##### 5.3.1.2. Traitement des données

Afin d'investiguer l'impact de la relaxation  $R_1$  sur l'estimation de  $\Delta R_2^{GE}$ , trois traitements différents sont appliqués pour chacune des injections.

Dans le *Protocole 1*, l'évolution de  $\Delta R_2^{GE}$  est estimée à partir d'un unique écho (Eq. (4.2)). L'écho qui est utilisé est le plus proche de celui utilisé dans la séquence EPI du Chapitre 4 ( $T_E = 13,8$  ms). Cette estimation de  $\Delta R_2^{GE}$  est sensible aux variations de  $R_1$  qui surviennent lors de l'injection de l'AC. La fonction gamma dérivée (cf. (2.47)) est ensuite ajustée aux variations de  $R_2^{GE}$ . La valeur au pic est alors notée  $\Delta R_2^{GE}\{Gd, uT_E\}(t_p)$ .

Dans le *Protocole 2*, les variations de  $\Delta R_2^{GE}$  sont directement obtenues à partir des valeurs de  $R_2^{GE}$  suite à l'ajustement monoexponentiel sur l'ensemble des échos à chaque temps. Cette estimation est insensible aux

variations de  $R_I$ . La fonction gamma dérivée est ajustée aux variations de  $R_2^{GE}$ . La valeur au pic est notée  $\Delta R_2^{GE}\{Gd_j, mT_E\}(t_p)$ .

Dans le *Protocole 3*, on s'intéresse à l'évolution de la relaxation  $R_I$  au cours de l'injection de Gd. Pour ce faire,  $\Delta R_2^{GE}$  est tout d'abord évalué au temps d'écho nul ( $T_E = 0$ ) à partir du *Protocole 2*. Il est ensuite converti en variations résiduelles au temps d'écho utilisé dans le *Protocole 1* ( $T_E = 13,8$  ms) à partir de l'équation (4.2). Cette variation est alors notée  $\Delta R_2^{GE}\{Gd_j, T_E = 0\}$ .

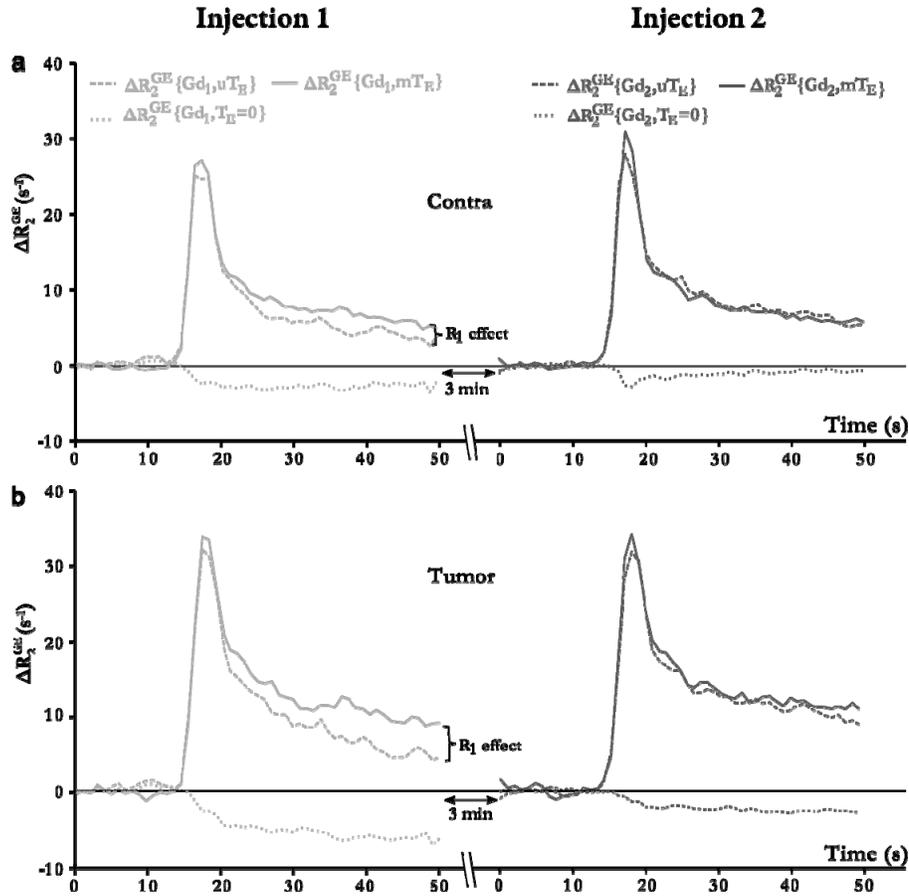


FIGURE 5.16 – Evolution de  $\Delta R_2^{GE}$  lors de la première et de la seconde injection avec la séquence spirale pour (a) le tissu controlatéral et (b) le tissu tumoral. Noter la différence de l'effet de relaxativité  $R_I$  entre les deux injections.

### 5.3.2. Résultats

La Figure 5.16 montre l'évolution des vitesses de relaxation  $\Delta R_2^{GE}$  calculées à partir des trois protocoles décrits au paragraphe 5.3.1.2 dans le tissu tumoral et controlatéral pour un rat représentatif imagé avec la séquence spirale multi-échos. Lors de la première injection, la courbe  $\Delta R_2^{GE}\{Gd_j, uT_E\}$ , calculée à partir du *protocole 1*, apparaît toujours en dessous de celle calculée à partir du *protocole 2*,  $\Delta R_2^{GE}\{Gd_j, mT_E\}$ . Les deux courbes se recouvrent dans la seconde injection.

$\Delta R_2^{GE}\{Gd_j, uT_E - mT_E\}(t_p) \text{ (s}^{-1}\text{)}$		
	Gd <sub>1</sub>	Gd <sub>2</sub>
Contra	-1.8 ± 0.9	-1.7 ± 1.1
Tumor	-2.9 ± 1.2	-2.0 ± 1.5

TABLEAU 5.1 – Contribution de la relaxivité  $R_l$  à l'estimation de la valeur au pic de  $\Delta R_2^{GE}$  (moyenne ± écart-type)

Le Tableau 5.1 présente les différences entre  $\Delta R_2^{GE}\{Gd_j, uT_E\}(t_p)$  et  $\Delta R_2^{GE}\{Gd_j, mT_E\}(t_p)$ . Cette différence apparaît similaire pour l'injection 1 et l'injection 2 ; de même que pour le tissu tumoral et controlatéral. Ces résultats suggèrent qu'au pic de concentration l'effet de relaxivité  $R_l$  est similaire pour les deux injections. On retrouve ce résultat dans les courbes de  $\Delta R_2^{GE}\{Gd_j, T_E = 0\}$ . Ces courbes diffèrent cependant sensiblement après le passage du pic de concentration de l'AC.

### 5.3.3. Discussion

Un effet substantiel de la relaxation  $R_l$  a pu être observé durant le passage du bolus (FIG. 5.16), et ce, aussi bien dans le tissu controlatéral que dans le tissu tumoral. Cet effet  $R_l$  est moins prononcé lors de la seconde injection. Dans le tissu controlatéral, cet effet provient de la réduction de la relaxivité  $R_l$  du compartiment intravasculaire et de l'échange d'eau entre les compartiments intra- et extra- vasculaires (Barbier *et al.* 2002, Donahue *et al.* 1997, Bauer & Schulten 1992). Comme discuté au Chapitre 2, le régime de l'échange d'eau à travers la BHE peut varier d'un régime rapide à lent en fonction de la concentration en AC (Hazlewood *et al.* 1974, McLaughlin & Leigh 1973). Dans les conditions de notre expérience, le régime d'échange d'eau est susceptible de varier durant la première injection et de rester lent durant la seconde injection (Wendland *et al.* 1994). Cela semble cohérent avec l'absence de pic de signal lors du pic de concentration de la première injection (*cf.*  $\Delta R_2^{GE}\{Gd_1, T_E = 0\}$ ). Ce pic de signal est par contre observé pour la seconde injection (FIG. 5.16A). Dans la région tumorale, le pic lié à la relaxivité  $R_l$  n'est pas visible quelque soit l'injection considérée car l'effet de relaxivité  $R_l$  lié à l'extravasation de l'AC est la plus importante.



# Chapitre 6.

## PERMEABILITE & DIFFUSION DE L'AC : UN OUTIL DE SIMULATION

### Sommaire

---

<b>6.1. Concept</b> .....	94
6.1.1. Temps d'écho et régions contribuant au signal .....	95
6.1.2. Effet de la perméabilité et de la diffusion .....	96
6.1.3. Support expérimental .....	97
<b>6.2. Algorithme de simulation</b> .....	98
6.2.1. Géométrie.....	98
6.2.2. Description du modèle biophysique .....	100
6.2.3. Signal RMN .....	104
6.2.4. Résumé.....	106
<b>6.3. Évaluation et optimisation de l'outil de simulation</b> .....	109
6.3.1. Évaluation du calcul de la diffusion de l'AC .....	109
6.3.2. Optimisation du calcul du champ magnétique .....	110
6.3.3. Conclusion .....	113
<b>6.4. Applications</b> .....	113
6.4.1. Diffusion et perméabilité : Géométrie à 2 compartiments.....	113
6.4.2. Impact des cellules : Géométrie à 3 compartiments.....	123
<b>6.5. Conclusion</b> .....	133

---

Dans la grande majorité des pathologies cérébrales, la BHE est altérée (troubles malins conduisant à des œdèmes qui entraînent une augmentation de la perméabilité des protéines du sang, dégradation de la BHE dans les processus angiogéniques tumoraux, soupçons de diminution de la perméabilité dans les pathologies neurodégénératives). La caractérisation de son altération constitue donc un outil de diagnostic et de suivi thérapeutique intéressant.

En IRM, la perméabilité de la BHE à un traceur exogène donné est mesurée après l'injection d'un AC caractérisé principalement par son caractère lipophile, sa taille (diamètre hydrodynamique), son poids moléculaire et sa charge. Les AC utilisés en IRM restent généralement extracellulaires et se distribuent dans le compartiment interstitiel. La distribution de l'AC dans cet espace est gouvernée par trois phénomènes : le débit sanguin qui

alimente le tissu, la perméabilité de la BHE et la diffusion de cet AC dans l'espace interstitiel. Dans ce chapitre l'influence du débit sanguin ne sera pas considérée.

Dans la plupart des modèles pharmacocinétiques utilisés en IRM, la perméabilité et la diffusion ne sont pas différenciées (Tofts 1997). Le coefficient de diffusion de l'AC est, généralement, supposé infini, *i.e.* sa concentration est considérée comme homogène dans le compartiment interstitiel. Or cette diffusion est susceptible d'être limitée, entre autres, par la porosité du milieu et les gradients osmotiques et hydrostatiques locaux (intra-/extracellulaires) et globaux (tissulaires) (Baxter & Jain 1989, Baxter & Jain 1990, Baxter & Jain 1991). Si la diffusion est restreinte, la perméabilité de la BHE peut être sous évaluée (l'extravasation de l'AC est alors limitée par la diffusion). Afin de caractériser d'une manière la plus complète possible l'état du tissu, il est intéressant de différencier la diffusion de l'AC de son passage à travers la BHE. Récemment, l'impact sur la mesure de la perméabilité de la diffusion de l'AC entre voxels voisins a été étudié (Pellerin *et al.* 2007). A notre connaissance, cependant, le travail de simulation présenté ici est le premier qui s'intéresse à l'impact de la diffusion de l'AC à l'intérieur du voxel.

Dans ce chapitre, à l'aide de simulations numériques, une analyse du comportement du signal RMN à différents temps d'écho en présence de l'extravasation d'un AC diffusant dans l'espace interstitiel est proposée. Cette simulation offre par ailleurs un moyen d'estimer, lorsque l'AC s'extravase, l'impact de la diminution et de l'augmentation du gradient de susceptibilité à l'interface intra-/extravasculaire, comme cela apparaît dans les protocoles de DSC. Enfin nous comparons ces résultats numériques à des acquisitions spirales multi-échos.

Ce travail a, en partie, fait l'objet du stage de M2R de C. Debacker, étudiant que j'ai co-encadré.

## 6.1. Concept

Dans cette partie, le concept permettant de distinguer la diffusion de la perméabilité est introduit. Pour la compréhension des phénomènes, il est utile de travailler sur l'élément le plus simple possible. Dans le cadre de l'étude de la microvascularisation, il s'agit bien souvent d'un capillaire isolé. Pour cela, nous avons tout d'abord envisagé un plan de coupe d'un capillaire issu d'un volume plus grand (FIG. 6.1C).

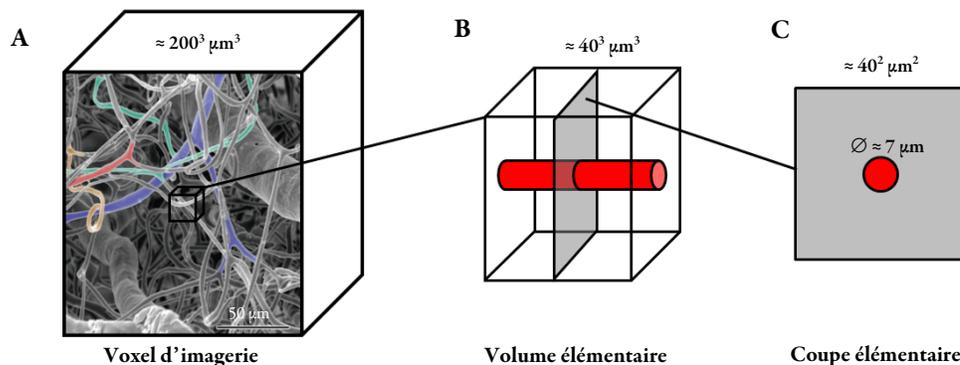


FIGURE 6.1 – Illustration des ordres de grandeurs relatifs à la simulation. (A) Voxel d'imagerie standard chez le petit animal. (B) Elément de volume centré sur un capillaire. (C) Coupe de cet élément de volume considéré en 6.1.

### 6.1.1. Temps d'écho et régions contribuant au signal

Nous considérons dans un premier temps que l'AC reste exclusivement intravasculaire et que sa concentration plasmatique est stable. Lorsqu'il est injecté dans la circulation, le capillaire présente une susceptibilité magnétique importante par rapport au tissu environnant. Cette interface de susceptibilité crée un champ magnétique inhomogène dans son voisinage qui contribue à la dispersion des fréquences de précession dans le volume et conduit à la destruction de l'aimantation transversale après une impulsion RF (*cf.* Chapitre 2). La Figure 6.2C illustre la décroissance du signal RMN correspondant pour un champ magnétique statique  $B_0$  orthogonal au vaisseau (FIG. 6.2B). La vitesse de relaxation microscopique du tissu est négligée dans cette partie ( $R_{2micro} = 0$ ). La décroissance quadratique du signal prédite par la théorie apparaît pour les temps d'écho courts, et, dans nos conditions, inférieurs à 5 ms (*cf.* Chapitre 2).

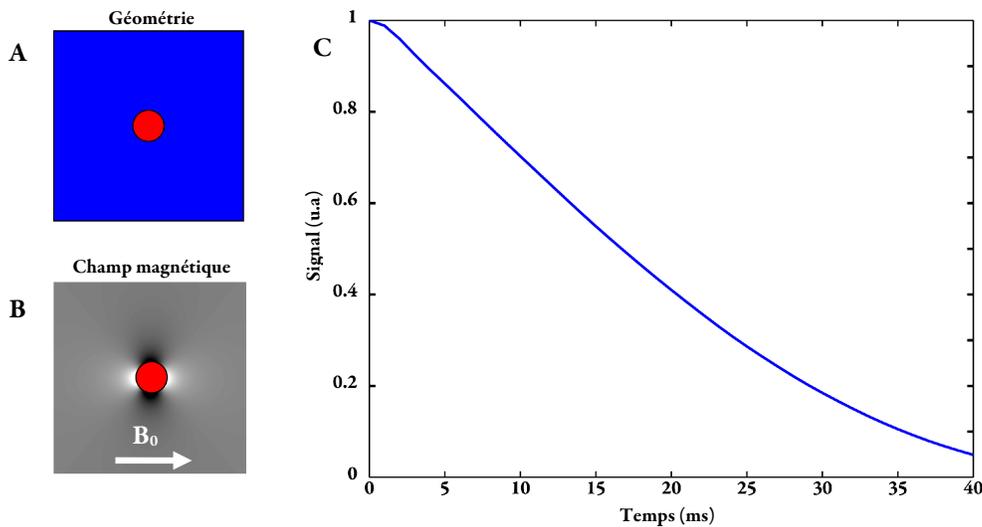


FIGURE 6.2 – (A) Géométrie de la simulation ( $BVf$  4 %,  $\varnothing = 8 \mu\text{m}$ ,  $fov = 35 \mu\text{m}$ ). (B) Champ magnétique créé par l'interface de susceptibilité magnétique intra-/extra-vasculaire. AC de type USPIO ( $M_{sat} = 3,8 \cdot 10^{-6} \text{T/m}$ , concentration 3 mM). Le cercle noir indique le contour du vaisseau. (C) Evolution du signal RMN issu de cette géométrie en fonction du temps.

Après une impulsion RF, dans la coupe élémentaire, l'évolution de l'aimantation transversale  $M_x$  (nous nous intéressons ici uniquement à sa composante selon  $x$ , la même démarche peut s'appliquer à  $M_y$ ) peut être représentée en fonction du temps suivant la séquence d'images présentée sur la Figure 6.3A. Différentes régions, représentées sur la Figure 6.3B, sont utilisées comme filtres spatiaux et appliquées sur l'aimantation orthogonale de la coupe. On recueille alors le signal provenant de ces régions en fonction du temps d'écho (FIG. 6.3C). Il apparaît clairement qu'à mesure que le temps d'écho s'allonge, le signal provenant des régions proches du vaisseau ne contribue plus au signal du voxel.

La Figure 6.4 présente une description du phénomène de la décroissance du signal RMN en illustrant le concept introduit par l'équation (2.21). Elle part de l'observation que la dispersion des fréquences de résonance induite par l'AC intravasculaire n'est pas uniforme sur la coupe élémentaire (FIG. 6.2B). Cette dispersion est plus importante pour des protons proches du vaisseau que distants de celui-ci.

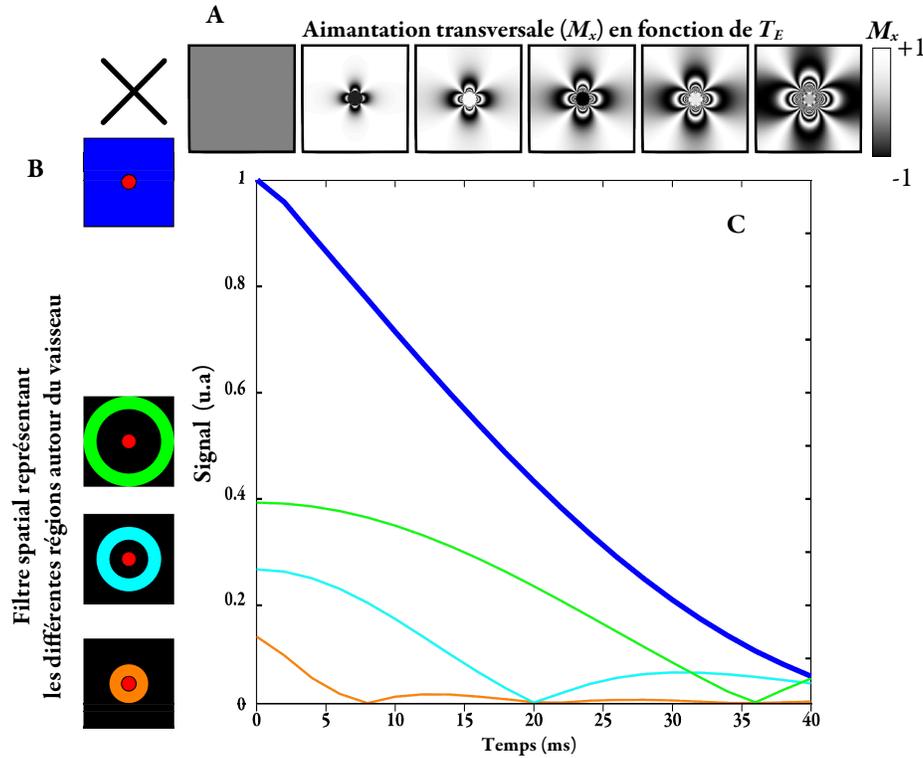


FIGURE 6.3 – (A) Représentation de l’amplitude de l’aimantation transversale en fonction du temps. (B) Représentation des différents filtres spatiaux appliqués sur la coupe élémentaire. La région noire est supprimée lors de l’intégration du signal sur la coupe élémentaire. (C) Evolution du signal recueilli par les différents filtres en fonction du temps. Les paramètres sont les mêmes que ceux de la Figure 6.2. Noter que le signal au temps nul correspond à la fraction surfacique occupée par le filtre considéré.

Au cours du temps, la région dans laquelle l’aimantation se déphase fortement, et qui ne contribue donc plus au signal, s’étend autour du vaisseau. Au Chapitre 2, nous avons montré, à partir d’une approche statistique sur l’orientation des vaisseaux, que cette région correspond à un disque autour du vaisseau dont le rayon est défini par le temps d’écho, la différence de susceptibilité intra-/extravasculaire et le  $BVf$  (cf. EQ (2.21) et EQ (2.25)). A un temps d’écho donné, la région qui contribue alors au signal est la région extérieure à ce disque. De telles régions sont représentées sur la Figure 6.4B. La Figure 6.4C présente les signaux provenant de ces régions. Cette figure permet d’établir la correspondance entre signal à un temps d’écho donné et région d’où ce signal provient. Par exemple, pour un temps d’écho de 15 ms, la région qui contribue au signal est principalement la région notée d (les courbes bleue et rose s’intersectent à 15 ms, cf. FIG. 6.4C).

### 6.1.2. Effet de la perméabilité et de la diffusion

Nous considérons maintenant que l’AC passe la BHE. Si son coefficient de diffusion est non infini, l’AC s’extravase dans un premier temps en bordure du vaisseau et il diffuse ensuite dans l’espace interstitiel. Sa concentration n’est alors plus homogène sur la coupe élémentaire mais présente une symétrie radiale.

En combinant cet effet à celui présenté au paragraphe 6.1.1, il paraît envisageable que le rehaussement du signal, lié à l’effet de la relaxivité  $R_l$  de l’AC, diffère entre les temps d’écho longs et les temps d’écho courts. En effet, pour les temps d’écho longs, l’AC devra atteindre les régions éloignées en quantité suffisante pour que le rehaussement du signal soit significatif. De cette différence de cinétique de rehaussement, il est envisageable d’en

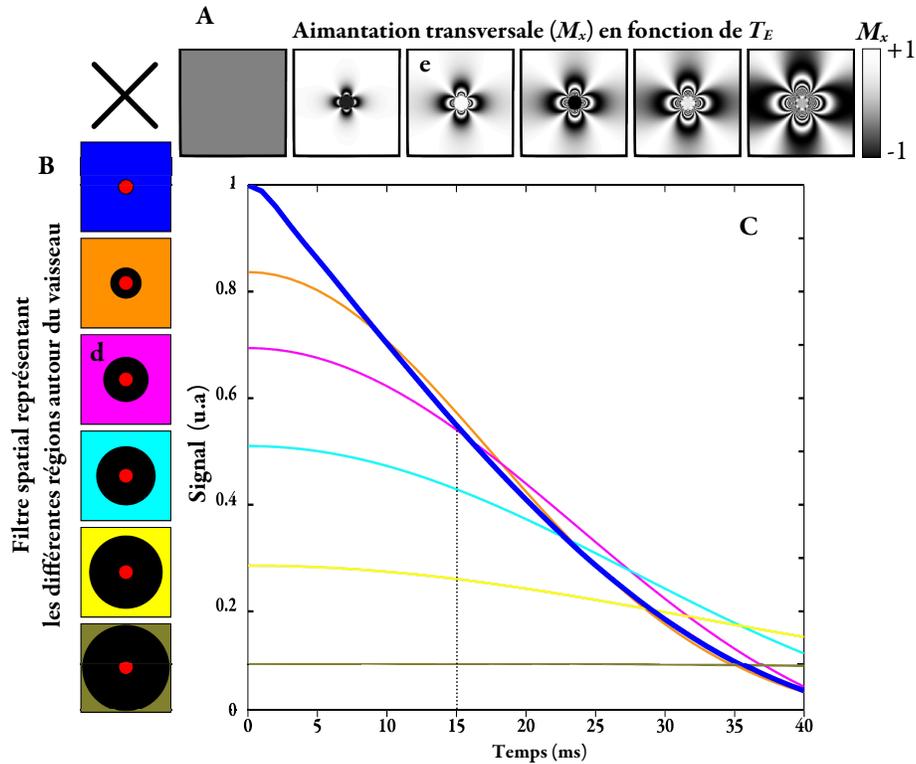


FIGURE 6.4 –Légende identique à celle de la Figure 6.3 avec un filtre spatial différent.

déduire une information sur la diffusion de l'AC dans l'espace interstitiel. Afin de maintenir l'effet de la susceptibilité magnétique « à peu près constant », un agent de contraste qui ne passe pas la BHE, tel que des particules de fer, peut être injecté dans le compartiment vasculaire avant l'injection de l'AC qui s'extravase.

### 6.1.3. Support expérimental

Le concept décrit au paragraphe précédent tient son origine dans des expériences *in vivo* réalisées durant la thèse de M. Beaumont. Dans cette dernière, des expériences de DCE ont été pratiquées chez des rats porteurs de tumeurs de type C6 et RG2 présentant une extravasation au Gd-DOTA. Sur un même animal, l'expérience de DCE a été réalisée avant et après l'injection d'un UPSIO (Sinerem®, Guerbet, France,  $200 \mu\text{mol.kg}^{-1}$ ). Le modèle de Tofts, présenté au paragraphe 2.4.3, est alors ajusté aux données provenant de différentes ROI (tissu tumoral, tissu controlatéral, tissu musculaire) et les paramètres du modèle sont évalués en l'absence et en présence d'USPIO. Les résultats obtenus pour les paramètres  $K_{trans}$  et  $k_{pe}$  sont présentés sur la Figure 6.5.

Une différence significative apparaît pour les valeurs de  $K_{trans}$  et de  $k_{pe}$  obtenues en absence et en présence d'USPIO (la différence n'est pas significative pour le volume interstitiel  $v_i$ , mais l'est pour le volume plasmatique  $v_p$  (données non présentées)). La tendance est à une diminution de ces paramètres lorsqu'ils sont estimés en présence de d'USPIO. L'explication fournie est alors la suivante : « [...] l'effet de susceptibilité s'étend à l'environnement proche des vaisseaux. Ainsi, le Gd qui s'extravase ne sera « visible » qu'une fois qu'il aura diffusé hors de l'espace avoisinant les vaisseaux et pour lequel le  $[1/R_2^{GE}]$  est fortement diminué. Ce phénomène peut expliquer la diminution apparente de la constante de transfert  $K_{trans}$  et pourrait être mis à profit pour atteindre la diffusion du Gd dans l'[espace interstitiel] ».

C'est donc dans la continuité de ces travaux et de ceux décrits au Chapitre 4 et 5 que nous avons entrepris un travail de simulation pour étudier les influences relatives de la perméabilité de la BHE et de la diffusion d'un AC sur les effets de relaxivité et de susceptibilité observés en IRM.

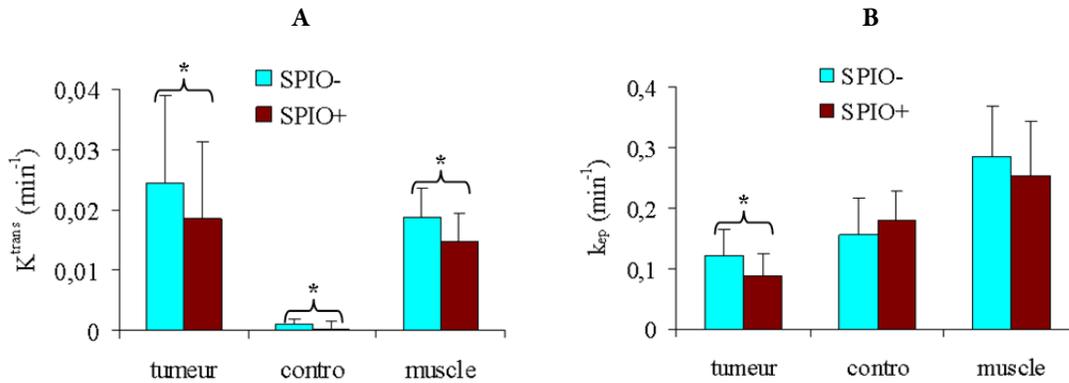


FIGURE 6.5 – (A) Résultats obtenus pour l'estimation de  $K^{trans}$ . (B) Résultats obtenus pour l'estimation de  $k_{ep}$ . Légende : SPIO - : avant l'injection de l'USPIO ; SPIO + : après injection de l'USPIO. Les étoiles indiquent une différence significative ( $p < 0,05$ , test de Student apparié). Adapté de la thèse de M. Beaumont, 2009.

## 6.2. Algorithme de simulation

L'ensemble des simulations a été réalisé sous Matlab® (R2008a, The MathWorks, Natick, MA) sur deux ordinateurs Dell (4 processeurs dual-core 64 bits cadencés à 3 Ghz (IntelXeon), 30 Go de RAM pour l'un ; 4 processeurs dual-core 64 bits cadencés à 2,33 Ghz (IntelXeon), 8 Go de RAM pour l'autre). Les différentes variables de l'algorithme sont résumées dans le Tableau 6.2. Un algorithme complet est donné Figure 6.11.

L'algorithme peut être décomposé en deux parties. Pour chaque pas de temps,  $\delta t$ , l'aspect physiologique est simulé (géométrie, concentration plasmatique, perméabilité et diffusion de l'AC) puis, à partir de la distribution de l'AC dans les différents compartiments et de l'état antérieur de l'aimantation, le signal RMN est calculé.

### 6.2.1. Géométrie

Pour des raisons matérielles et de temps de calcul, les simulations sont réalisées en 2D. Le signal RMN provenant de la coupe élémentaire définie sur la Figure 6.1C est calculé. Les limitations d'une telle géométrie seront détaillées par la suite (*cf.* paragraphe 6.3.2). Suivant les applications, la géométrie comporte 2 compartiments (intra- et extravasculaire) ou 3 compartiments (intravasculaire, cellulaire et interstitiel). Les dimensions caractéristiques des différents compartiments sont basées sur les ordres de grandeur fournis au Chapitre 1. Les simulations sont réalisées sur des matrices de  $512 \times 512$  pixels. La Figure 6.6 présente un exemple de ces deux géométries.

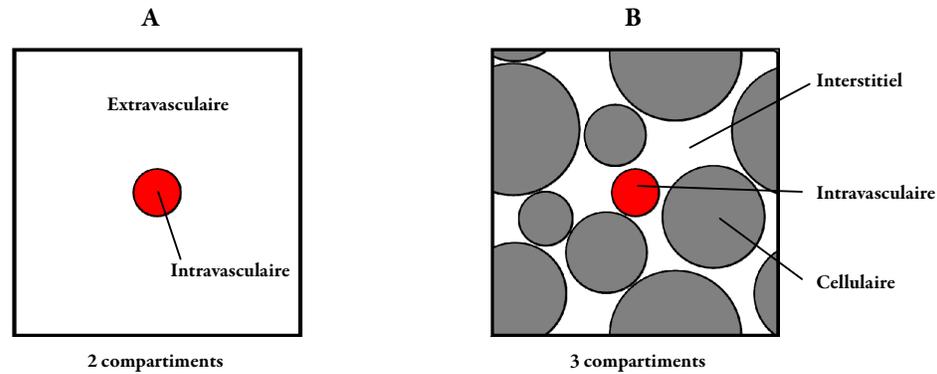


FIGURE 6.6 – (A) Exemple d'une géométrie à 2 compartiments. (B) Exemple d'une géométrie à 3 compartiments.

### 6.2.1.1. Deux compartiments

Pour générer une géométrie à deux compartiments, les paramètres d'entrée sont la fraction de volume sanguin ( $BV_f$ ) et le rayon du capillaire  $R_0$ . Le champ de vue ( $fov$ ) de la coupe élémentaire est adapté en fonction de ces deux paramètres. Le capillaire est placé au centre de la coupe et l'AC est distribué de manière homogène dans ce compartiment. Il est caractérisé par ses vitesses de relaxation microscopiques ( $R_{1p0}$  et  $R_{2p0}$ ) et son oxygénation ( $SO_2$ ) qui influence sa susceptibilité magnétique. Ce capillaire est entouré de tissu cérébral caractérisé par ses vitesses de relaxation microscopiques ( $R_{1TC0}$  et  $R_{2TC0}$ ) et le coefficient de diffusion de l'AC,  $D_{AC}$ , dans ce compartiment. La matrice, dont les éléments sont égaux à un lorsqu'ils appartiennent au compartiment intravasculaire et à zéro autrement, est notée  $G_p$ .

### 6.2.1.2. Trois compartiments

Pour obtenir la géométrie à trois compartiments, nous complétons la géométrie avec des cellules placées aléatoirement dans l'espace extravasculaire. Une cellule qui intersecte la frontière définie par le champ de vue est répliquée sur le bord opposé afin de permettre la périodisation de l'agencement des cellules. L'intérêt d'une telle périodisation pour la simulation de la diffusion de l'AC est présenté au paragraphe 6.2.2.3. Le diamètre maximum des cellules est fixé à  $R_c$  et la distribution des diamètres reflète l'effet de troncature de la coupe élémentaire extraite du volume élémentaire 3D où les cellules sont considérées comme sphériques. En pratique, les cellules de plus grand diamètre sont placées en premier afin de maximiser les chances de pouvoir atteindre des porosités,  $\Pi$ , faibles (la porosité est définie comme le rapport de la surface interstitielle et de la surface totale). Pour chaque cellule,  $10^5$  positions sont envisagées. Si la cellule n'a pu être placée, une nouvelle cellule, de rayon plus faible suivant la distribution des rayons, est tirée. Au fur à mesure, la coupe élémentaire s'emplit ainsi de cellules jusqu'à atteindre une porosité supérieure ou égale à celle que l'on souhaite. *In vivo*, la porosité est d'environ 20 % dans le tissu cérébral sain (Nicholson 2001), ce qui représente une porosité légèrement plus faible que celle que l'on peut atteindre à partir d'un réseau compact de disques de même taille (22 %, en 2D) ou de sphères de même taille (26 %, en 3D). La Figure 6.6B présente un exemple d'un tel agencement. Les cellules sont considérées comme imperméables à l'AC. Dans ce cas de figure, les cellules forment des obstacles qui restreignent la diffusion de l'AC. Etant donnée notre approche 2D, certains agencements de cellules peuvent former des zones

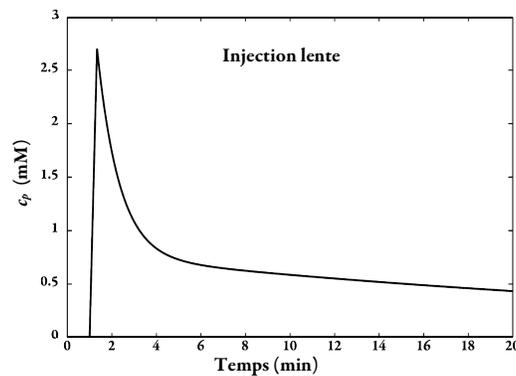


FIGURE 6.7 – Profil de concentration de l'injection lente.

auxquelles l'AC n'a pas accès. Il est nécessaire de réaliser ce type de géométrie un nombre de fois important afin de s'assurer que le comportement du signal est dû non pas à un agencement de vaisseaux ou de cellules particulier, mais qu'il est bien relié aux paramètres d'entrée de cet agencement, *i.e.*  $R_0$  et  $II$ .

Les vitesses de relaxation caractéristiques des compartiments cellulaire et interstitiel sont considérés comme identiques et égales à celles du tissu cérébral défini dans le modèle à deux compartiments ( $T_{1TC}$  et  $T_{2TC}$ ). L'algorithme de placement des cellules est dérivé des développements réalisés par F. Mauconduit, doctorant au laboratoire. La matrice  $G_c$  décrit l'appartenance de chaque point au compartiment cellulaire : les éléments sont égaux à un lorsqu'ils appartiennent au compartiment cellulaire et à zéro autrement. Elle est entièrement nulle dans le cas de la géométrie à deux compartiments.

La matrice de concentration de l'AC au temps  $t$  est notée  $C(t)$ .

## 6.2.2. Description du modèle biophysique

Notre simulation prend appui sur trois phénomènes biologiques : l'arrivée du produit de contraste dans le compartiment vasculaire, son passage à travers la BHE et sa diffusion dans l'espace interstitiel. La diffusion de l'eau n'est pas prise en compte ici, et nous faisons donc l'hypothèse que les conditions nécessaires au SDR sont satisfaites (*cf.* paragraphe 2.2.2.2). Nous traiterons notamment les problèmes liés à la discrétisation spatiale des différents phénomènes.

### 6.2.2.1. Fonction d'entrée artérielle

L'AIF définit la concentration de traceur,  $c_p$ , dans le compartiment intravasculaire. Nous considérons que le débit sanguin est suffisant pour renouveler entièrement la concentration intravasculaire à chaque pas de temps. Fonction des simulations, nous utilisons deux formes différentes : constante ou injection lente (*cf.* FIG. 6.7).

Une forme de l'injection lente a été calibrée *in vivo* lors de la thèse de M. Beaumont (Beaumont 2007). Elle est définie par une rampe ascendante jusqu'à une concentration au pic,  $c_{pic}$  puis par une clairance bi-exponentielle. Elle prend la forme suivante :

$$c_p(t) = \begin{cases} 0 & \text{pour } t < T_0 \\ c_{pic} \frac{t - T_0}{T_{pic} - T_0} & \text{pour } T_0 \leq t < T_{pic} \\ c_{pic} \left[ 0,72 \exp\left(-\frac{(t - T_{pic})}{59,4}\right) + 0,28 \exp\left(-\frac{(t - T_{pic})}{2000}\right) \right] & \text{pour } t \geq T_{pic} \end{cases} \quad (6.1)$$

où  $T_0$  est le temps d'arrivée de l'injection,  $T_{pic}$  celui du pic de concentration, et  $t$  le temps en seconde.

### 6.2.2.2. Perméabilité

L'interface d'échange entre le compartiment intravasculaire et le compartiment extravasculaire est définie par la perméabilité. Cet échange s'opère exclusivement avec les pixels extravasculaires directement voisins du compartiment intravasculaire. Nous considérons que cet échange se produit dans les deux directions et avec les mêmes propriétés.

- *Théorie*

L'application de la théorie de la diffusion au transport de traceurs à travers la BHE conduit à la notion d'une constante de perméabilité  $P = D/H$  exprimée en  $m.s^{-1}$  (où  $D$  serait la constante de diffusion du traceur à travers la membrane et  $H$  l'épaisseur de cette membrane) (Renkin 1959). Cette perméabilité est définie par la variation de la quantité de matière (en mole par exemple),  $q$ , par unité de différence de concentration et par unité de surface d'échange :

$$\frac{dq}{dt} = P.S.(c_p - c_c) \quad (6.2)$$

où  $S$  est la surface d'échange de la BHE et  $c_c$  la concentration en traceur dans la région avoisinant le compartiment intravasculaire. Dans une approche 2D la surface correspond à un contour. La discrétisation implique de plus que ce contour soit défini par le nombre de « côtés de pixel ». Dans notre géométrie, la région dans laquelle s'extravase le traceur correspond à une couronne autour du capillaire. La matrice correspondant à la concentration dans cette couronne est notée  $C_c$ . Dans la plupart des publications, les paramètres de perméabilité sont donnés en terme de constante d'échange  $(k_{pe})_{publi}$  du compartiment vasculaire vers le compartiment extravasculaire. Cette constante est définie par la relation  $(k_{pe})_{publi} = PS/V_i$  où  $V_i$  est le volume dans lequel s'extravase l'AC (ici, le volume interstitiel). Dans notre modèle, ce volume correspond au volume de la couronne, noté  $V_c$ . Ainsi, afin d'être cohérent avec les valeurs de  $(k_{pe})_{publi}$  fournies dans les publications, la valeur de  $k_{pe}$  utilisée dans notre modèle est renormalisée pour prendre en compte cette différence de volume. On définit alors  $k_{pe} = (k_{pe})_{publi} \cdot V_i/V_c$ . La variation de concentration en AC dans cette couronne pendant le pas de temps  $\delta t$  est alors donnée par la relation :

$$\delta C_c(t) = k_{pe}(c_p(t) - C_c(t))\delta t \quad (6.3)$$

Étant donnée la pixellisation de notre simulation, la surface d'échange n'est pas identique pour tous les pixels de la couronne et il est alors nécessaire de prendre en compte cet écart.

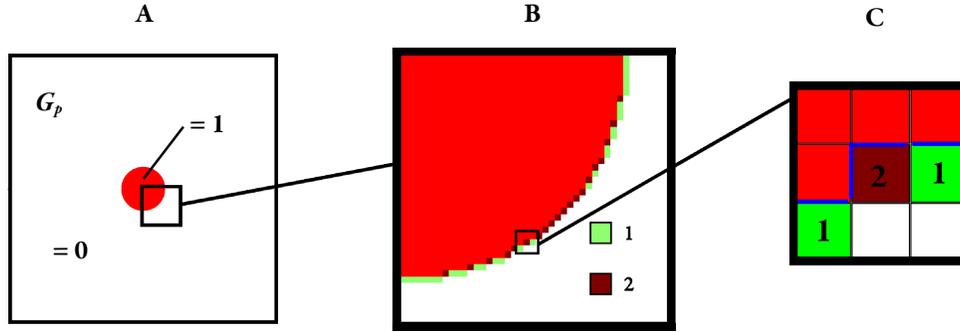


FIGURE 6.8 – Illustration de la matrice de pondération de perméabilité. (A) Géométrie 2 compartiments. (B) Agrandissement de la bordure du capillaire. La matrice de pondération  $M_{pond,perm}$  apparaît en bordure de capillaire. Le poids de chaque pixels vaut ici 1 ou 2 en fonction du nombre de cotés où se produit l'échange. (C) Agrandissement de l'interface. En bleu sont représentés les cotés sur lesquels ont lieu les échanges.

- *Matrice de pondération de la perméabilité*

Cet écart est géré à l'aide d'une matrice de pondération notée  $P_p$ . Elle permet de corriger la concentration de la couronne en pondérant cette dernière par le nombre de côtés qu'un pixel présente avec le compartiment intravasculaire (cf. FIG. 6.8). Cette matrice de pondération est créée à partir du noyau  $3 \times 3$ ,  $K_{croix}$  suivant :

$$K_{croix} = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 1 & 1 & 1 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \quad (6.4)$$

La matrice  $P_p$  prend la forme :

$$P_p = (G_p \otimes K_{croix}) \times (\mathbb{1} - G_p) \quad (6.5)$$

où  $\otimes$  est l'opérateur de convolution,  $\times$  celui du produit terme à terme et  $\mathbb{1}$  est la matrice exclusivement composée de 1. À chaque pas de temps, la matrice de concentration de la couronne  $C_c$  s'exprime comme :

$$C_c(t + \delta t) = C_c(t) + P_p \times \delta C_c(t) \quad (6.6)$$

Cette approche pour traiter la discrétisation de la relation de perméabilité se généralise facilement à des géométries avec plusieurs capillaires et peut s'extrapoler à des géométries 3D.

### 6.2.2.3. Diffusion

Les phénomènes de diffusion sont généralement simulés en RMN par une approche de type Monte Carlo (cf. Chapitre 2). Cette approche est beaucoup trop exigeante en temps de calcul pour la modélisation des phénomènes de perméabilité qui nécessite de simuler le signal RMN sur plusieurs minutes avec un faible pas de temps. Une autre démarche consiste à utiliser une méthode déterministe basée sur des noyaux de convolution. Cette approche a été introduite pour la diffusion de l'eau par Bandettini et *al.* en 2D (Bandettini & Wong 1995) et généralisée en 3D en 2007 (Klassen & Menon 2007).

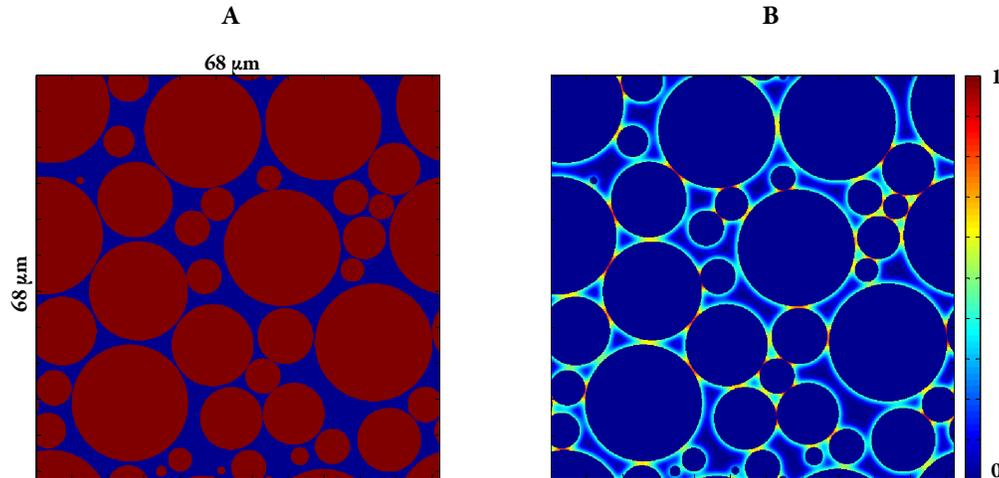


FIGURE 6.9 – (A) Représentation de la matrice  $G_p + G_t$  d'une géométrie à 3 compartiments avec une porosité de 30 %. (B) Matrice de pondération de diffusion,  $P_D$ , associée ( $\delta t = 1,2$  ms,  $D_{Gd} = 2,28 \cdot 10^{-10}$  m<sup>2</sup>.s<sup>-1</sup> (Marty 2010)). Les régions où la diffusion est la plus restreinte sont celles qui présentent le réhaussement le plus important.

- *Principe*

Le noyau de convolution de diffusion décrit la probabilité de déplacement d'une molécule d'AC. Il est fonction du pas de temps  $\delta t$  et du coefficient de diffusion  $D_{AC}$ . En 2D, il prend la forme suivante :

$$D_{xy} = \frac{1}{4\pi D_{AC} \delta t} \exp\left(-\frac{x^2 + y^2}{4D_{AC} \delta t}\right) \quad (6.7)$$

où  $x$  et  $y$  sont les coordonnées cartésiennes de la matrice et  $D_{AC}$  le coefficient de diffusion de l'AC.

- *Approche par transformée de Fourier*

En théorie, ce noyau de diffusion a une taille infinie ce qui rend problématique sa convolution avec la matrice de concentration  $C$ . Sa troncature est envisageable de manière à le rendre de taille finie. Cela nécessite, cependant, de renormaliser le noyau (égal à l'unité au sens de l'intégrale) pour assurer la conservation de la matière.

Une autre démarche consiste à calculer le produit de convolution dans l'espace de Fourier. Cela présente plusieurs avantages :

- Le noyau de diffusion peut être défini sur une matrice de même taille que celle de la géométrie. Cela limite les erreurs liées à la troncature.
- L'utilisation de la Transformée de Fourier Discrète (DFT) impose une périodisation de la géométrie qui induit des phénomènes de repliements. Souvent gênants, ces phénomènes ont ici l'avantage de permettre la réinjection, sur le bord opposé, des concentrations d'AC qui sortent du champ de vue sous l'effet de la diffusion, mimant ainsi la présence des voxels voisins. Du fait de la périodisation de notre géométrie, aucun effet de « ringing » lié à des discontinuités sur les bords n'est produit.
- L'approche par la TF, de par l'efficacité de l'algorithme de FFT (Cooley & Tukey 1965), s'avère plus rapide que par la convolution brute.

Cette approche a été retenue pour simuler la diffusion de l'AC. À la différence de l'approche Monte Carlo, elle ne simule pas, cependant, la diffusion en présence d'obstacles.

- *Matrice de pondération de la diffusion*

Cette difficulté est traitée à l'aide d'une matrice de pondération pour la diffusion notée,  $P_D$ , qui simule la diffusion restreinte au niveau des parois des vaisseaux et des cellules. Elle permet par ailleurs d'assurer la conservation de la matière. Cette matrice est définie par la convolution de la matrice  $(G_p + G_c)$  avec le noyau de diffusion  $D_{xy}$  :

$$P_D = (G_p + G_c) \otimes D_{xy} \quad (6.8)$$

La matrice de concentration en AC au temps  $t$ ,  $C(t)$ , s'exprime alors par :

$$C(t + \delta t) = (C(t) \otimes D_{xy} + C(t) \times P_D) \times (\mathbb{1} - G_p - G_c) \quad (6.9)$$

Cette pondération a pour effet de rehausser la concentration en pourtour des vaisseaux et des cellules comme l'illustre la Figure 6.9. Elle simule la « rétrodiffusion » due aux rebonds des particules d'AC sur les parois. En utilisant un tel modèle, la concentration qui diffuse vers l'intérieur d'une cellule ou d'un vaisseau est réinjectée dans le pixel dont elle provient. Cela a pour conséquence de restreindre la diffusion aux bords des obstacles. Afin de mimer le rebond de l'AC sur les parois des cellules, et ainsi d'être proche du résultat qui serait obtenu à partir d'une approche Monte Carlo, il est nécessaire que le noyau de diffusion  $D_{xy}$  soit le plus étroit possible. Cela implique l'utilisation d'un pas de temps  $\delta t$  le plus petit possible au détriment du temps de calcul. Un compromis doit donc être trouvé entre ce pas de temps, la taille des éléments constituant la géométrie et le noyau de convolution. Dans notre simulation, ce pas de temps, adapté en fonction de la valeur du coefficient de diffusion et les éléments constituant la géométrie, typiquement de 1 ms.

### 6.2.3. Signal RMN

À partir de la distribution de concentration en AC au temps  $t$ , le signal RMN provenant de la coupe élémentaire est calculé. Cela nécessite la connaissance de l'état de l'aimantation (longitudinale,  $M_{||}$  et orthogonale,  $M_{\perp}$ ) au temps antérieur, des matrices de vitesses de relaxation  $R_1$  et  $R_2$  et du champ magnétique local  $B$ .

#### 6.2.3.1. Champ magnétique

Le calcul du champ magnétique local  $B$  est réalisé à partir de la méthode décrite par Salomir et *al.* et adaptée par Marques et *al.* et Koch et *al.* pour diverses applications (Salomir *et al.* 2003, Marques & Bowtell 2005, Koch *et al.* 2006). Cette méthode permet le calcul du champ magnétique induit par une distribution de susceptibilité magnétique quelconque (et donc pour une géométrie quelconque une fois la distribution de l'AC connue). Pathak a récemment proposé une méthode alternative mais elle ne permet pas de simuler les perturbations induites par l'AC lorsqu'il diffuse dans l'espace interstitiel (Pathak *et al.* 2008).

- *Principe*

Cette méthode est basée sur la relation directe qui lie la distribution de la susceptibilité magnétique aux perturbations du champ magnétique dans le domaine de Fourier. L'équation utilisée est dérivée de celle de Marques et *al.* que nous appliquons ici en 2D. En considérant notre plan de coupe élémentaire plongé dans un champ sta-

tique  $B_0$  et connaissant la susceptibilité magnétique en chaque point, le champ magnétique créé s'exprime alors dans l'espace de Fourier par :

$$\widetilde{B}_z(\vec{k}) = B_0 \widetilde{\chi}(\vec{k}) \left( \frac{1}{3} - \frac{(k_y \sin \theta)^2}{k_x^2 + k_y^2} \right) \quad (6.10)$$

où  $\widetilde{\chi}$  est la transformée de Fourier de la distribution de la susceptibilité magnétique dans le plan,  $\widetilde{B}_z$  celle du champ magnétique et  $k_x$  et  $k_y$  les coordonnées du vecteur  $\vec{k}$  dans l'espace des fréquences spatiales. L'angle  $\theta$  définit l'angle entre la normale au plan de coupe et l'axe du champ  $B_0$ . Dans cette formule, on considère que le champ magnétique  $B_0$  est appliqué selon l'axe  $z$  (une expression générale peut être trouvée dans la publication de Koch *et al.* (Koch *et al.* 2006)). Dans l'espace de Fourier, le champ magnétique est proportionnel à  $\chi$ . L'opération de FFT inverse permet d'obtenir les perturbations du champ magnétique que l'on note  $B$  (*cf.* FIG. 6.10).

Par ailleurs, comme pour la simulation de la diffusion, la FT provoque une périodisation de la géométrie ce qui permet de mimer les perturbations induites par les vaisseaux des voxels voisins. La Figure 6.10B illustre ce phénomène.

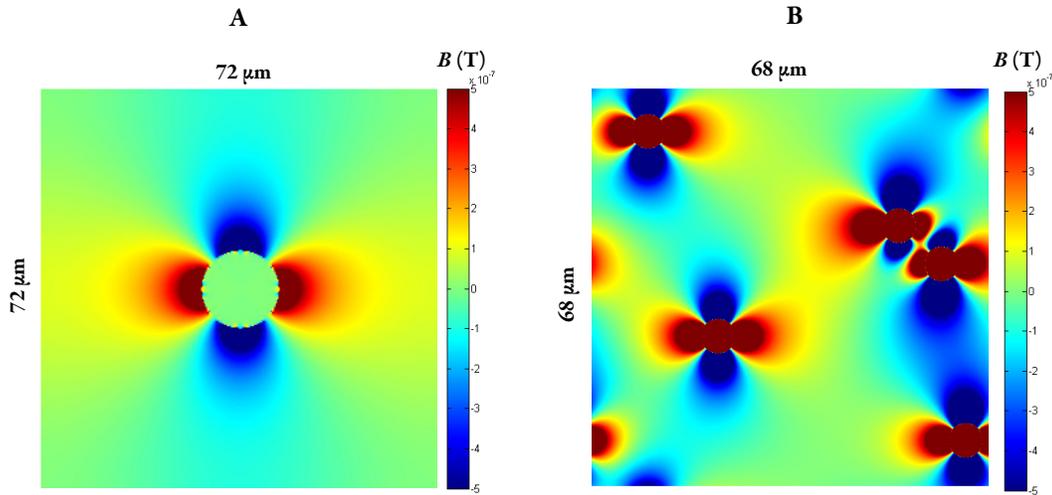


FIGURE 6.10 – Exemple de deux champs magnétiques générés pour deux géométries différentes. (A) Illustration pour un vaisseau de 7  $\mu\text{m}$  de rayon placé au centre du champ de vue ( $BVf = 3\%$ ). (B) Illustration pour un agencement aléatoire de vaisseaux de rayon 3  $\mu\text{m}$  ( $BVf = 3\%$ ).

L'équation (6.10) diverge à l'origine de l'espace de Fourier. Cette origine définit la valeur moyenne des variations magnétiques dans l'espace réel. Comme il sera explicité au paragraphe 6.2.3.3, c'est la variation du champ magnétique qui permet de calculer le signal RMN et non la valeur absolue de ce champ. De ce fait l'origine de  $\widetilde{B}_z$  est arbitrairement mise à zéro, et les variations du champ magnétique sont alors centrées autour de zéro (*cf.* FIG. 6.10). Les valeurs des susceptibilités molaires,  $\chi_m$ , pour les deux types d'AC utilisés sont présentées dans le Tableau 6.1 (Tropès *et al.* 2001, Deistung *et al.* 2008).

### 6.2.3.2. Matrice de relaxation

Les matrices des vitesses de relaxation longitudinale et transversale sont notées :  $R_l$  et  $R_2$ . Elles sont définies par les vitesses de relaxation intrinsèques des tissus et par la concentration de l'AC suivant l'équation (2.8). Les valeurs de relaxivité et des  $R_{i0} = 1/T_{i0}$ , fonction des compartiments, sont présentées dans le Tableau 6.1 (Dobre *et al.* 2007, Kettunen *et al.* 2007, Christen 2009).

	$r_1$ (s <sup>-1</sup> .mM <sup>-1</sup> ) *	$r_2$ (s <sup>-1</sup> .mM <sup>-1</sup> ) *	$T_{10}$ (ms)	$T_{20}$ (ms)	$\chi_m / \text{TC}$ (mM <sup>-1</sup> ) (ou équivalent à 4,7 T)
Gd-DOTA	3,3	4,1	-	-	$3,4.10^{-7} \ddagger$
Sinerem	3	91	-	-	$8,1.10^{-7} \Delta$
Sang (SO <sub>2</sub> = 60 %)	-	-	1833 †	5 °	$5,3.10^{-8} \varphi$
Tissu Cérébral (TC)	-	-	1300 ‡	60 °	-

TABLEAU 6.1 – Valeurs des paramètres des différents compartiments à 4,7 T. Sources : \* Guerbet, † Deistung 2008, Δ Troprès 2001, ‡ Dobre 2007, ‡ Kettunen 2007, φ Christen 2009.

### 6.2.3.3. Évolution des aimantations

Les évolutions des matrices de l'aimantation transversale, notée  $M_{\perp}$ , orthogonale à l'axe de  $B_0$  et complexe et longitudinale, notée  $M_{\parallel}$ , parallèle à l'axe de  $B_0$  et réelle, sont traitées séparément en l'absence d'impulsion RF. L'aimantation initiale est considérée comme longitudinale, homogène sur l'ensemble de la coupe élémentaire, et égale à l'unité. Ces matrices obéissent aux équations de Bloch. Elles prennent la forme suivante :

$$\begin{aligned} M_{\perp}(t + \delta t) &= M_{\perp}(t) \times \exp(-i\gamma B(t)\delta t - R_2(t)\delta t) \\ M_{\parallel}(t + \delta t) &= M_{\parallel}(t) \times \exp(-R_1(t)\delta t) + M_0(1 - \exp(-R_1(t)\delta t)) \end{aligned} \quad (6.11)$$

La diffusion des protons est négligée. Elle peut être cependant facilement prise en compte suivant l'approche proposée par Klassen *et al.* utilisant un noyau de diffusion (Klassen & Menon 2007). Nous l'avons ici exclue car son influence est faible à 4,7 T (Christen 2009).

Aux temps d'écho  $T_E$ , le signal RMN est enregistré en réalisant la somme complexe des éléments de la matrice  $M_{\perp}$ . Ce signal est noté  $s(t)$ .

### 6.2.3.4. Excitation RF

Lorsque le temps  $t$  atteint un multiple du temps de répétition  $T_R$ , l'impulsion RF provoque une rotation des matrices d'aimantation  $M_{\perp}$ ,  $M_x$  et  $M_y$  (avec  $M_{\parallel} = M_x + i M_y$ ) d'un angle  $\alpha$ . La matrice de rotation autour de l'axe  $x$ ,  $R_x$ , prend la forme :

$$R_x = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\alpha) & \sin(\alpha) \\ 0 & -\sin(\alpha) & \cos(\alpha) \end{pmatrix} \quad (6.12)$$

## 6.2.4. Résumé

La Figure 6.11 présente un algorithme de la simulation résumant les différentes étapes et les différentes matrices intervenant.

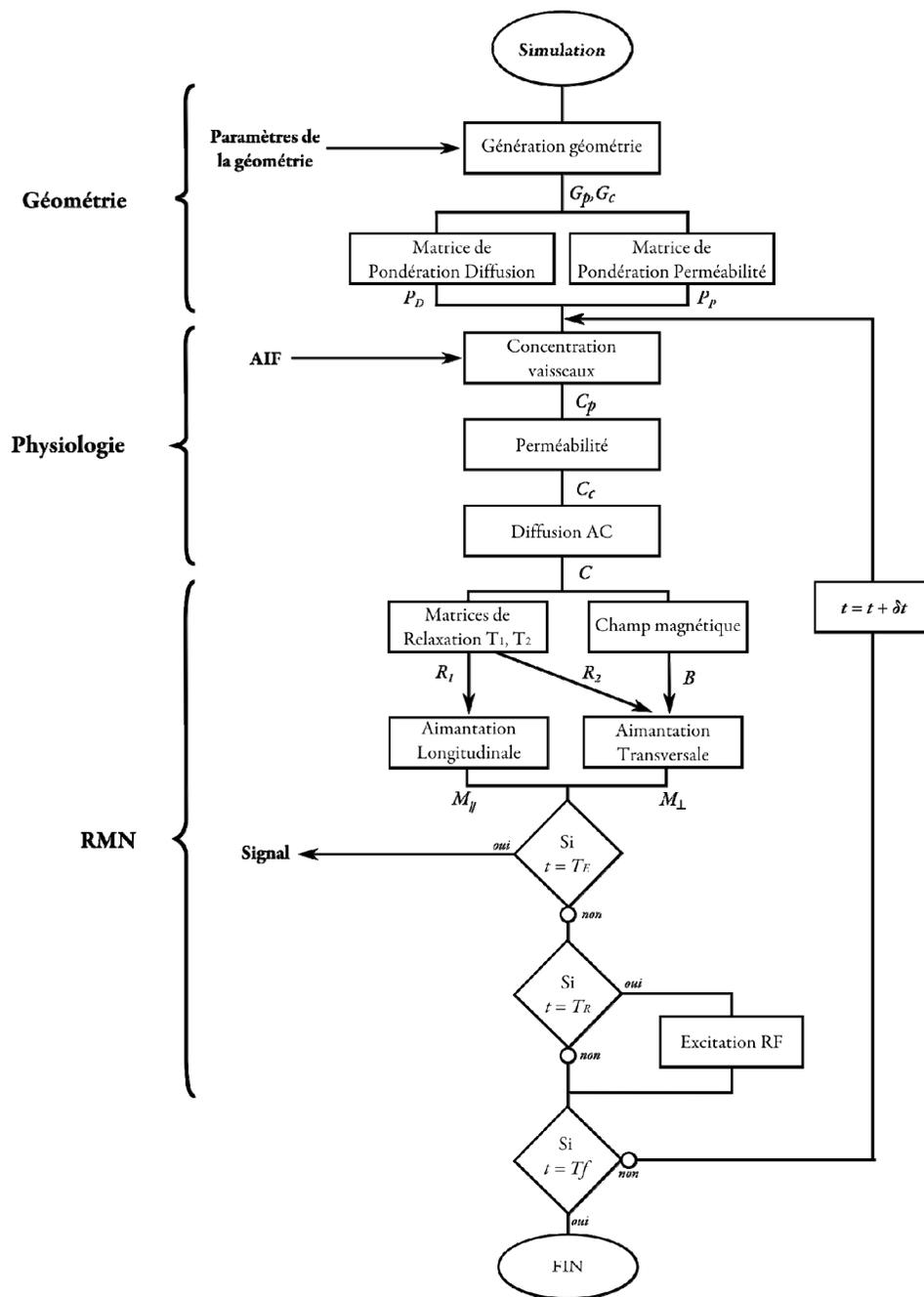


FIGURE 6.11 – Algorithme général de la simulation.

Notation	Définition	Unité
$G_p$	Matrice de géométrie représentant les vaisseaux	-
$G_c$	Matrice de géométrie représentant les cellules	-
$C_c$	Matrice de concentration dans la couronne entourant les vaisseaux	mM
$C$	Matrice de concentration de l'AC	mM
$R_2$	Matrice des vitesses de relaxation transversales	$s^{-1}$
$R_1$	Matrice des vitesses de relaxation longitudinales	$s^{-1}$
$B$	Matrice des perturbations du champ magnétique	T
$M_{\perp}$	Matrice de l'aimantation transversale	T
$M_{\parallel}$	Matrice de l'aimantation parallèle	T
$s(t)$	Signal RMN	u.a
$D_{AC}$	Coefficient de l'AC	$m^2 \cdot s^{-1}$
$P_p$	Matrice de pondération de la perméabilité	-
$P_D$	Matrice de pondération de la diffusion	-
$\delta t$	Pas de temps de la simulation	s
$c_p$	Concentration plasmatique de l'AC (fixée par l'AIF)	mM
$c_i$	Concentration de l'AC dans l'espace interstitiel	mM
$T_0$	Temps d'arrivée de l'injection d'AC	s
$C_{pic}$	Concentration plasmatique au pic	mM
$P$	Perméabilité de la BHE à l'AC	$m^2 \cdot s^{-1}$
$S$	Surface d'échange de la BHE	$m^2$
$k_{pe}$	Constante d'échange volumique à travers la BHE	$s^{-1}$
$\Pi$	Porosité du milieu	%
$R_0$	Rayon des vaisseaux	$\mu m$
$R_c$	Rayon maximal des cellules	
$f_{\theta v}$	Champ de vue de la coupe élémentaire	$\mu m$
$\chi_m$	Susceptibilité molaire	$mM^{-1}$
$T_E$	Temps d'écho	s
$T_R$	Temps de répétition	s
$\alpha$	Angle de bascule de l'impulsion RF	rad
$R_{0i}$	Vitesse de relaxation longitudinale ( $i = 1$ ) ou transversale ( $i=2$ ) en absence d'AC ( $R_{0i} = 1/T_{0i}$ )	$s^{-1}$
$r_i$	Relaxivité de l'AC pour la vitesse de relaxation $R_i$	$s^{-1} \cdot mM^{-1}$

TABLEAU 6.2 – Liste des différents paramètres et variables de la simulation.

### 6.3. Évaluation et optimisation de l’outil de simulation

Cette partie traite de l’évaluation des différents éléments de la simulation. La modélisation de la diffusion de l’AC par un noyau de convolution est comparée à celle de Monte Carlo. L’approche des perturbations du champ magnétique sur une géométrie 2D est comparée à celle d’une simulation 3D.

#### 6.3.1. Évaluation du calcul de la diffusion de l’AC

L’approche simulant la diffusion par la convolution est comparée à l’approche par Monte Carlo sur une géométrie simple comportant trois disques dans lesquels l’AC ne peut diffuser. Une quantité d’AC (ou de particules dans le cas de Monte Carlo) est déposée au temps zéro au centre de cette géométrie et la diffusion est simulée pendant 3 s. Les paramètres des deux approches sont présentés dans le Tableau 6.3. Afin de comparer ces deux méthodes, le résultat obtenu est normalisé par rapport à la quantité de matière présente dans le plan de coupe en fin de simulation. La Figure 6.12A présente le résultat obtenu par la convolution sans utiliser la matrice de pondération,  $P_D$ . Les disques apparaissent comme des puits de matière et la loi de la conservation de la matière est violée. Les Figures 6.12B et 6.12C présentent les résultats obtenus en employant la matrice de pondération et l’approche Monte Carlo respectivement. L’influence de la matrice  $P_D$  est clairement visible, et les distributions de l’AC résultant des deux approches sont comparables. La Figure 6.12D présente le pourcentage d’écart entre ces deux résultats  $((\text{Convolution} - \text{Monte Carlo})/\text{Convolution})$ . Le bruit apparaît relativement uniforme sur l’ensemble de la coupe. La valeur moyenne de cet écart sur l’ensemble de la coupe est de  $-0,8 \pm 12,0 \%$ . Les zones susceptibles de présenter le plus de différences sont celles qui se trouvent derrière les obstacles (au sens du flux des particules). En effet, comme expliqué au paragraphe 6.2.2.3, l’emploi de la matrice  $P_D$  impose une restriction de la diffusion autour des parois. L’écart entre les deux approches demeure, cependant, suffisamment faible pour que le comportement de la diffusion, lorsqu’elle est simulée à partir de la convolution, reste cohérent avec celui des simulations MC. Par ailleurs, le gain en temps de simulation est très important (*cf.* TAB 6.3).

Paramètres communs		
Géométrie	$f_{0v} = 25 \mu\text{m}$ , 3 cylindres : $R_0 = 0,5, 2 \text{ et } 4 \mu\text{m}$	
$D_{Gd}$	$7,7 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	
	Approche Convolution	Approche Monte Carlo
$\delta t$	100 $\mu\text{s}$	400 $\mu\text{s}$
Concentration / Nb de particules	1 mM	$45 \cdot 10^6$ particules
Temps total de simulation	$\approx 4 \text{ h}$	$\approx 100 \text{ h}$

TABLEAU 6.3 – Paramètres de simulation pour l’approche convolution ou Monte Carlo. Noter la différence du temps de simulation.

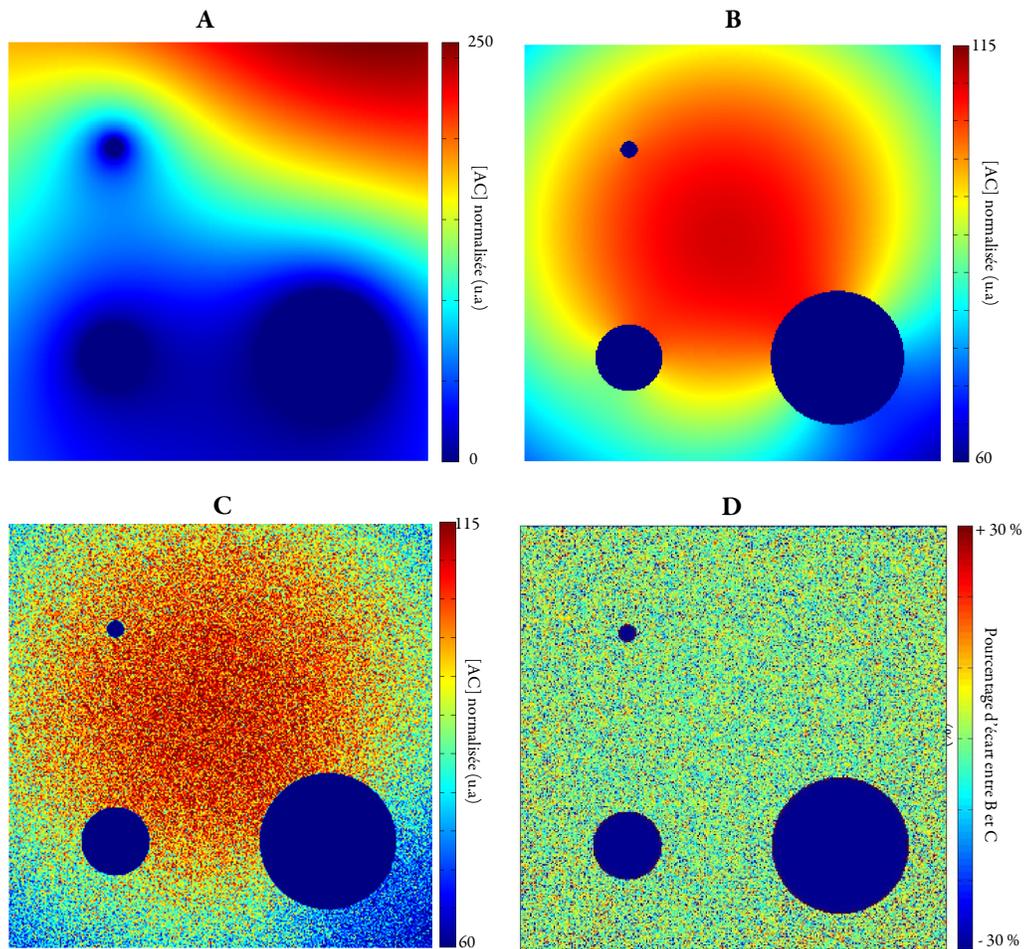


FIGURE 6.12 – Représentation de la concentration de l'AC après qu'il ait diffusé à partir du centre de la coupe pendant 3 s. Les cartes (A-C) sont normalisées de manière à ce qu'elles contiennent la même concentration totale. (A) Approche par convolution sans pondération. (B) Approche par convolution avec pondération. (C) Approche Monte Carlo (d'après *F. Mauconduit*). (D) Carte des différences entre l'approche par convolution pondérée et l'approche Monte Carlo.

### 6.3.2. Optimisation du calcul du champ magnétique

Dans notre approche, les perturbations du champ magnétique sont simulées sur une géométrie 2D. Le signal RMN créé par cette géométrie peut différer de celui produit par une géométrie plus réaliste, basée sur un agencement 3D de vaisseaux. Dans cette partie, l'écart de champ magnétique entre ces deux géométries est examiné et quantifié par la vitesse de relaxation transversale du signal. Les vitesses correspondantes aux différentes géométries sont présentées dans le Tableau 6.4.

## 6.3.2.1. 2D vs 3D, Impact de la TF

Les premières simulations ont été réalisées sur une géométrie à deux compartiments comportant un unique cylindre centré dans la coupe élémentaire (cf. FIG. 6.6A). Le signal de précession libre (FID) obtenu avec cette géométrie a alors été comparé à celui provenant d’une géométrie 3D dans laquelle les vaisseaux sont placés aléatoirement dans trois directions orthogonales (statistique sur 70 agencements 3D, simulations réalisées dans le cadre du travail de thèse de T. Christen (Christen 2009)). La fraction de volume sanguin,  $BV_f$ , le rayon des vaisseaux,  $R_0$ , et la différence de susceptibilité magnétique,  $\Delta\chi$ , sont conservés entre les deux simulations ( $BV_f = 3,2\%$ ,  $R_0 = 3\ \mu\text{m}$ ,  $\Delta\chi = 0,231\ \text{ppm}$ ). Pour ces deux géométries, les perturbations du champ magnétique induites sont représentées sur les Figures 6.13A et 6.13B. Les signaux de précession libre obtenus après une impulsion RF sont reproduits sur la Figure 6.13C. Étant donné la différence de volume des deux géométries, les signaux sont renormalisés à l’unité pour permettre leur comparaison. Une fonction mono-exponentielle est ajustée aux données pour obtenir une estimation de la vitesse  $R_2^{GE}$ . Du fait du comportement quadratique (cf. Chapitre 2), les points correspondant aux 5 premières millisecondes ne sont pas pris en considération dans l’ajustement (cf. EQ. (2.26)).

Les signaux issus des géométries 2D et 3D diffèrent fortement. Les valeurs de  $R_2^{GE}$  obtenues sont de  $137,5\ \text{s}^{-1}$  ( $1/R_2^{GE} = 7,5\ \text{ms}$ ) et de  $58,5\ \text{s}^{-1}$  ( $1/R_2^{GE} = 17,1\ \text{ms}$ ) pour l’approche 2D et l’approche 3D (ajustement du signal moyenné sur les 70 agencements) respectivement, soit un écart d’un facteur supérieur à 2. La décroissance est

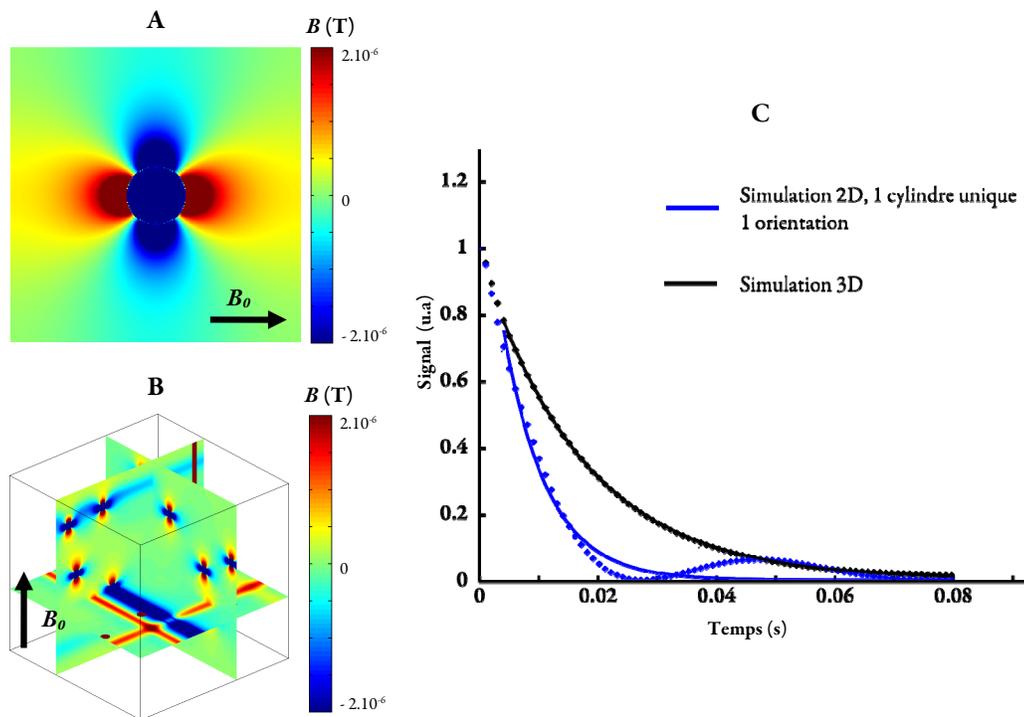


FIGURE 6.13 – (A) Perturbation du champ magnétique dans le cas d’un cylindre unique. (B) Perturbation du champ magnétique dans le cas d’un agencement 3D de cylindres. Seuls trois plans sont présentés pour plus de clarté. (C) FID issus des géométries A et B avec l’ajustement mono-exponentiel correspondant.

donc beaucoup trop rapide dans le cas de la géométrie 2D avec un unique cylindre.

Afin de palier cet effet, une distribution aléatoire de vaisseaux dans le plan a été envisagée. Le nombre de cylindres est fixé à cinq et le  $fov$  est adapté pour obtenir un  $BVf$  de 3 % environ. Un exemple de perturbation magnétique induite par une telle géométrie est présenté sur la Figure 6.14B. Comme pour le cas 3D, 70 agencements 2D sont considérés. Le signal et l'ajustement mono-exponentiel correspondant sont reproduits sur la Figure 6.14E. Le  $R_2^{GE}$  est égal à  $68,5 \text{ s}^{-1}$  ( $1/R_2^{GE} = 14,6 \text{ ms}$ ) (ajustement du signal moyenné sur les 70 agencements). Le passage à un agencement aléatoire des cylindres permet donc de diviser d'un facteur 2 environ la vitesse de relaxation du signal par rapport à celle d'une géométrie avec un unique cylindre. Le gain est donc très significatif, mais l'écart par rapport à la géométrie 3D reste d'environ - 15 %. Nous avons alors évalué l'influence de l'orientation des cylindres par rapport au champ magnétique  $B_0$ .

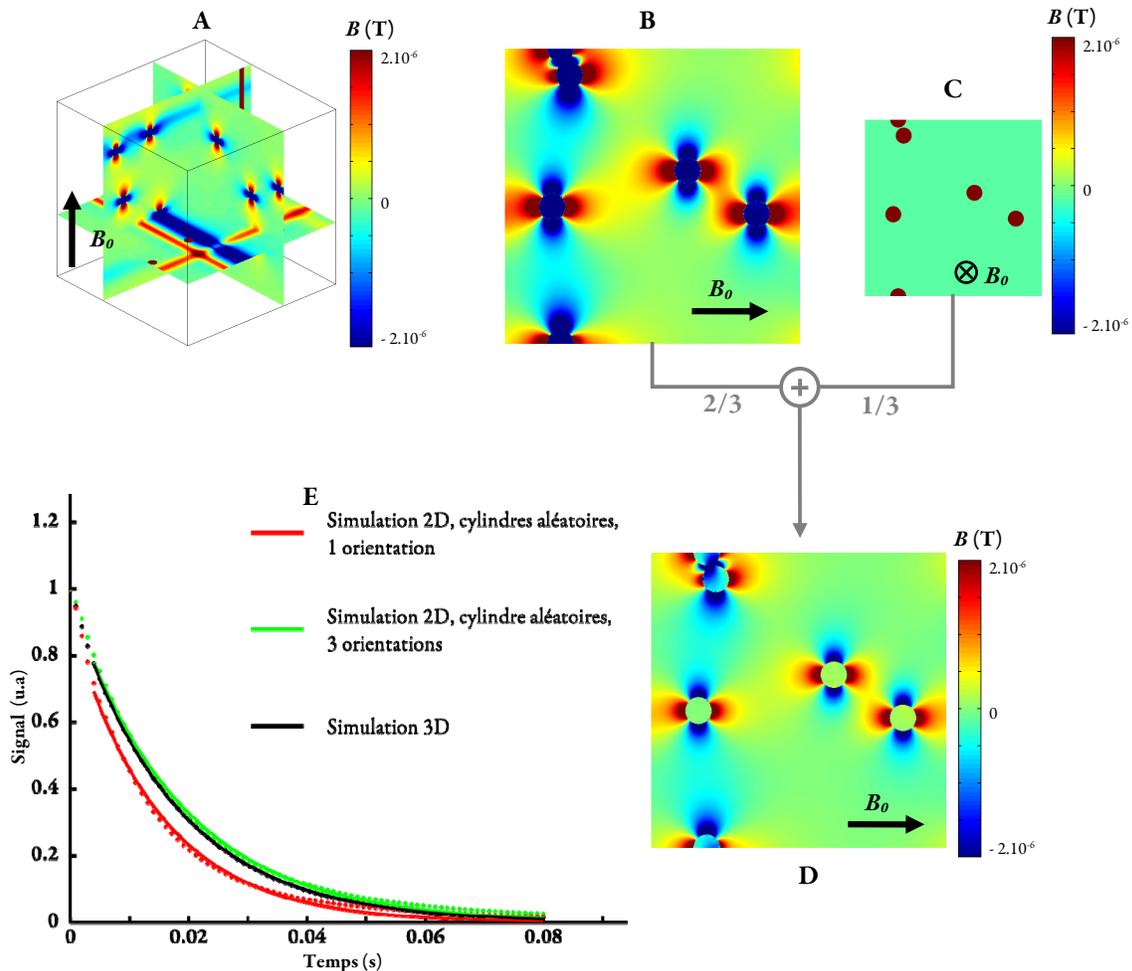


FIGURE 6.14 – (A) Perturbation du champ magnétique dans le cas d'un agencement 3D isotrope de cylindres. (B) Perturbation du champ magnétique dans le cas d'un agencement 2D de cylindres placés aléatoirement. (C) Même agencement qu'en (B),  $B_0$  parallèle à la normale de la coupe (D) Perturbation du champ magnétique, somme des trois orientations orthogonales de  $B_0$  (E) FID issus des géométries représentées en A, B et D avec l'ajustement mono-exponentiel correspondant.

### 6.3.2.2. Influence de l'angle entre l'axe du cylindre et $B_0$

Dans une géométrie 3D, certains cylindres sont parallèles au champ  $B_0$  et ne contribuent donc que très peu à la dispersion des fréquences de précession. Une telle situation peut être envisagée dans la géométrie 2D.

Par ailleurs, une distribution isotrope de l'orientation des cylindres fournit le même signal qu'une distribution de cylindres orientés orthogonalement dans les 3 directions de l'espace selon les axes  $x$ ,  $y$  et  $z$  (Christen 2009). Une telle approche est donc facilement transposable au cas 2D. En considérant notre coupe dans le plan  $(0xy)$ , la dispersion des fréquences est identique que le champ magnétique  $B_0$  soit selon l'axe  $(0x)$  ou l'axe  $(0y)$ . Quand  $B_0$  est selon l'axe  $(0z)$ , la dispersion des fréquences peut être calculée à partir de l'équation (6.10) avec  $\theta = 0$  (cf. FIG. 6.14C). Ainsi en sommant les perturbations magnétiques induites pour les différentes orientations de  $B_0$ , on obtient une carte de perturbation moyenne représentant les différentes orientations possibles des cylindres dans l'espace. Une telle perturbation est représentée sur la Figure 6.14D. Le signal associé est reproduit sur la Figure 6.14E. La valeur  $R_2^{GE}$  correspondante est de  $54,6 \text{ s}^{-1}$  ( $1/R_2^{GE} = 18,3 \text{ ms}$ ) (ajustement sur le signal moyenné sur les 70 agencements). Le gain d'une telle approche est donc significatif et l'écart au modèle 3D n'est plus que de + 7 %. C'est donc cette procédure que nous avons retenue pour modéliser les perturbations magnétiques sur notre géométrie.

Modèles	3D	2D	2D	2D
	(n = 70)	1 cylindre	cylindres aléatoires	cylindres aléatoires 3 directions
			(n = 70)	(n = 70)
$1/R_2^{GE}$	17,1 ms	7,5 ms	14,6 ms	18,3 ms

TABLEAU 6.4 – Valeurs du paramètre  $1/R_2^{GE}$  pour les différents types de modèles simulés

### 6.3.3. Conclusion

La simulation présentée ici permet, par une approche 2D, de simuler les phénomènes de perméabilité et de diffusion de l'AC et de calculer le signal RMN correspondant. Comme il a été discuté, l'approche 2D induit un biais par rapport à l'approche 3D dans le calcul des perturbations du champ magnétique liées à la présence de l'AC. Toutefois, cet écart est faible et laisse envisager que le comportement du signal, lorsque les paramètres d'entrée de la simulation seront modifiés, serait en bon accord avec celui que fournirait un modèle 3D plus réaliste. L'approche par un noyau de convolution pour la simulation de la diffusion induit elle aussi un léger biais et tend à restreindre la diffusion en pourtour des vaisseaux et des cellules. Pour le gain de temps qu'elle octroie (environ 1/25 du temps de la simulation MC), cette approche reste, cependant, tout à fait acceptable.

## 6.4. Applications

### 6.4.1. Diffusion et perméabilité : Géométrie à 2 compartiments

Dans cette partie, l'influence des coefficients de diffusion de l'AC,  $D_{AC}$ , et de perméabilité de la BHE à cet AC,  $P$ , sur les signaux RMN à différents temps d'écho est étudiée. De nombreux auteurs, entre autres dans le domaine de l'oxygénation ou de la CED, proposent des modèles analytiques pour décrire la distribution de subs-

tances à partir des capillaires dans le tissu. Les revues de Nicholson (Nicholson 2001) ou de Fletcher (Fletcher 1978) sont d'excellentes bases de réflexion pour aborder cette problématique. Nous n'avons pu cependant, ni trouver, ni formaliser pour le moment, une approche analytique qui corresponde spécifiquement à notre modèle. Ainsi, la description des signaux simulés ne peut s'appuyer sur des méthodes d'ajustement qui permettraient d'extraire les paramètres de diffusion et de perméabilité des données. Les résultats qui suivent constituent donc une première observation qui permettra, nous l'espérons, de guider les approches futures vers un travail plus approfondi.

#### 6.4.1.1. Paramètres de la simulation

- *Paramètres géométriques*

Les simulations présentées dans cette partie sont réalisées sur une géométrie à deux compartiments comportant 5 vaisseaux de rayon  $3 \mu\text{m}$  aléatoirement distribués et occupant 3 % de la surface de la coupe. L'espace extravasculaire est considéré homogène. Cette coupe présente un *fov* de  $68 \mu\text{m}$  et  $560^2$  pixels.

- *Paramètres de l'AIF*

Les vaisseaux sont chargés d'un AC de type particules de fer à une concentration de 3,3 mM (induisant une différence de susceptibilité magnétique intra-/extravasculaire de 0,213 ppm). Cette concentration est considérée comme statique durant le temps de la simulation (le temps de  $\frac{1}{2}$  vie du Sinerem est d'environ 4h chez le rat, et la concentration de 3,3 mM correspond à l'injection à  $200 \mu\text{mol/kg}$  diluée dans 15 mL de sang qui sont des paramètres physiologiques classiques chez le rat). À cela, nous ajoutons l'injection d'un AC diffusible de type Gd-DOTA modélisée par l'AIF lente décrite au paragraphe 6.2.2.1. Le temps d'arrivée,  $T_0$ , du bolus est fixé à 2 s et son temps de montée,  $T_{pics}$ , à 6,7 s. Sa concentration au pic est de 2,7 mM. Cette approche correspond au protocole étudié *in vivo* par M. Beaumont (Beaumont *et al.* 2009).

- *Paramètres RMN*

On simule alors pendant 2 ou 5 minutes, suivant les simulations, l'évolution du signal à différents temps d'écho. Aucun bruit n'est ajouté. Le signal est recueilli à différents temps d'écho et les paramètres de la séquence sont les suivants :  $T_E/\Delta T_E = 1,35/2,6$  ms,  $T_R = 625$  ms,  $\alpha = 90^\circ$  et  $B_0 = 4,7$  T.

- *Paramètres de diffusion et de perméabilité*

Cette simulation est réalisée pour 3 valeurs de  $k_{pe}$  et 3 valeurs de  $D_{AC}$ . Étant donné que la géométrie ne présente pas d'obstacle à la diffusion du Gd autre que les vaisseaux, le coefficient  $D_{Gd}$  utilisé est celui mesuré par B. Marty dans le tissu cérébral sain. Ce coefficient a été mesuré par suivi du rehaussement de contraste après une injection intra crânienne de Gd-DOTA (Marty *et al.* 2010). Il obtient  $D_{AC} = 4,6 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  (16 fois inférieure au coefficient de diffusion apparent de l'eau dans le tissu cérébral). Cette valeur de référence sera notée  $D_I$  par la suite. À titre indicatif, la valeur du coefficient de diffusion libre du Gd dans l'eau est de  $48 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  à  $37^\circ\text{C}$  (Marty *et al.* 2010).

Les valeurs du coefficient de perméabilité  $k_{pe}$  sont basées sur les valeurs des publications pour le modèle de tumeur C6 (Beaumont *et al.* 2009). La valeur de  $k_{pe}$  est fixée à  $1,8.10^{-3} \text{ s}^{-1}$ . On note cette valeur de référence  $k_l$  par la suite.

Le temps de simulation, sur la plus puissante des machines présentées au paragraphe 6.2, est d'environ 40 heures pour modéliser l'évolution du signal sur 5 minutes.

### 6.4.1.2. Résultats

- *Description détaillée de l'évolution du signal*

La Figure 6.15 illustre le type de résultats obtenus à partir de la simulation. La Figure 6.15A présente le profil de l'AIF qui impose la concentration en AC dans les vaisseaux sanguins. La Figure 6.15B présente les signaux recueillis aux différents temps d'écho. La Figure 6.15C présente, en quelques points numérotés de un à cinq, l'évolution de la matrice de concentration et de celle du champ magnétique. Au temps zéro (point numéroté 1), seul l'USPIO est présent dans le compartiment vasculaire et la matrice de concentration en AC est nulle. Il induit une perturbation du champ magnétique qui contribue à la décroissance du signal le long des temps

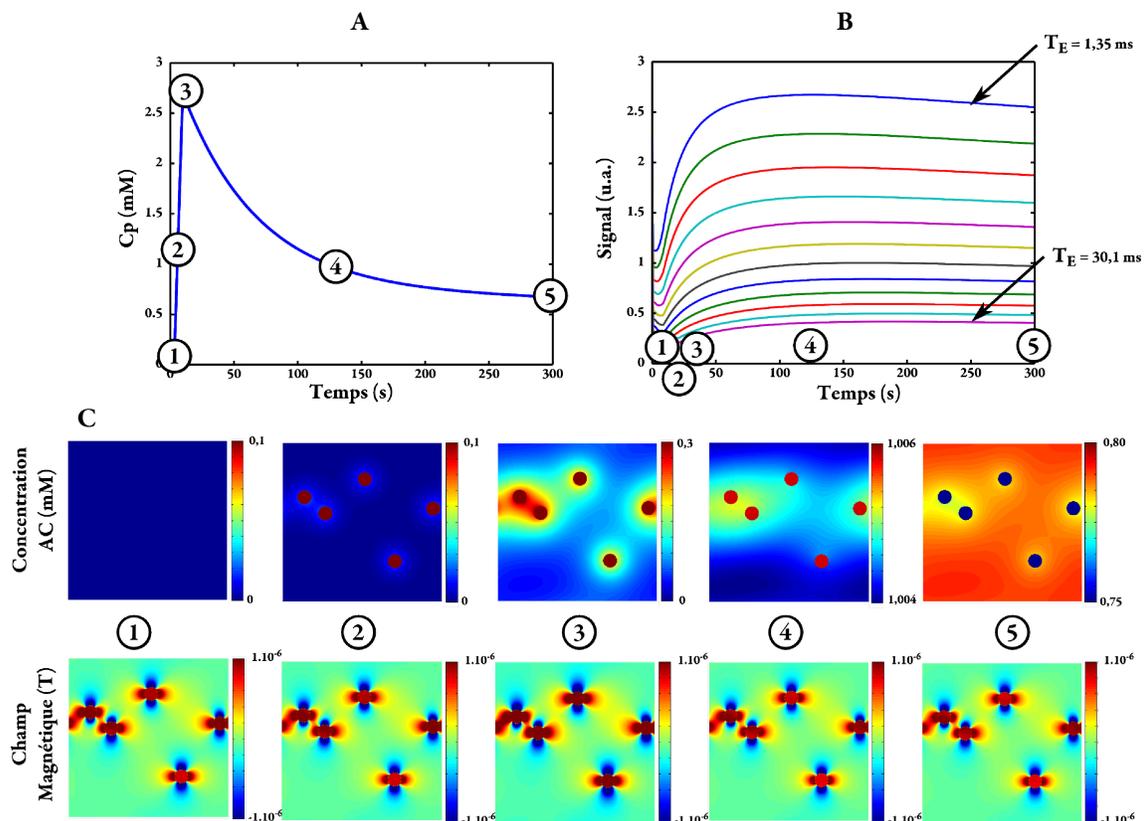


FIGURE 6.15 – Illustration pour  $k_{pe} = 4 \times k_l$  et  $D_{AC} = D_l$  (A) Profil de concentration de l'AIF. (B) Profil des signaux recueillis aux différents temps d'écho. (C) Evolution des matrices de la concentration en AC (au dessus) et de la matrice des perturbations du champ magnétique (en dessous) aux cinq temps notés 1, 2, 3, 4 et 5. Noter la différence d'échelle dans la représentation de la concentration. Pour améliorer la lisibilité, les valeurs de  $c_p$  sont saturées dans la représentation couleur.

d'écho. Les premières secondes avant l'arrivée de l'injection de Gd permettent de définir la *ligne de base* du signal de chaque écho. Au temps  $t = 2$  s, le traceur arrive dans le compartiment vasculaire. Sa susceptibilité tend à augmenter les perturbations du champ magnétique, et le signal provenant des temps d'écho longs, le plus sensible à ces perturbations, chute. L'AC commence aussi à s'extravaser dans le compartiment extravasculaire suivant les équations de la perméabilité et de la diffusion (Point 2) rehaussant le signal provenant des temps d'écho courts. Au point 3, le compartiment vasculaire atteint sa concentration maximale en AC. La différence de susceptibilité magnétique entre le compartiment intra- et extravasculaire est alors maximale et les perturbations du champ magnétique sont les plus importantes. Cela conduit à une diminution des signaux d'autant plus importante que les temps d'écho sont longs (FIG. 6.15B). L'AC s'est cependant extravasé et a diffusé dans l'espace extravasculaire pendant ce temps de montée, conduisant à rehausser le signal. Ainsi, alors que le signal des échos longs atteint sa valeur minimale au pic de concentration, le signal provenant des temps d'écho intermédiaires, sous l'impact de la relaxation induite par l'AC, tend à augmenter. Le temps auquel se produit cette inversion dans l'équilibre susceptibilité/relaxation, nous le verrons, est une information caractéristique de la perméabilité et de la diffusion.

Après le pic, la concentration vasculaire décroît jusqu'à l'équilibre avec la concentration extravasculaire (point 4). La différence de susceptibilité magnétique à l'interface du vaisseau retrouve son niveau d'origine et les perturbations du champ magnétique sont minimales. La concentration en AC dans le compartiment extravasculaire atteint son maximum. A mesure que la concentration plasmatique diminue, le flux au niveau des parois du vaisseau s'inverse et le compartiment extravasculaire commence à se vider (clairance du tissu). La baisse de l'effet de la relaxivité  $R_1$  combinée à l'augmentation de la différence nouvelle de susceptibilité contribue à faire chuter le signal (Point 5). Sous l'effet de la diffusion, le compartiment se vide d'abord en périphérie du vaisseau. De ce fait, la diminution de l'effet de la relaxivité  $R_1$  n'est pas identique pour les différentes régions du compartiment extravasculaire. La chute du signal apparaît donc dans un premier temps pour les temps d'écho courts puis pour les temps d'écho plus longs.

- *Influence de  $D_{AC}$  et  $k_{pe}$  sur les signaux*

La Figure 6.16 présente les signaux obtenus sur 5 minutes aux 12 temps d'écho pour 3 couples de valeurs de perméabilité et de diffusion :  $(k_1, D_1)$ ,  $(\frac{1}{2} k_1, D_1)$  et  $(k_1, \frac{1}{2} D_1)$ . L'influence de la constante d'échange  $k_{pe}$  est clairement visible. Lorsque la valeur de ce paramètre diminue, la cinétique de rehaussement du signal est plus lente car l'extravasation de l'AC, et donc l'effet de relaxation  $R_1$  qui lui est associé, est plus faible (*cf.* FIG. 6.16B). Avec une valeur de perméabilité  $k_1$ , l'influence de la diffusion semble faible (*cf.* FIG. 6.16B).

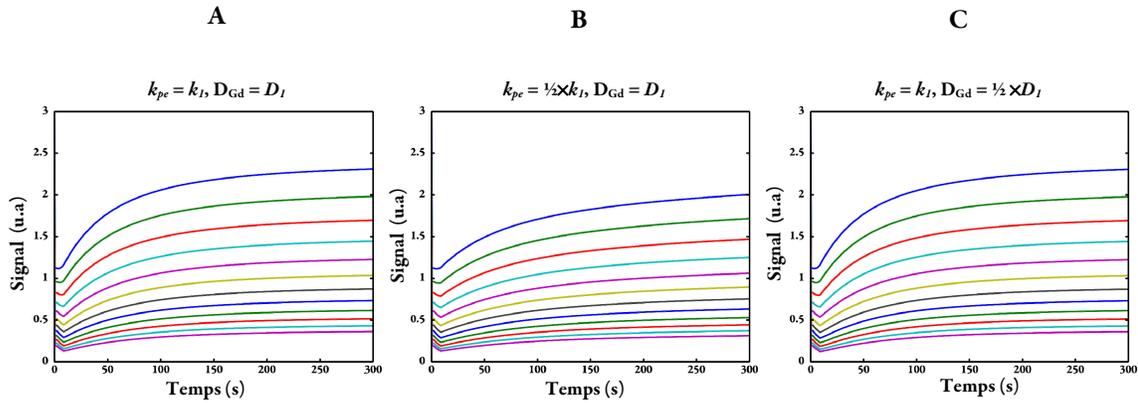


FIGURE 6.16 – Exemples d'évolution du signal pour 3 couples  $(k_{pe}, D_{Gd})$  différents. L'impact du paramètre de perméabilité est clairement visible (A vs B), celui de la diffusion est très faible (A vs C).

- *Comparaison à une mesure in vivo*

A titre illustratif, on présente dans ce paragraphe les résultats préliminaires d'une étude in vivo basée sur un protocole similaire à celui présenté dans les simulations. Ces résultats sont présentés à titre comparatif par rapport à ceux de la simulation et on se contentera ici d'une observation qualitative. La séquence spirale multi-échos présentée au Chapitre 5 a ainsi été paramétrée de manière à suivre l'extravasation du Gd-DOTA, en présence d'USPIO, dans un modèle de tumeur C6 chez le rat.

Les paramètres d'acquisition sont :

- Spirale multi-échos, 12 entrelacements,  $T_R = 675$  ms, 10 échos,  $T_{Emin}/\Delta T_E = 1,35/2,62$  ms,  $\alpha = 90^\circ$ , matrice =  $128 \times 128$ , FOV =  $3 \times 3$  cm<sup>2</sup>, Fréquence d'échantillonnage = 500 kHz, 120 répétitions (suivi sur 20 minutes).

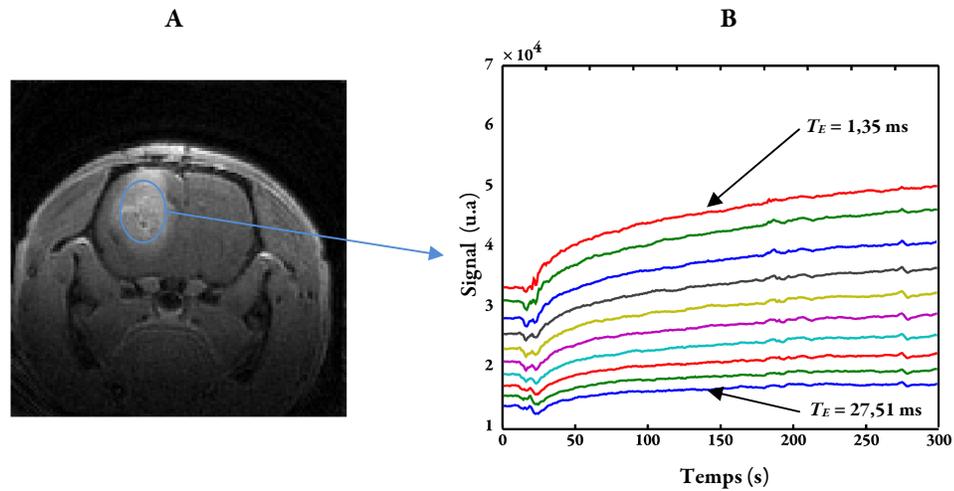


FIGURE 6.17 – (A) Image acquise en spirale multi-échos correspondant au temps d'écho le plus court ( $T_E = 1,35$  ms). (B) Signaux recueillis dans la région d'intérêt centrée sur le tissu tumoral aux différents temps d'écho.

Les paramètres d'injection sont :

- USPIO : administré sur environ 5 s (P904, 100  $\mu\text{mol.kg}^{-1}$ , flush de 300  $\mu\text{L}$ ).
- Gd-DOTA : administré 1 minute après le début de la séquence (200  $\mu\text{mol.kg}^{-1}$ , flush de 300  $\mu\text{L}$  à 4  $\text{mL.min}^{-1}$ ).

La Figure 6.17A présente un exemple d'image obtenue lors de ce suivi. Afin d'améliorer la résolution temporelle, la reconstruction est réalisée à l'aide d'une « fenêtre glissante » qui permet d'obtenir une image toutes les 625 ms. Le RSB étant faible, particulièrement pour les temps d'écho longs, le signal provenant d'une région d'intérêt centrée sur le tissu tumoral est moyenné et son profil, aux différents temps d'écho, est représenté sur la Figure 6.17B. Afin de pouvoir être comparé aux résultats des simulations, le signal est représenté sur une fenêtre temporelle identique à celle produite par les simulations.

Le comportement du signal mesuré est cohérent avec celui des simulations. La chute du signal au pic de concentration est cependant moins prononcée *in vivo*. Le rehaussement du signal pour les temps d'écho longs semble plus important que celui observé dans les simulations. L'une des principales causes de ces écarts peut résider dans la forme de l'AIF utilisée. En effet, dans le cadre de l'expérience *in vivo*, étant donné le débit et le volume d'injection du Gd-DOTA (environ 100  $\mu\text{L}$ ), le temps au pic est susceptible d'être inférieur aux 6,7 secondes de la simulation.

- *Influence de  $D_{AC}$  pour une valeur de perméabilité élevée*

La Figure 6.18 présente les signaux simulés sur 2 minutes avec le même paramètre de perméabilité ( $4 \times k_I$ ) et 5 valeurs de diffusion différentes ( $8 \times D_I$ ,  $4 \times D_I$ ,  $2 \times D_I$ ,  $D_I$ ,  $\frac{1}{2} \times D_I$ ). Afin de rendre la figure lisible, un écho sur deux seulement est représenté. L'effet de la diffusion de l'AC semble plus important pour les temps d'écho

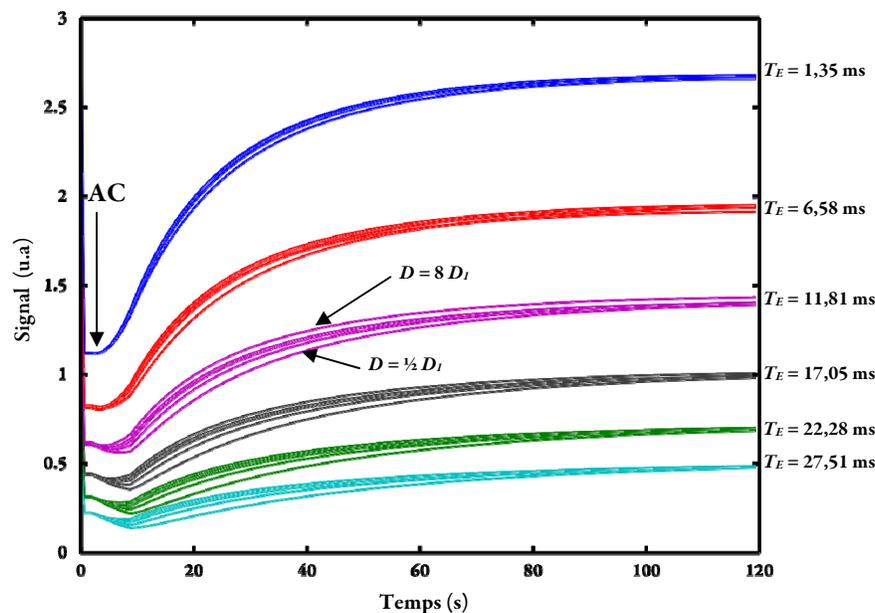


FIGURE 6.18 – Evolution du signal pour différents temps d'écho pour une valeur de perméabilité donnée ( $k_{pc} = 4 \times k_I$ ) et 5 valeurs de coefficients de diffusion du Gd ( $8 \times D_I$ ,  $4 \times D_I$ ,  $2 \times D_I$ ,  $D_I$ ,  $\frac{1}{2} \times D_I$ ). Pour une question de lisibilité, un écho sur deux seulement est représenté.

longs. Pour ces temps d'écho, le rehaussement est d'autant plus tardif que la diffusion est lente. Cette observation confirme l'idée selon laquelle le signal aux temps d'écho longs est sensible au temps mis par la diffusion pour transporter l'AC de la périphérie des vaisseaux vers les régions qui en sont éloignées. L'impact de la diffusion est, par ailleurs, clairement visible uniquement sur la première minute après l'arrivée du bolus. C'est donc cette partie du signal qui semble la plus pertinente pour chercher à discriminer les aspects de diffusion et de perméabilité.

### 6.4.1.3. Analyse : approche phénoménologique

Afin de décrire plus précisément les signaux obtenus, et en l'absence d'une fonction d'ajustement des données, nous nous sommes reportés sur une approche phénoménologique. On présente ici deux estimateurs dont les comportements en fonction des temps d'écho et des coefficients de perméabilité et de diffusion nous ont semblé intéressants.

- *Paramètres d'étude*

Ces deux estimateurs sont les temps  $t_{min}$  et  $t_{eq}$  représentés sur la Figure 6.19. L'estimateur  $t_{eq}$  correspond au temps pour lequel le signal recouvre le niveau de sa ligne de base avant l'injection du Gd. Pour ce temps, les effets de susceptibilité induits par l'injection du Gd et qui conduisent à une destruction du signal ont été entièrement compensés par celui de relaxivité  $R_1$  qui induit une augmentation du signal.

Le second estimateur,  $t_{min}$ , correspond au temps pour lequel le minimum du signal est atteint. Pour ce temps, les

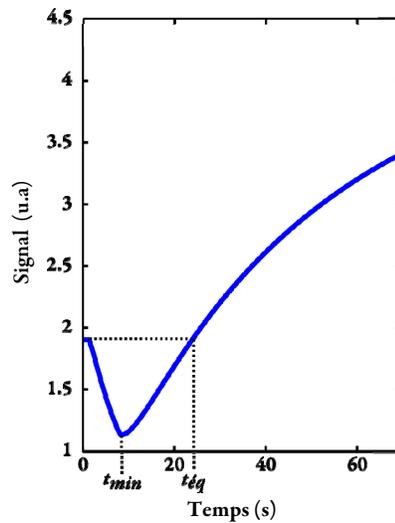


FIGURE 6.19 – Représentation, sur un exemple de signal simulé à un temps d'écho long, des estimateurs  $t_{min}$  et  $t_{eq}$  utilisés dans l'approche phénoménologique.

phénomènes de susceptibilité magnétique sont contrebalancés par celui de rehaussement lié à la relaxivité  $R_1$ .

Afin d'augmenter la discrétisation temporelle et améliorer la précision sur ces deux paramètres, les signaux recueillis aux différents temps d'écho sont interpolés à l'aide d'une fonction spline.

- Paramètre  $t_{eq}$

La Figure 6.20 présente l'évolution du paramètre  $t_{eq}$  en fonction des valeurs de  $k_{pe}$ ,  $D_{AC}$  et des temps d'écho. La Figure 6.20A présente cette évolution pour 3 valeurs de  $k_{pe}$  ( $4 \times k_1$ ,  $k_1$  et  $\frac{1}{2} \times k_1$ ) qui ont chacune été simulées avec 3 valeurs différentes de diffusion ( $4 \times D_1$ ,  $\frac{2}{3} \times D_1$  et  $\frac{1}{2} \times D_1$ ). Au temps d'écho le plus court, l'impact de la diffusion semble limité et la valeur  $t_{eq}$  est principalement imposée par les effets de la perméabilité. À mesure que les temps d'écho s'allongent, cet estimateur est de plus en plus influencé par le coefficient de diffusion, et l'écart

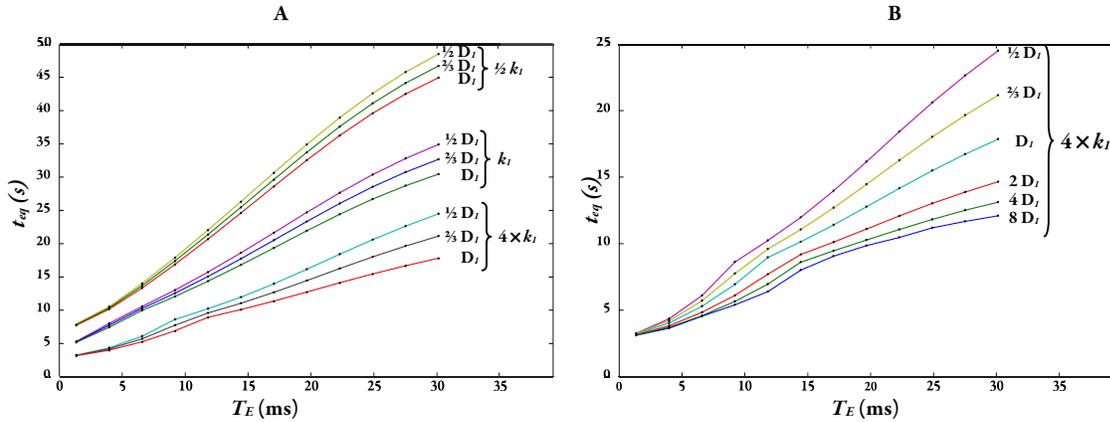


FIGURE 6.20 – (A) Variations de  $t_{eq}$  en fonction des temps d'écho pour  $k_{pe} = \{4, 1, \frac{1}{2}\} \times k_1$  et  $D_{AC} = \{1, \frac{2}{3}, \frac{1}{2}\} \times D_1$ . (B) Variations de  $t_{eq}$  en fonction des temps d'écho pour  $k_{pe} = 4 \times k_1$  et  $D = \{8, 4, 2, 1, \frac{2}{3}, \frac{1}{2}\} \times D_1$ .

est d'autant plus grand que la perméabilité est importante. Cet estimateur semble, par ailleurs, être linéaire avec le temps d'écho. La Figure 6.20B présente l'évolution de l'estimateur  $t_{eq}$  pour des simulations où  $k_{pe}$  prend la valeur  $4 \times k_1$  et  $D$  les valeurs  $8 \times D_1$ ,  $4 \times D_1$ ,  $2 \times D_1$ ,  $D_1$  et  $\frac{1}{2} \times D_1$ . Plus les valeurs du coefficient de diffusion du Gd sont élevées, moins l'estimateur  $t_{eq}$  varie avec le temps d'écho.

- Paramètre  $t_{min}$

La Figure 6.21 présente l'évolution du paramètre  $t_{min}$  en fonction des valeurs de  $k_{pe}$ , de  $D_{AC}$  et des temps d'écho. La Figure 6.21A reprend les paramètres de simulation de la Figure 6.20A décrits précédemment. La diffusion semble influencer ce paramètre pour des valeurs de perméabilité élevées. À partir d'un certain temps d'écho, qui dépend de la valeur de la perméabilité, le paramètre  $t_{min}$  sature à une valeur de 8,7 s qui correspond au temps pour lequel la concentration plasmatique est maximale ( $T_{pic}$ ). Sur les faibles temps d'écho et les faibles perméabilités, *i.e.* quand la diffusion ne semble pas jouer un rôle essentiel, l'évolution du paramètre  $t_{min}$  vers cet état de saturation est, en fonction des temps d'écho, rapide. Au contraire, quand la perméabilité devient plus élevée et que l'effet de la diffusion influe sur  $t_{min}$ , la saturation de  $t_{min}$  est obtenue pour des temps d'écho plus longs et son évolution, en fonction des temps d'écho, est non linéaire. Cette observation se confirme sur la Figure 6.21B qui décrit l'évolution de ce paramètre pour une valeur de  $k_{pe}$  égale à  $4 \times k_1$  et 5 valeurs de coefficient de diffusion du Gd ( $8 \times D_1$ ,  $4 \times D_1$ ,  $2 \times D_1$ ,  $D_1$  et  $\frac{1}{2} \times D_1$ ). Pour cette forte valeur de perméabilité, les variations liées à la diffusion sont importantes.

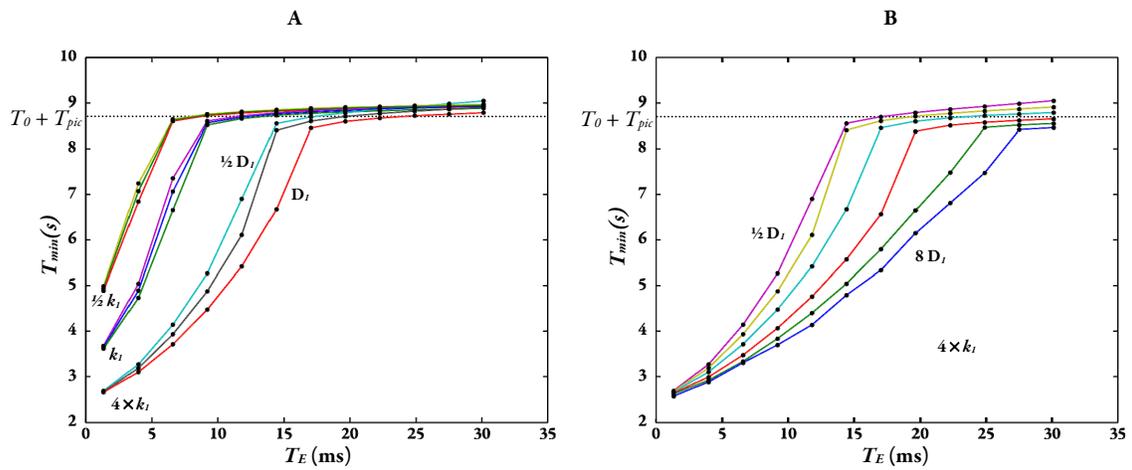


FIGURE 6.21 – (A) Variations de  $t_{min}$  en fonction des temps d'écho pour  $k_{ep} = \{4, 1, \frac{1}{2}\} \times k_l$  et  $D = \{1, \frac{2}{3}, \frac{1}{2}\} \times D_l$ . (B) Variations de  $t_{min}$  en fonction des temps d'écho pour  $k_{ep} = 4 \times k_l$  et  $D = \{8, 4, 2, 1, \frac{2}{3}, \frac{1}{2}\} \times D_l$ . Le code couleur est identique à celui de la figure précédente.

• *Impact du temps  $T_{pic}$*

La Figure 6.22 présente l'évolution du paramètre  $t_{min}$  en fonction des temps d'écho pour une situation où  $k_{pe} = k_l$  et  $D_{AC} = \{D_l, \frac{1}{2} \times D_l, 2 \times D_l\}$ . Le seul changement opéré par rapport à la simulation présentée au paragraphe précédent réside dans le temps au pic qui passe de 6,7 s à 20 s. On constate que l'impact de la diffusion est main-

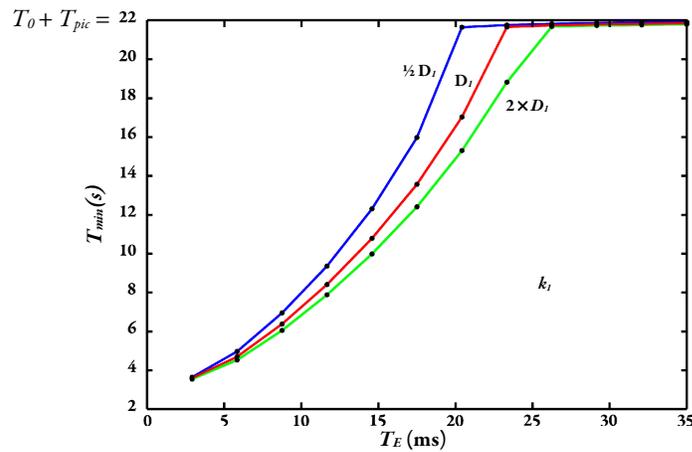


FIGURE 6.22 – Variations du paramètre  $t_{min}$  en fonction des temps d'écho pour une injection lente ( $T_{pic} = 20$  s) avec les paramètres  $k_{pe} = k_l$  et  $D_{AC} = \{D_l, \frac{1}{2} \times D_l, 2 \times D_l\}$ .

tenant significatif pour cette « faible » valeur de perméabilité.

#### 6.4.1.4. Discussion

Sur la plage des valeurs de perméabilité testées dans les simulations présentées ici, l'impact de la diffusion sur les profils d'évolution des signaux semble peu important par rapport à celui de la perméabilité. Cet impact est d'autant plus minime que le signal provient d'un temps d'écho court. Ainsi, cette simulation démontre que la mesure de la perméabilité par les protocoles de DCE doit être réalisée avec un temps d'écho le plus court possible. En ce sens, l'imagerie spirale, qui peut bénéficier du temps d'écho le plus court, présente un avantage par rapport à l'EPI ou à l'imagerie rapide à faible angle de bascule et  $T_R$  court (quand l'acquisition de l'espace-k ne commence pas à l'origine).

Lorsque les valeurs de perméabilité permettent de visualiser un impact de la diffusion sur les signaux, les différences apparaissent essentiellement dans les premières secondes qui suivent l'injection du Gd (*cf.* FIG. 6.18). Les phénomènes influençant le comportement du signal semblent ainsi intervenir dès les premières secondes d'acquisition. On peut alors se questionner sur la pertinence de suivre l'extravasation du produit de contraste sur des temps de plusieurs minutes comme il est d'usage dans les expériences de DCE. Nos observations devront donc être validées en présence de bruit. Cette évaluation sur les temps courts présente, par ailleurs, l'avantage, qu'à ce stade, la variation de susceptibilité au niveau de la paroi vasculaire, liée à l'extravasation de l'AC, soit encore limitée. Ainsi les perturbations du champ magnétique sont encore imposées par la concentration  $c_p(t)$ .

Les paramètres de l'approche phénoménologique présentent un comportement qui semble permettre de discriminer les effets de la diffusion de ceux relatifs à la perméabilité. L'estimation du paramètre  $t_{min}$  nécessite uniquement de simuler (ou de mesurer) le signal jusqu'au temps  $T_{pic}$ . Il pourrait donc s'avérer être, à l'avenir, un paramètre utile et rapidement accessible pour caractériser l'état de la BHE. Afin d'obtenir une précision suffisante sur sa valeur, il nécessite un échantillonnage rapide du signal. On peut cependant palier cette limitation en augmentant la durée d'injection. L'emploi de technique d'imagerie parallèle serait également bénéfique.

Lorsque l'on modifie le temps d'injection, l'équilibre entre la baisse du signal due aux perturbations du champ magnétique et le rehaussement du signal sous l'effet de la relaxation  $R_I$  est modifié. Lorsqu'on augmente le temps d'injection, cet équilibre est en faveur de la relaxation  $R_I$  (pour les mêmes temps d'écho,  $t_{min}$  est plus faible dans la Figure 6.22 que dans la Figure 6.21A). La durée d'injection semble donc jouer un rôle essentiel dans l'estimation du paramètre  $t_{min}$ . Lorsque la perméabilité est faible, il semble par ailleurs nécessaire de rallonger la durée d'injection pour mieux discriminer les effets de diffusion et de perméabilité.

Enfin, bien que les signaux simulés présentent un comportement cohérent avec les signaux mesurés *in vivo*, le modèle présenté ici n'est pas complet. En effet, l'impact des cellules dans le compartiment extravasculaire dans lesquelles l'AC ne peut diffuser ou la présence de gradients de pression osmotique qui rendraient asymétrique la diffusion de l'AC dans ce compartiment, restent par exemple à étudier.

#### 6.4.1.5. Conclusion

Ces simulations dynamique des effets de susceptibilité, de relaxivité, de diffusion et de perméabilité, qui à notre connaissance n'ont jamais été proposées jusqu'à maintenant, constituent un outil puissant pour investiguer l'évolution du signal à différents temps d'écho lors que l'AC s'extravase dans le compartiment extravasculaire. Les effets rencontrés sont plus complexes que ceux décrits jusqu'à maintenant, et les paramètres susceptibles de

les influencer nombreux. Ceci rend difficile l'interprétation des signaux recueillis. Afin de les caractériser, nous avons employé ici, à défaut d'un modèle analytique, une approche phénoménologique. Cette approche nous a permis de dégager des caractéristiques intéressantes, entre autre sur le paramètre  $t_{min}$ . Nous avons pu aussi confirmer l'importance d'utiliser un temps d'écho court pour estimer la perméabilité.

### 6.4.2. Impact des cellules : Géométrie à 3 compartiments

Dans cette seconde étude, nous nous intéressons aux perturbations du champ magnétique créées par les interfaces de susceptibilité magnétique qui se forment au niveau de la paroi des cellules lorsque l'AC s'extravase dans l'espace interstitiel. Nous cherchons ici à identifier dans quelles mesures ces perturbations compensent celles qui disparaissent à mesure que la différence de susceptibilité magnétique à l'interface des compartiments intra/extravasculaire se comble. L'influence de 2 paramètres est étudiée : la porosité du tissu,  $\Pi$ , et la taille des cellules, caractérisée par leur rayon maximal  $R_c$ . Les résultats présentés ici constituent des travaux préliminaires qui nécessitent d'être complétés, entre autre, par un plus grand nombre de simulations afin d'en augmenter la puissance statistique.

#### 6.4.2.1. Influence de la porosité

- *Matériels et Méthodes*

Les simulations sont réalisées sur une géométrie à trois compartiments et l'évolution du signal est simulée durant 4 minutes. Cinq vaisseaux sanguins sont placés aléatoirement sur la coupe élémentaire. Le  $BVf$  est fixé à 3,6 % et le rayon des vaisseaux à 3  $\mu\text{m}$ . La matrice correspondant à cette coupe présente un  $fov$  de 68  $\mu\text{m}$  de côté et 560<sup>2</sup> pixels. Au temps zéro, le compartiment intravasculaire est rempli d'un AC de type Gd-DOTA à la concentration constante de 2 mM qui reste fixe durant toute la simulation. Cet AC s'extravase dans le compartiment interstitiel avec la perméabilité  $k_{pe} = 5,4 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  ( $3 \times k_1$ ). Le coefficient de diffusion de l'AC correspond à celui du Gd-DOTA dans l'eau (diffusion non restreinte,  $D_{AC} = 48 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  (Marty *et al.* 2010)). Les cellules, dont le rayon maximal,  $R_c$ , est fixé à 10  $\mu\text{m}$ , sont disposées aléatoirement dans l'espace extravasculaire suivant la méthode décrite au paragraphe 6.2.1.2. La porosité du voxel varie entre 96,4 % (pas de cellules) et 20 %. Afin d'obtenir une information sur la reproductibilité des simulations, trois tirages différents ont été étudiés.

On s'intéresse à caractériser les perturbations du champ magnétique créées par les interfaces à mesure que l'AC s'extravase dans le compartiment interstitiel. Deux estimateurs sont envisagés : le temps de relaxation  $T_2^{GE}$  qui correspond à la constante de temps obtenue à partir de l'ajustement monoexponentiel de la décroissance du signal pour chaque  $T_R$ ; l'écart-type du champ magnétique, noté  $\sigma(B)$ . La différence de susceptibilité magnétique au niveau des parois des cellules étant fonction de la concentration en AC dans le compartiment interstitiel, et la surface de ce compartiment variant avec la porosité, *ces estimateurs sont représentés en fonction de la concentration d'AC dans l'espace interstitiel,  $c_i(t)$ .*

- *Résultats*

La Figure 6.23 illustre l'évolution de la concentration  $c_i(t)$  et de l'écart-type du champ magnétique en fonction du temps dans un cas simple où la porosité est égale à 96,4 % (pas de cellules) (FIG. 6.23A et 6.23B). Les matrices de concentration en AC et de perturbations du champ magnétique sont représentées sur les Figures

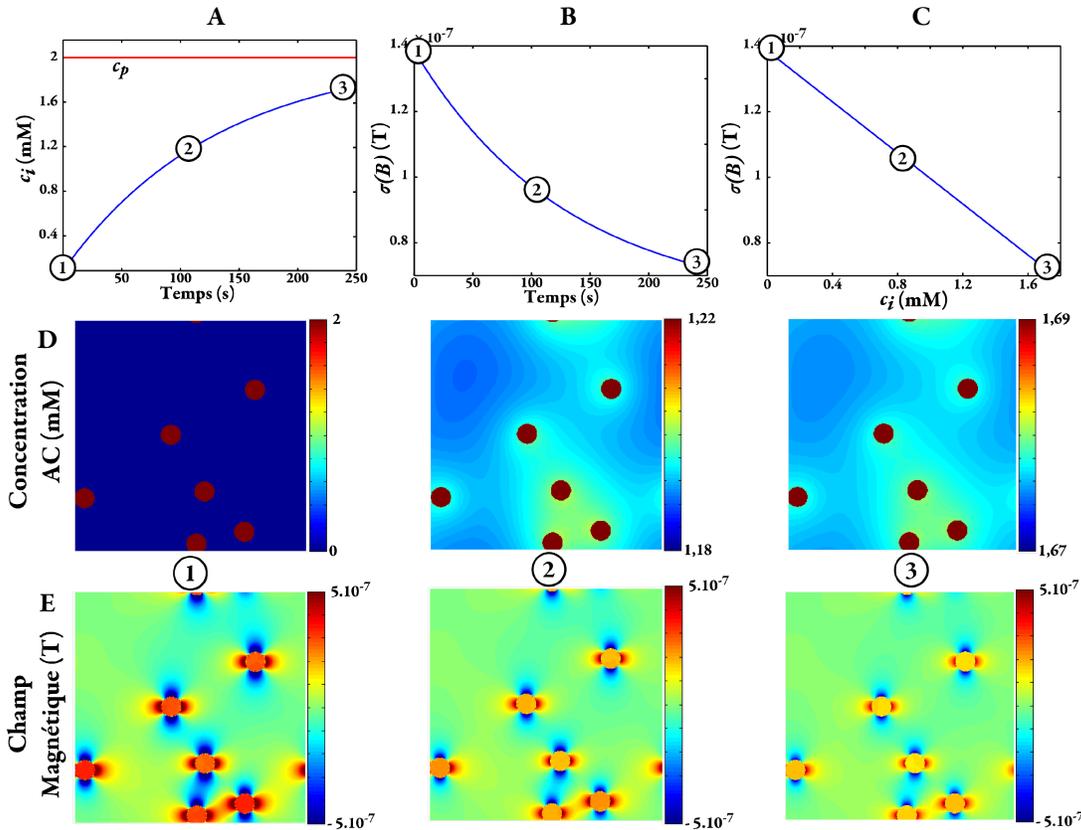


FIGURE 6.23 – Exemple de l'évolution du système pour une porosité égale à 96,4 % (sans cellule). (A) Profil de la concentration interstitielle  $c_i$  (en rouge la concentration  $c_p$ ). (B) Profil de l'écart-type du champ magnétique  $\sigma(B)$ . (C) Evolution de l'écart-type du champ magnétique en fonction de la concentration  $c_i$ . En bas, évolution des matrices de concentration de l'AC (D) et du champ magnétique (E) aux différents temps notés 1, 2 et 3. Noter la différence d'échelle dans la représentation des matrices de concentration. Afin d'améliorer la dynamique de représentation, les vaisseaux sont saturés.

6.23D et 6.23E. À mesure que l'AC s'extravase, la différence de susceptibilité magnétique au niveau de la paroi vasculaire s'effondre et le champ magnétique devient plus homogène. La relation liant l'écart-type du champ magnétique à la concentration est, dans ce cas simple, linéaire.

Pour les trois tirages réalisés, les porosités réellement obtenues dans ces simulations sont présentées dans le Tableau 6.5. Un bon accord entre la porosité souhaitée et la porosité réellement obtenue est vérifié. Les porosités mesurées sont toujours en deçà de celles souhaitées car l'algorithme de placement arrête le positionnement de nouvelles cellules dès que la porosité ciblée est atteinte. Comme évoqué au paragraphe 6.2.1.2, la porosité à 20 % est difficile à obtenir avec la forme de cellule circulaire envisagée ici.

La Figure 6.24 présente les évolutions de  $T_2^{GE}$  et  $\sigma(B)$  en fonction de la concentration  $c_i(t)$  pour le tirage 1. Quand l'espace extravasculaire est vide ( $\Pi = 96,4$  %), l'écart-type du champ magnétique décroît linéairement avec la concentration  $c_i$  (cf. FIG. 6.23). Au contraire, le temps caractéristique  $T_2^{GE}$  s'allonge. Quand la porosité diminue, les évolutions de  $\sigma(B)$  et  $T_2^{GE}$  deviennent complexes. La variation de  $\sigma(B)$  prend une forme convexe et les perturbations du champ magnétique deviennent plus importantes que celles créées à l'origine par les vaisseaux. La Figure 6.24C présente l'évolution de  $\sigma(B)$  en fonction de  $T_2^{GE}$ . Cette relation semble relativement

simple en absence de cellules, mais devient complexe en présence de cellules dans l'espace extravasculaire. On se concentre donc, par la suite, sur l'estimateur  $\sigma(B)$  qui reflète plus directement les perturbations du champ magnétique.

Porosités Souhaitées	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %	96,4 %
Tirage 1 (%)	22,8	29,2	37,6	42,6	52,8	65,8	66,1	88,6	96,4
Tirage 2 (%)	21,8	29,3	39,9	48,9	56,5	69,3	77,6	89,1	96,4
Tirage 3 (%)	20,5	29,1	39,5	48,7	59,9	67,3	76,0	89,2	96,4

TABLEAU 6.5 – Valeurs des porosités réelles et des porosités souhaitées pour les trois tirages.

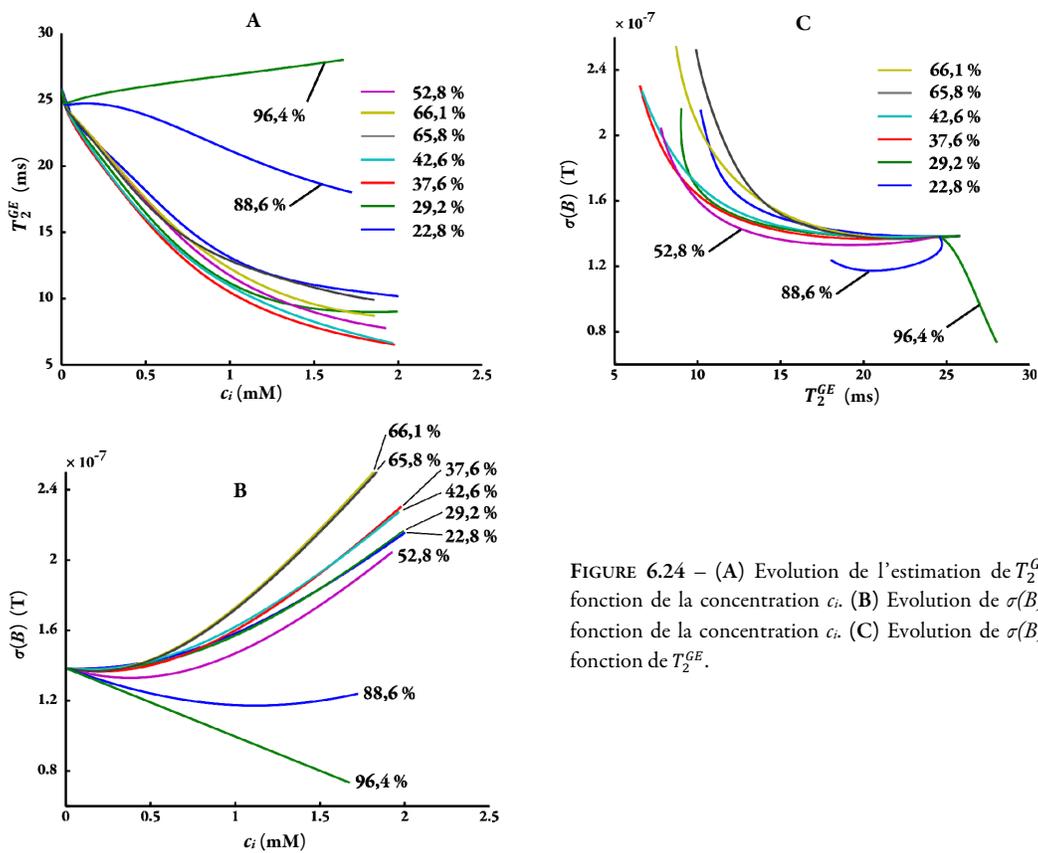


FIGURE 6.24 – (A) Evolution de l'estimation de  $T_2^{GE}$  en fonction de la concentration  $c_i$ . (B) Evolution de  $\sigma(B)$  en fonction de la concentration  $c_i$ . (C) Evolution de  $\sigma(B)$  en fonction de  $T_2^{GE}$ .

La Figure 6.25 présente les résultats de l'évolution de  $\sigma(B)$  en fonction de la concentration interstitielle  $c_i(t)$  pour les trois tirages simulés. Une variabilité assez importante apparaît entre ces trois tirages. Néanmoins, le comportement global de l'évolution  $\sigma(B)$  semble stable. Son inflexion vers des valeurs élevées est de plus en plus marquée à mesure que  $c_i$  augmente. Quand la porosité diminue, l'inversion de la pente de l'évolution de  $\sigma(B)$  se produit pour des concentrations  $c_i$  plus faibles.

La Figure 6.25D présente l'évolution de  $\sigma(B)$  en fonction de la porosité pour différentes valeurs de concentrations  $c_i$ . La variation  $\sigma(B)$  est faible pour les concentrations interstitielles inférieures à 0,2 mM (concentrations classiquement mesurées *in vivo* (Beaumont *et al.* 2009)). Pour 0,5 mM, cette variation est positive pour les porosités inférieures à 70 % et négative pour les porosités supérieures à 70 %. Pour 1,5 mM, les perturbations du champ magnétique sont maximales pour des porosités comprises entre 50 % et 70 % pour lesquelles la longueur cumulée des interfaces cellulaire/extracellulaire, noté  $L$ , n'est pas maximale (le maximum étant atteint pour une porosité minimum ( $L \sim 2\Pi.f\hat{v}^2/R_c$ )).

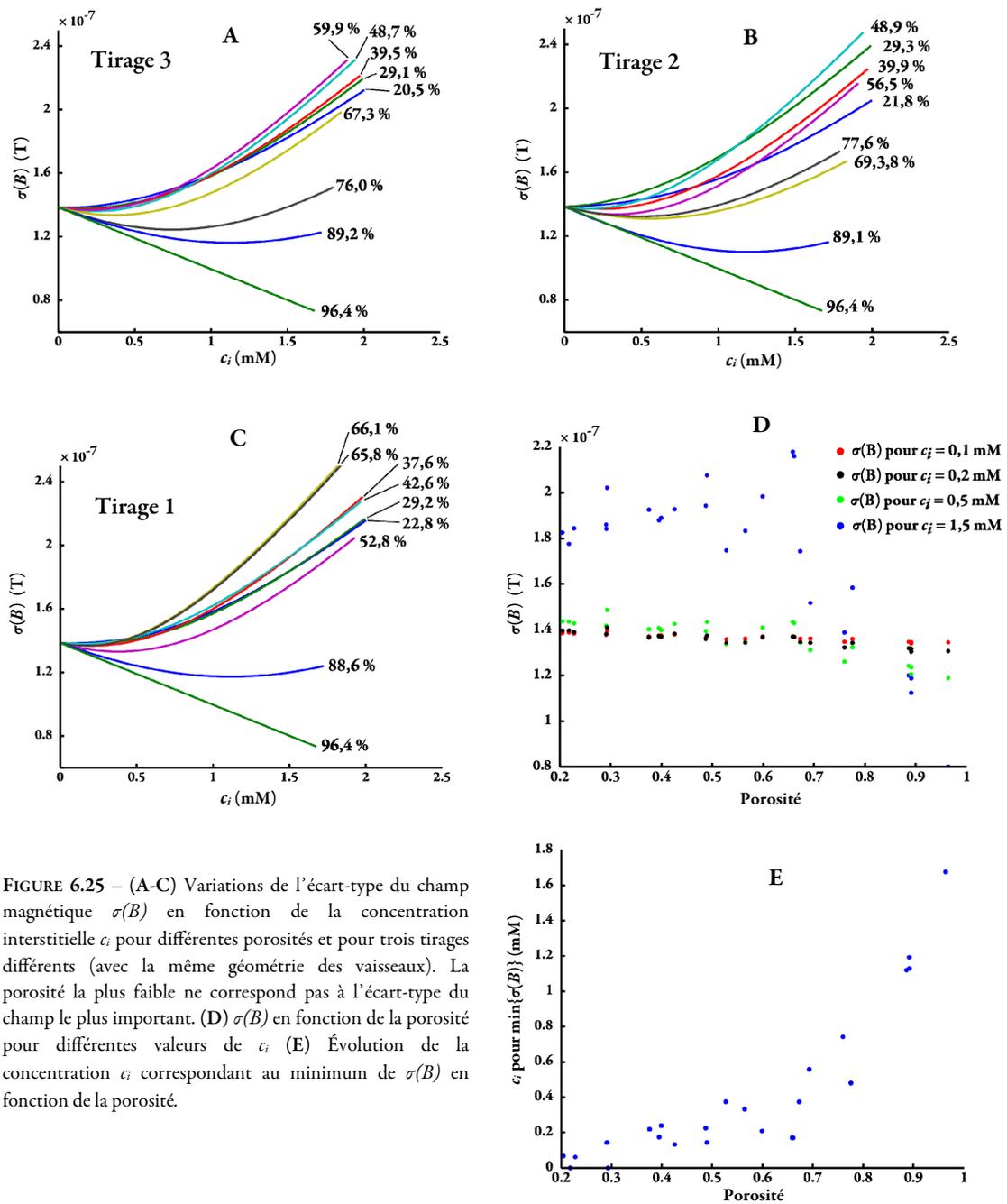


FIGURE 6.25 – (A-C) Variations de l'écart-type du champ magnétique  $\sigma(B)$  en fonction de la concentration interstitielle  $c_i$  pour différentes porosités et pour trois tirages différents (avec la même géométrie des vaisseaux). La porosité la plus faible ne correspond pas à l'écart-type du champ le plus important. (D)  $\sigma(B)$  en fonction de la porosité pour différentes valeurs de  $c_i$  (E) Évolution de la concentration  $c_i$  correspondant au minimum de  $\sigma(B)$  en fonction de la porosité.

La Figure 6.25E présente la concentration  $c_i$  correspondant au minimum de  $\sigma(B)$  en fonction de la porosité. Cette concentration correspond à la quantité de traceur qui doit s'être extravasée dans l'espace interstitiel pour que l'effet d'inhomogénéisation de champ magnétique produit par l'interface des parois des cellules devienne supérieur à l'effet d'homogénéisation de champ magnétique produit par la baisse de susceptibilité magnétique au niveau de la paroi des vaisseaux. Pour des porosités inférieures à 30 %, on atteint cet état d'inversion pour des concentrations inférieures 0,2 mM. Pour les porosités plus élevées, cette inversion est plus tardive.

Afin d'illustrer le phénomène d'homogénéisation des fréquences de précession pour les faibles porosités, la Figure 6.26 présente les cartes de concentrations et de champs magnétiques associés obtenues dans le cas du tirage 1 pour quatre valeurs de porosité. Visuellement, les cellules paraissent plus homogènes lorsque la porosité est plus faible. Les perturbations semblent être localisées principalement dans l'espace interstitiel. Ainsi dans le cas d'une porosité à 20,1 %, l'écart-type du champ magnétique est d'environ  $0,1 \mu\text{T}$  dans le compartiment cellulaire alors qu'il est trois fois plus important dans l'espace interstitiel ( $\sim 0,32 \mu\text{T}$ ).

- *Conclusion*

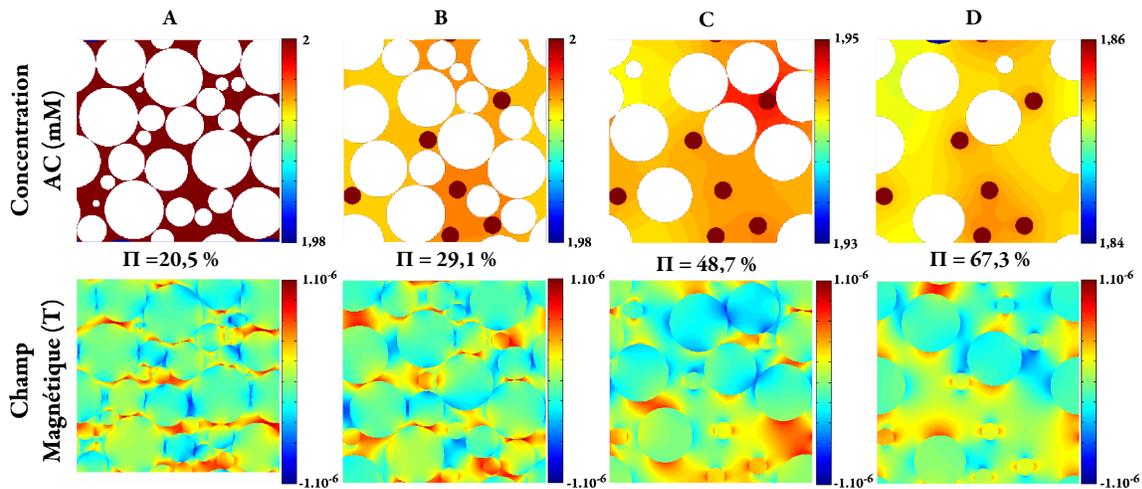


FIGURE 6.26 – Représentation des cartes de concentrations interstitielles et des perturbations du champ magnétique correspondantes pour différentes valeurs de porosité. **Haut** : Cartes de concentration. **Bas** : Cartes de champ magnétique. (A-D) Différentes porosités variant de 20,5 % à 67,3 %. Ces cartes sont représentées en fin de simulation ( $t = 4 \text{ min}$ ). Noter la différence d'échelle dans les cartes de concentration. Afin d'améliorer la dynamique de représentation, les vaisseaux sont saturés.

La porosité du milieu extravasculaire influence les perturbations du champ magnétique qu'induisent les interfaces créées par les cellules à mesure que l'AC s'extravase. Le comportement de ces perturbations est complexe et une approche statistique semble nécessaire afin d'augmenter la robustesse de ces résultats.

Étant donnée la clairance du Gd-DOTA aux concentrations utilisées dans les expériences *in vivo*, on peut estimer que la concentration interstitielle de l'AC ne dépasse que rarement 1 mM. Cette simulation démontre que, sous les hypothèses de notre modèle, l'effet de la diminution des inhomogénéités du champ magnétique dues à la baisse de différence de susceptibilité magnétique à l'interface intra-/extravasculaire est négligeable par rapport à l'augmentation de ces inhomogénéités créées par les cellules dès que la concentration interstitielle dépasse 0,3 mM pour une porosité inférieure à 50 %.

#### 6.4.2.2. Influence du diamètre des cellules

- *Matériels et Méthodes*

Les paramètres de la simulation sont identiques à ceux du paragraphe précédent à l'exception de la porosité, ici fixée à 30 %, et du rayon maximal des cellules,  $R_c$ , qui varie de 4 à 20  $\mu\text{m}$  suivant les géométries. Les vaisseaux sanguins sont identiquement situés dans chaque géométrie.

- *Résultats*

La Figure 6.27 présente les différentes géométries utilisées pour des valeurs de rayons maximaux  $R_c$  différents et

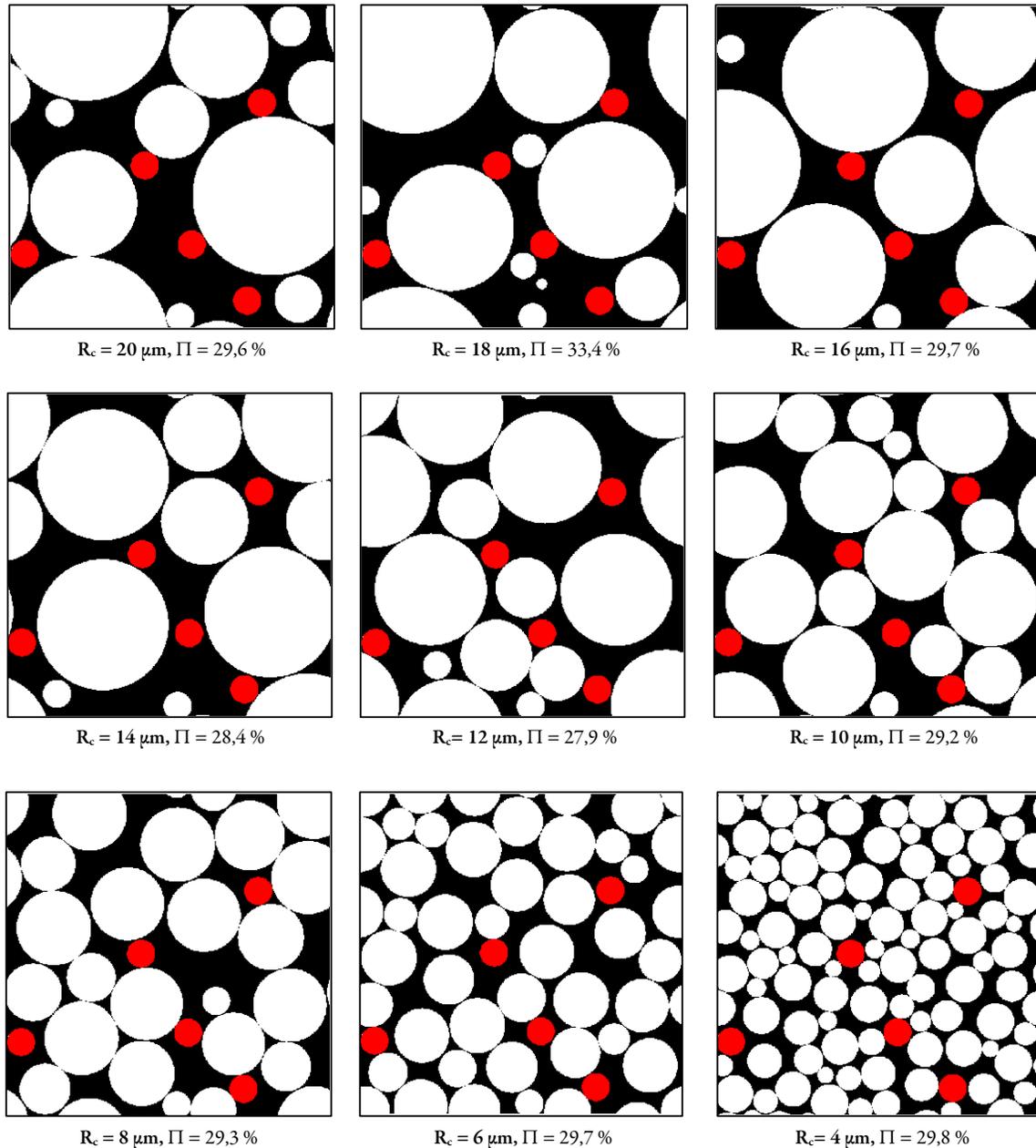


FIGURE 6.27 – Représentation des 9 géométries utilisées pour simuler l'influence du rayon maximal,  $R_c$ , des cellules sur les perturbations du champ magnétique. Les vaisseaux, en rouge, gardent la même position.

de porosités mesurées relativement identiques.

La Figure 6.28A présente l'évolution de l'écart-type du champ magnétique,  $\sigma(B)$ , en fonction de la concentration pour les différentes géométries. On retrouve le comportement qui correspond à celui d'une porosité environ égale à 30 %. La différence entre les géométries n'apparaît pas significative. La Figure 6.28B présente la variation de la concentration interstitielle pour laquelle  $\sigma(B)$  est minimale en fonction du rayon  $R_0$ . Ces valeurs n'apparaissent pas significativement différentes.

- *Conclusion*

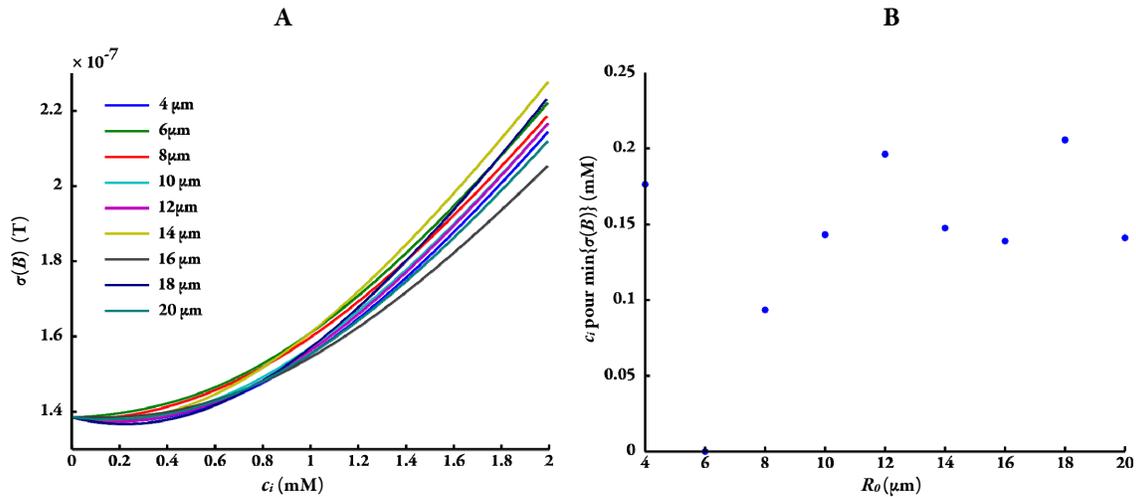


FIGURE 6.28 – (A) Variation de l'écart-type du champ magnétique en fonction de la concentration interstitielle  $c_i$ . (B) Evolution de la concentration  $c_i$  correspondant au minimum de  $\sigma(B)$  pour les différentes valeurs de  $R_0$ .

Le rayon des cellules ne semble pas influencer significativement les perturbations du champ magnétique à mesure que l'AC s'extravase dans l'espace interstitiel.

#### 6.4.2.3. Influence de la diffusion de l'eau

Dans toutes les simulations présentées précédemment, nous avons considéré que le SDR était atteint. En absence de cellules et de l'extravasation de l'AC, cette hypothèse a été vérifiée sur de nombreuses simulations réalisées sur des géométries 3D par T. Christen (Christen 2009). Les porosités faibles semblent concentrer les perturbations de champ magnétique dans l'espace interstitiel (*cf.* FIG. 6.26). La distance caractéristique sur laquelle opèrent les variations de champ magnétique est alors très courte. Le SDR n'est certainement plus atteint et c'est le régime de rétrécissement par le mouvement qui s'établit (DNR).

Dans cette partie nous avons implémenté la diffusion de l'eau par l'approche basée sur la convolution (noyau complexe sur l'aimantation orthogonale, et réel sur l'aimantation transversale) sans prendre en compte la matrice de pondération, *i.e.* l'eau est librement diffusible à travers les membranes cellulaires ( $D_{eau} = 760 \cdot 10^{-12} \mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ). L'AIF est toujours constante et fixée à une concentration de 2 mM.

- *Résultats préliminaires*

Quand l'AC s'extravase, la différence de susceptibilité magnétique à l'interface des compartiments intra/extravasculaires diminue mais n'induit pas de changement de régime de déphasage de l'eau. Prendre en compte ou non la diffusion de l'eau n'influence que très peu l'évolution du signal. La Figure 6.29 présente l'évolution du signal sur une géométrie à deux compartiments (sans cellule) à différents temps d'écho ( $T_E/\Delta T_E = 1,35/2,61$  ms) sans l'effet de la diffusion de l'eau (FIG. 6.29A) et avec l'effet de la diffusion de l'eau (FIG. 6.29B). On constate un très léger rehaussement du signal lorsque la diffusion de l'eau est prise en compte.

Au contraire, sur une géométrie à trois compartiments, la diffusion de l'eau influence fortement le signal. La Figure 6.30 présente les simulations réalisées sur une géométrie 2D de porosité égale à 30 % avec un rayon maximal des cellules de 10  $\mu\text{m}$ . Quand la diffusion de l'eau n'est pas prise en compte, le signal aux temps d'écho

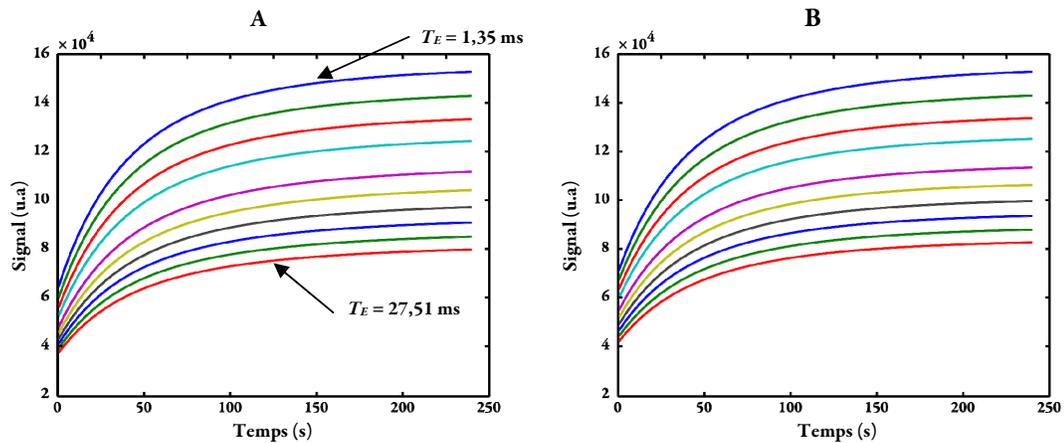


FIGURE 6.29 – Exemples de signaux recueillis à différents temps d'écho sur la géométrie à deux compartiments présentée sur la Figure 6.27 ( $II = 30\%$ ,  $R_C = 10\ \mu\text{m}$ ,  $c_p = 2\ \text{mM}$ ,  $BVf = 3,6\%$ ,  $k_{pe} = 3 \times k_1$ ,  $D_{AC} = 48.10^{-11}\ \text{m}^2.\text{s}^{-1}$ ) (A) Sans prendre en compte la diffusion de l'eau (B) En prenant en compte la diffusion de l'eau.

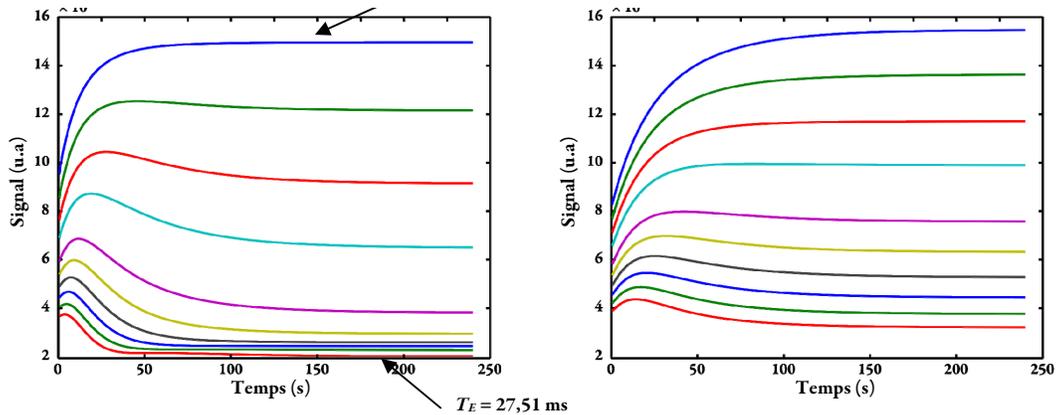


FIGURE 6.30 – Exemples de signaux recueillis à différents temps d'écho sur la géométrie à trois compartiments présentée sur la Figure 6.27 ( $II = 30\%$ ,  $R_C = 10\ \mu\text{m}$ ,  $c_p = 2\ \text{mM}$ ,  $BVf = 3,6\%$ ,  $k_{pe} = 3 \times k_1$ ,  $D_{AC} = 48.10^{-11}\ \text{m}^2.\text{s}^{-1}$ ) (A) Sans prendre en compte la diffusion de l'eau (B) En prenant en compte la diffusion de l'eau.

longs, sous l'effet des perturbations de champ magnétique induites aux interfaces avec les cellules, décroît rapi-

dement à mesure que l'AC s'extravase dans l'espace interstitiel (FIG. 6.30A). Quand la diffusion est prise en compte (FIG. 6.30B), la décroissance du signal est beaucoup moins prononcée pour ces mêmes échos.

Par ailleurs, sur les premières secondes, quand la concentration interstitielle de l'AC est cohérente avec des valeurs *in vivo* ( $t < 30$  s), le signal obtenu avec la géométrie de porosité 30 % est supérieur à celui produit par la géométrie sans cellules.

#### 6.4.2.4. Conclusion

En présence de cellules et de l'extravasation de l'AC, le concept présenté en 6.1 doit être modifié. Dans le compartiment extravasculaire, la dispersion des fréquences de précession est la plus grande au niveau de l'espace interstitiel. De ce fait, aux temps d'écho longs, le signal provient, non plus des régions éloignées des vaisseaux, mais principalement du compartiment cellulaire où les perturbations sont les plus faibles (facteur 3 dans le cas d'une porosité à 30 %). Cette modification n'est cependant pas gênante pour l'estimation éventuelle de la diffusion de l'AC qui, comme on l'a vu, influence le signal sur les premières secondes après l'arrivée de l'AC, au moment où les différences de susceptibilité au niveau des parois cellulaires sont encore faibles.

Quand l'AC diffuse dans l'espace interstitiel, le SDR ne peut plus être considéré comme atteint. Les cellules induisent des perturbations du champ magnétique plus brutales et complexes que celles induites par les vaisseaux plongés dans un milieu homogène. La distance caractéristique sur laquelle les perturbations du champ magnétique sont observées n'est plus de l'ordre du rayon des vaisseaux,  $R_0$ . Cette distance semble être reliée à la porosité et à la distance caractéristique séparant deux cellules (*cf.* FIG. 6.26A). Le parcours moyen des molécules d'eau, dicté par la diffusion, doit donc être comparé à cette distance caractéristique. Notons aussi que la forme des cellules, ici considérées comme des sphères, est susceptible d'influer grandement sur la forme des perturbations magnétiques induites. Des différences entre les substances du cerveau (blanche, grise ou région tumorale avec une forte densité cellulaire et vasculaire) sont à prévoir. Dans ce type de géométrie à 3 compartiments, la diffusion doit être prise en compte car elle permet au système de rentrer dans le « régime de rétrécissement par le mouvement » (DNR) présenté au Chapitre 2. Par cet effet de diffusion, aux porosités inférieures à 30 %, le rehaussement dû à la relaxivité  $R_1$  semble plus important que la destruction du signal provoquée par le déphasage induit par l'interface cellulaire (*cf.* paragraphe 6.4.2.3). Afin de poursuivre cette investigation et de répondre à la question originelle sur l'impact des perturbations créées par les cellules par rapport à celles créées par les vaisseaux, il conviendrait de réaliser ces simulations en l'absence de l'effet des relaxations  $R_1$  et  $R_2$ , chose que la flexibilité de l'outil de simulation permet.

Enfin, à mesure que l'AC s'extravase dans le tissu, la source des perturbations du champ magnétique passe de l'interface des compartiments intra-/extravasculaires vers l'interface des compartiments cellulaires/interstitiel. Tout comme ces premières perturbations sont le reflet du volume sanguin et du diamètre des vaisseaux, il semble envisageable, qu'une fois l'équilibre à l'interface vasculaire atteint, les perturbations du champ soient le reflet du volume et du diamètre moyen des cellules. Ces perturbations pourraient donc permettre, à l'avenir, d'évaluer ces paramètres tissulaires.

## 6.5. Conclusion

Le travail de simulation présenté dans ce chapitre démontre la faisabilité d'un modèle réaliste 2D pour simuler l'évolution du signal RMN lors du passage et de l'extravasation d'un agent de contraste. Les propriétés vasculaires et tissulaires, tout comme les propriétés de diffusion de l'eau et des AC, peuvent être prises en compte dans la simulation avec une grande flexibilité. Ces simulations constituent donc un outil très puissant pour modéliser un large ensemble de phénomènes relatifs à la microvascularisation.

L'approche 2D, imposée ici par des contraintes matérielles, a démontré après quelques optimisations, un excellent accord avec les approches 3D pour la simulation des perturbations du champ magnétique. La simulation de la diffusion de l'AC, que l'on restreint ici au compartiment interstitiel à l'aide d'une méthode basée sur la convolution, s'est avérée comparable aux simulations Monte Carlo. Par ailleurs, une telle approche permet d'envisager l'utilisation de noyaux de convolution asymétriques afin de modéliser d'éventuels gradients de pressions osmotiques dont on connaît l'influence essentielle dans les tumeurs cérébrale. L'ajout d'une géométrie à trois compartiments permet d'envisager la compréhension des phénomènes complexes qu'induisent les interfaces cellulaires lorsque l'AC s'extravase dans l'espace interstitiel.

Suivant les tirages aléatoires de la géométrie, une certaine disparité entre les résultats a pu être observée. Faute de temps et d'échantillons, nous n'avons pu, cependant, nous livrer à une approche statistique des résultats. Cette analyse statistique, qui permet de déduire un comportement moyen du tissu, consiste en général à moyenniser le signal provenant d'une soixantaine de géométries distinctes comme cela a été fait au paragraphe 6.3.2 et dans certaines publications (Christen 2009, Pathak *et al.* 2008, Jochimsen *et al.* 2010). Néanmoins, avec l'augmentation des champs magnétiques statiques actuels qui permettent d'accéder à des résolutions toujours plus importantes, la taille d'un voxel d'imagerie chez le petit animal devient comparable à celle des coupes simulées ici. Il convient donc de s'interroger sur la réalité d'une telle disparité et sur la validité des approches statistiques.

Les premières simulations présentées dans ce chapitre, réalisées sur des géométries ne comportant pas de cellules, ont permis d'étudier l'influence de la diffusion de l'AC pour des signaux recueillis à différents temps d'écho. Cet impact est apparu significatif pour des valeurs de perméabilité de la BHE importantes, des temps d'écho longs et uniquement sur les premières secondes après l'arrivée du bolus. Un échantillonnage rapide de cette partie du signal semble donc nécessaire. En allongeant le temps d'infusion de l'AC, il semble possible d'augmenter l'influence de la diffusion de l'AC pour des perméabilités plus faibles. La fréquence d'échantillonnage est alors moins critique.

L'absence d'un modèle analytique pour décrire ces effets n'a pas permis de retrouver les valeurs des paramètres de perméabilité et de diffusion à partir d'un ajustement des signaux. Cependant, certains paramètres phénoménologiques ont montré un comportement intéressant qui permet de discriminer ces deux phénomènes. Une analyse plus aboutie de ces comportements permettra, nous l'espérons, de guider la démarche analytique.

Aux temps d'écho courts, la diffusion semble avoir un impact extrêmement limité. L'évolution du signal est alors dictée principalement par la perméabilité. L'examen de DCE doit donc être réalisé avec un temps d'écho le court possible. Le bloc d'imagerie spirale dispose pour cela de tous les atouts nécessaires.

Les simulations réalisées avec des cellules occupant le compartiment extravasculaire ont permis d'investiguer l'impact des perturbations de champ magnétique créées par l'interface que forme leur paroi. L'impact de la taille des cellules sur l'inhomogénéité du champ est apparu minime. Pour les porosités faibles, l'écart-type du champ magnétique augmente rapidement dès que la concentration interstitielle devient supérieure à 0,1 - 0,2 mM environ. Les perturbations du champ magnétique semblent principalement induites dans l'espace interstitiel et varient sur des distances courtes comparées à la taille des cellules. Dans ce cadre, le SDR n'est pas atteint et l'impact de la diffusion de l'eau n'est plus négligeable. De nouvelles simulations sont encore nécessaires pour investiguer cet effet.

Enfin, de nombreuses perspectives sont envisageables. Cet outil de simulation pourrait tout d'abord être complété pour prendre en compte la variation de concentrations dans l'espace intravasculaire sous l'effet de l'extravasation de l'AC. Nous pourrions ainsi modéliser l'effet du débit sanguin et s'intéresser aux différents régimes suivant que la perméabilité est limitée ou non par ce débit.

Des aspects de linéarité du signal en fonction des variations de  $\Delta R_2^{GE}$ , qui font toujours débat actuellement (Osch *et al.* 2001, Calamante *et al.* 2009, Bleeker *et al.* 2010), en présence ou non de l'extravasation, pourraient être étudiés. Par ailleurs, lorsque l'AC s'est extravasé, cet outil de simulation permettrait d'étudier la décroissance du signal le long des temps d'écho qui, étant donné le confinement des perturbations du champ magnétique dans l'espace interstitiel, est susceptible de contenir au moins 2 composantes : l'une correspondant à l'espace cellulaire, l'autre à l'espace interstitiel.

Au final, nous disposons d'un nouvel outil puissant et flexible qui permet une meilleure compréhension de l'impact des caractéristiques structurelles et physiologiques du tissu sur la formation du signal RMN.

## CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

---

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre de développements méthodologiques initiés au laboratoire depuis plusieurs années pour caractériser, principalement chez l'animal, la perfusion cérébrale. Ces développements trouvent une application directe dans différents modèles de pathologies cérébrales qui induisent une modification de la microvascularisation. Celle qui a servi de support à ce travail est le gliome de haut grade qui fournit un exemple de microvascularisation qui varie sous l'impact de thérapie anti-angiogénique.

La sensibilité du signal RMN à tout un ensemble de paramètres le rend complexe. De prime abord, cette complexité rend difficile son interprétation. Mais bien exploité, ce signal peut se révéler être un indicateur subtil des propriétés physiologiques et structurelles de la microvascularisation. Cela nécessite cependant le développement de méthodes d'acquisition et d'analyses spécifiques. Ces méthodes sont le plus souvent constituées d'un ensemble d'éléments qui à eux seuls représentent un champ d'investigations à part entière. Durant ce travail de thèse, c'est à quelques briques de cet ensemble que nous nous sommes plus particulièrement attachés.

L'une des particularités partagées par la plupart des protocoles de mesure quantitative de la perfusion réside dans le besoin de disposer d'une information sur la façon dont le sang nourrit l'organe étudié. Chez l'animal, les résolutions temporelles et spatiales actuelles ne permettent pas d'effectuer cette mesure de manière robuste. Chez l'homme, les techniques de mesures IRM restent controversées. Au Chapitre 3, nous nous sommes donc intéressés à caractériser cette fonction au niveau de la carotide du rat à l'aide d'une technique d'imagerie optique qui permet une résolution temporelle importante. Différents algorithmes d'ajustement ont été testés. Nous avons ainsi pu mettre en évidence la faiblesse de certaines procédures à ajuster correctement le *temps d'arrivée* du bolus. Ce biais, qui ici semble être accentué par la haute fréquence d'échantillonnage, influence l'estimation des autres paramètres décrivant le premier passage du bolus (MTT, TTP, CBF). Une fonction modèle décrivant le premier passage a pu être établie et nous avons proposé une correction de cette fonction par la fréquence cardiaque.

Cette fonction a été définie ici pour un volume et un débit d'injection fixés. Or les volumes d'injection sont le plus souvent adaptés en fonction du poids des animaux et les débits peuvent varier en fonction des protocoles appliqués. Afin de compléter ce travail, il nous semblerait intéressant d'étoffer cette description avec différents volumes et différents débits. Ceci permettrait d'obtenir une fonction d'entrée artérielle modèle qui puisse s'adapter à un ensemble de conditions expérimentales et/ou être réajuster par rapport à la mesure réalisée *in vivo* que l'on sait biaisée. Ces fonctions pourraient alors servir dans la quantification des paramètres de la perfusion fournis par les approches de type DSC ou DCE.

Dans le Chapitre 4, nous nous sommes attachés à comparer différentes approches pour l'estimation d'un index représentatif du rayon des vaisseaux, le VSI. Le laboratoire dispose d'une forte expertise dans ce domaine et est en partie à l'origine de sa définition. La mesure est basée sur la quantification des variations des

vitesses de relaxation transverses en écho de gradient et en écho de spin. L'approche initiale, dite à l'équilibre et qui ne peut être appliquée qu'aux animaux actuellement, repose sur l'injection d'un agent de contraste exogène super paramagnétique et exclusivement plasmatique. Elle a été portée en clinique en se greffant sur les protocoles de DSC classiquement utilisés, auxquels a été ajouté un écho de spin. L'agent de contraste utilisé dans ce cas est de type Gd-Chélate. Il est de petite taille et est susceptible, lorsque la barrière hémato-encéphalique est altérée, de s'extravaser dans l'espace interstitiel du tissu. Cette extravasation peut être limitée par l'utilisation d'une injection en amont de l'examen de DSC. En distribuant l'AC dans le tissu, on limite son extravasation lors de la seconde injection.

Ces différents protocoles, dont la confrontation n'avait pas été réalisée jusqu'à maintenant, ont été comparés sur un modèle de glioblastome chez le rat. Les résultats ont tout d'abord démontré la faisabilité d'une mesure du VSI avec l'approche DSC chez le rat. La comparaison avec l'approche à l'équilibre montre une forte corrélation des valeurs de VSI qu'elles soient estimées sur la première ou la seconde injection. Dans notre étude, l'impact de l'extravasation dans l'estimation du VSI semble donc limité. Ces résultats confortent l'application de la mesure du VSI par cette méthode chez l'homme. Cette étude est l'objet d'une publication dans 'NMR in biomedicine' actuellement en révision.

Afin d'investiguer plus en détail l'effet de cette extravasation, il est nécessaire de le quantifier. A cette fin, le Chapitre 5 est consacré à expliciter les problèmes qui sont survenus lors de la mise en place d'une séquence d'imagerie spirale multi-échos. Nous avons notamment proposé une solution aux problèmes de refocalisation de la trajectoire dans l'espace-k entre chaque écho. Cette séquence a été appliquée pour caractériser les effets de relaxivité  $R_1$  au premier passage de deux injections successives d'un agent de contraste. Dans notre protocole, l'effet de la relaxation  $R_1$  au pic de concentration, ne diffère pas entre les deux injections.

Dans le dernier Chapitre, nous examinons les signaux recueillis à différents temps d'écho lorsque le produit de contraste s'extravase. Afin de comprendre les signaux, un nouvel outil de simulation 2D, qui permet de reproduire *in silico* les expériences IRM décrites aux Chapitres 4 et 5, a été développé. Après une phase d'optimisation, cet outil a été utilisé pour deux géométries distinctes.

La première géométrie comporte un compartiment vasculaire et un compartiment extravasculaire. Nous avons alors cherché à obtenir des mesures distinctes de la perméabilité et de la diffusion. Les conditions nécessaires à la séparation des deux phénomènes sont explicitées. Néanmoins, la formulation d'un modèle analytique nous semble nécessaire pour envisager cette distinction expérimentalement. Nous démontrons, par ailleurs, qu'une mesure à un temps d'écho court permet de n'être sensible qu'à la perméabilité. De ce fait, la séquence spirale semble constituer une technique de choix pour les acquisitions des protocoles DCE où la perméabilité seule est mesurée.

Dans la seconde géométrie étudiée, des cellules imperméables à l'agent de contraste sont ajoutées dans l'espace extravasculaire. Nous nous intéressons alors à l'impact de ces nouvelles interfaces de susceptibilité magnétique, sur les perturbations du champ magnétique puis sur le signal, lorsque l'agent de contraste s'extravase dans le compartiment interstitiel. Nous montrons que, pour des porosités physiologiques, la diminution des perturbations du champ magnétique induite par le nivellement des concentrations d'agent de contraste au niveau des vaisseaux est très rapidement compensée par l'augmentation des perturbations créées

par les interfaces cellulaires. La taille des cellules semble avoir une influence négligeable sur cet équilibre. Ces perturbations cependant sont localisées dans l'espace interstitiel. Sous l'impact de la diffusion de l'eau, nous montrons que le SDR n'est pas atteint et laisse place au DNR.

Ces travaux suggèrent que l'expérience qui consiste à injecter un agent de contraste dans la circulation et à suivre par IRM les variations du signal est encore susceptible de délivrer de nouvelles informations sur la caractérisation du système vasculaire et de son environnement tissulaire. D'autre part, ces travaux suggèrent que la description de l'équilibre entre les effets de relaxivité et ceux de susceptibilité magnétique est plus complexe que ce qui a été décrit jusqu'à présent. Les séquences d'imagerie rapide à temps d'écho court – comme la technique spirale – apparaissent comme des outils indispensables. Les éléments développés dans ce travail, tant sur les techniques d'acquisition que sur l'analyse des signaux, pourront permettre de mieux comprendre les observations qui seront réalisées à très haut champ magnétique dans le cadre de la caractérisation du système microvasculaire.



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Ackerman, J.J., Ewy, C.S., Kim, S.G. & Shalwitz, R.A., Deuterium magnetic resonance in vivo: the measurement of blood flow and tissue perfusion. *Ann. N. Y. Acad. Sci* (1987), 508, 89-98.
- Ahn, C.B., Kim, J.H. & Cho, Z.H., High-speed spiral-scan echo planar NMR imaging-I. *IEEE Trans Med Imaging* (1986), 5(1), 2-7.
- Alley, M.T., Glover, G.H. & Pelc, N.J., Gradient characterization using a Fourier-transform technique. *Magnetic Resonance in Medicine* (1998), 39(4), 581-587.
- Alsop, D.C. & Detre, J.A., Multisection cerebral blood flow MR imaging with continuous arterial spin labeling. *Radiology* (1998), 208(2), 410-416.
- Axel, L., Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. *Radiology* (1980), 137(3), 679-686.
- Ayant, Y., Belorizky, E., Aluzon, J. & Gallice, J., Calculation of spectral density resulting from random translational movement with relaxation by magnetic dipolar interaction in liquids Calcul des densités spectrales résultant d'un mouvement aléatoire de translation en relaxation par interaction dipolaire magnétique dans les liquides. *Journal de Physique* (1975), 36(10), 14.
- Bahn, M.M., A single-step method for estimation of local cerebral blood volume from susceptibility contrast MRI images. *Magn Reson Med* (1995), 33(3), 309-317.
- Bandettini, P.A. & Wong, E.C., Effects of biophysical and physiologic parameters on brain activation-induced R2\* and R2 changes: Simulations using a deterministic diffusion model. *Int. J. Imaging Syst. Technol.* (1995), 6(2-3), 133-152.
- Barbier, E.L., den Boer, J.A., Peters, A.R., Rozeboom, A.R., Sau, J. & Bonmartin, A., A model of the dual effect of gadopentetate dimeglumine on dynamic brain MR images. *J Magn Reson Imaging* (1999), 10(3), 242-253.
- Barbier, E.L., Lamalle, L. & Décorps, M., Methodology of brain perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging* (2001), 13(4), 496-520.
- Barbier, E.L., Silva, A.C., Kim, H.J., Williams, D.S. & Koretsky, A.P., Perfusion analysis using dynamic arterial spin labeling (DASL). *Magn Reson Med* (1999), 41(2), 299-308.
- Barbier, E.L., Lawrence, K.S.S., Grillon, E., Koretsky, A.P. & Décorps, M., A model of blood-brain barrier permeability to water: accounting for blood inflow and longitudinal relaxation effects. *Magn Reson Med* (2002), 47(6), 1100-1109.
- Barranco, D., Sutton, L.N., Florin, S., Greenberg, J., Sinnwell, T., Ligeti, L. & McLaughlin, A.C., Use of <sup>19</sup>F NMR spectroscopy for measurement of cerebral blood flow: a comparative study using microspheres. *J. Cereb. Blood Flow Metab* (1989), 9(6), 886-891.
- Barth, R.F. & Kaur, B., Rat brain tumor models in experimental neuro-oncology: the C6, 9L, T9, RG2, F98, BT4C, RT-2 and CNS-1 gliomas. *J. Neurooncol* (2009), 94(3), 299-312.
- Batchelor, T.T. et al., AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell* (2007), 11(1), 83-95.
- Bauer, W.R. & Schulten, K., Theory of contrast agents in magnetic resonance imaging: coupling of spin relaxation and transport. *Magn Reson Med* (1992), 26(1), 16-39.
- Baxter, L.T. & Jain, R.K., Transport of fluid and macromolecules in tumors. I. Role of interstitial pressure and convection. *Microvasc. Res* (1989), 37(1), 77-104.

- Baxter, L.T. & Jain, R.K., Transport of fluid and macromolecules in tumors. II. Role of heterogeneous perfusion and lymphatics. *Microvasc. Res* (1990), 40(2), 246-263.
- Baxter, L.T. & Jain, R.K., Transport of fluid and macromolecules in tumors. III. Role of binding and metabolism. *Microvasc. Res* (1991), 41(1), 5-23.
- Beaumont, M., Développements en imagerie RMN spirale et application à la caractérisation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique sur deux modèles de tumeurs intracrânielles. Thèse de doctorat. (2007)
- Beaumont, M., DuVal, M.G., Loai, Y., Farhat, W.A., Sandor, G.K. & Cheng, H.M., Monitoring angiogenesis in soft-tissue engineered constructs for calvarium bone regeneration: an in vivo longitudinal DCE-MRI study. *NMR Biomed* (2010), 23(1), 48-55.
- Beaumont, M., Lamalle, L., Segebarth, C. & Barbier, E.L., Improved k-space trajectory measurement with signal shifting. *Magn Reson Med* (2007), 58(1), 200-205.
- Beaumont, M., Lemasson, B., Farion, R., Segebarth, C., Rémy, C. & Barbier, E.L., Characterization of tumor angiogenesis in rat brain using iron-based vessel size index MRI in combination with gadolinium-based dynamic contrast-enhanced MRI. *J Cereb Blood Flow Metab* (2009), 29(10), 1714-1726.
- Bergers, G. & Benjamin, L.E., Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat. Rev. Cancer* (2003), 3(6), 401-410.
- Bidros, D.S., Liu, J.K. & Vogelbaum, M.A., Future of convection-enhanced delivery in the treatment of brain tumors. *Future Oncol* (2010), 6(1), 117-125.
- Bland, J.M. & Altman, D.G., Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* (1986), 1(8476), 307-310.
- Bleeker, E.J.W., Buchem, M.A.V. & Osch, M.J.P.V., Optimal location for arterial input function measurements near the middle cerebral artery in first-pass perfusion MRI. *J Cereb Blood Flow Metab* (2009), 29(4), 840-852.
- Bleeker, E.J.W., Buchem, M.A.V., Webb, A.G. & Osch, M.J.P.V., Phase-based arterial input function measurements for dynamic susceptibility contrast MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* (2010), 64(2), 358-368.
- Bloch, F., Hansen, W.W. & Packard, M., The Nuclear Induction Experiment. *Phys. Rev.* (1946), 70(7-8), 474.
- Boxerman, J.L., Hamberg, L.M., Rosen, B.R. & Weisskoff, R.M., MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. *Magn Reson Med* (1995), 34(4), 555-566.
- Boxerman, J.L., Schmainda, K.M. & Weisskoff, R.M., Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not. *AJNR Am J Neuroradiol* (2006), 27(4), 859-867.
- Brasch, R.C., Nitecki, D.E., Brant-Zawadzki, M., Enzmann, D.R., Wesbey, G.E., Tozer, T.N., Tuck, L.D., Cann, C.E., Fike, J.R. & Sheldon, P., Brain nuclear magnetic resonance imaging enhanced by a paramagnetic nitroxide contrast agent: preliminary report. *AJR Am J Roentgenol* (1983), 141(5), 1019-1023.
- Brix, G., Bahner, M.L., Hoffmann, U., Horvath, A. & Schreiber, W., Regional blood flow, capillary permeability, and compartmental volumes: measurement with dynamic CT-initial experience. *Radiology* (1999), 210(1), 269-276.
- Brix, G., Semmler, W., Port, R., Schad, L.R., Layer, G. & Lorenz, W.J., Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* (1991), 15(4), 621-628.
- Brix, G., Zwick, S., Griebel, J., Fink, C. & Kiessling, F., Estimation of tissue perfusion by dynamic contrast-enhanced imaging: simulation-based evaluation of the steepest slope method. *Eur Radiol* (2010), 20(9), 2166-2175.
- Buxton, R.B., Frank, L.R., Wong, E.C., Siewert, B., Warach, S. & Edelman, R.R., A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magn Reson Med* (1998), 40(3), 383-396.
- Calamante, F., Christensen, S., Desmond, P.M., Ostergaard, L., Davis, S.M. & Connelly, A., The physiological significance of the time-to-maximum (Tmax) parameter in perfusion MRI. *Stroke* (2010), 41(6), 1169-1174.
- Calamante, F., Connelly, A. & Osch, M.J.P.V., Nonlinear DeltaR\*2 effects in perfusion quantification using bolus-

- tracking MRI. *Magn Reson Med* (2009), 61(2), 486–492.
- Calamante, F., Mørup, M. & Hansen, L.K., Defining a local arterial input function for perfusion MRI using independent component analysis. *Magn Reson Med* (2004), 52(4), 789–797.
- Caravan, P., Ellison, J.J., McMurry, T.J. & Lauffer, R.B., Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications. *Chemical Reviews* (1999), 99(9), 2293–2352.
- Carmeliet, P., Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* (2005), 438(7070), 932–936.
- Christen, T., Mesures in vivo de l'oxygénation sanguine et tissulaire par IRM. Applications à l'étude de l'hypoxie tumorale chez le rat. Grenoble. Thèse de doctorat. (2009)
- Cooley, J. & Tukey, J., An Algorithm for the Machine Calculation of Complex Fourier Series. *Mathematics of Computation* (1965), 19(90), 297–301.
- Corbett, R.J., Laptook, A.R. & Olivares, E., Simultaneous measurement of cerebral blood flow and energy metabolites in piglets using deuterium and phosphorus nuclear magnetic resonance. *J. Cereb. Blood Flow Metab* (1991), 11(1), 55–65.
- Cuccia, D.J., Bevilacqua, F., Durkin, A.J., Merritt, S., Tromberg, B.J., Gulsen, G., Yu, H., Wang, J. & Nalcioglu, O., In vivo quantification of optical contrast agent dynamics in rat tumors by use of diffuse optical spectroscopy with magnetic resonance imaging coregistration. *Appl Opt* (2003), 42(16), 2940–2950.
- Davies, N.P. & Jezzard, P., Selective arterial spin labeling (SASL): perfusion territory mapping of selected feeding arteries tagged using two-dimensional radiofrequency pulses. *Magn Reson Med* (2003), 49(6), 1133–1142.
- Deistung, A., Rauscher, A., Sedlacik, J., Stadler, J., Witoszynskyj, S. & Reichenbach, J.R., Susceptibility weighted imaging at ultra high magnetic field strengths: theoretical considerations and experimental results. *Magn Reson Med* (2008), 60(5), 1155–1168.
- Delattre, B.M.A., Heidemann, R.M., Crowe, L.A., Vallée, J. & Hyacinthe, J., Spiral demystified. *Magn Reson Imaging* (2010), 28(6), 862–881.
- Dennie, J., Mandeville, J.B., Boxerman, J.L., Packard, S.D., Rosen, B.R. & Weisskoff, R.M., NMR imaging of changes in vascular morphology due to tumor angiogenesis. *Magnetic Resonance in Medicine* (1998), 40(6), 793–799.
- Dobre, M., Ugurbil, K. & Marjanska, M., Determination of blood longitudinal relaxation time (T1) at high magnetic field strengths. *Magnetic Resonance Imaging* (2007), 25(5), 733–735.
- Donahue, K.M., Burstein, D., Manning, W.J. & Gray, M.L., Studies of Gd-DTPA relaxivity and proton exchange rates in tissue. *Magn Reson Med* (1994), 32(1), 66–76.
- Donahue, K.M., Krouwer, H.G., Rand, S.D., Pathak, A.P., Marszalkowski, C.S., Censky, S.C. & Prost, R.W., Utility of simultaneously acquired gradient-echo and spin-echo cerebral blood volume and morphology maps in brain tumor patients. *Magn Reson Med* (2000), 43(6), 845–853.
- Donahue, K.M., Weisskoff, R.M. & Burstein, D., Water diffusion and exchange as they influence contrast enhancement. *J Magn Reson Imaging* (1997), 7(1), 102–110.
- Duhamel, G., Choquet, P., Leviel, J.L., Steibel, J., Lamalle, L., Julien, C., Kober, F., Grillon, E., Derouard, J., Décorps, M., Ziegler, A. & Constantinesco, A., In vivo <sup>129</sup>Xe NMR in rat brain during intra-arterial injection of hyperpolarized <sup>129</sup>Xe dissolved in a lipid emulsion. *C. R. Acad. Sci. III, Sci. Vie* (2000), 323(6), 529–536.
- Duvernoy, H.M., Vascularization of the cerebral cortex. *Rev. Neurol. (Paris)* (1999), 155(9), 684–687.
- Duvernoy, H.M., Delon, S. & Vannson, J.L., Cortical blood vessels of the human brain. *Brain Res. Bull* (1981), 7(5), 519–579.
- Duyn, J.H. & Yang, Y., Fast spiral magnetic resonance imaging with trapezoidal gradients. *J. Magn. Reson* (1997), 128(2), 130–134.
- Evans, R.L., Two comments on the estimation of blood flow and central volume from dye-dilution curves. *J Appl Physiol* (1959), 14(3), 457.

- Ewing, J.R., Branch, C.A., Helpert, J.A., Smith, M.B., Butt, S.M. & Welch, K.M., Cerebral blood flow measured by NMR indicator dilution in cats. *Stroke* (1989), 20(2), 259-267.
- Fåhræus, R., The suspension stability of the blood. *Physiol Rev* (1929), 9(2), 241-274.
- Fletcher, J.E., Mathematical modeling of the microcirculation. *Mathematical Biosciences* (1978), 38(3-4), 159-202.
- Frohlich, A.F., Østergaard, L. & Kiselev, V.G., Theory of susceptibility-induced transverse relaxation in the capillary network in the diffusion narrowing regime. *Magn Reson Med* (2005), 53(3), 564-573.
- Gall, P., Mader, I. & Kiselev, V.G., Extraction of the first bolus passage in dynamic susceptibility contrast perfusion measurements. *MAGMA* (2009), 22(4), 241-249.
- Garcia, D.M., Bazelaire, C. & Alsop, D., Pseudo-continuous Flow Driver Adiabatic Inversion for Arterial Spin Labeling. In *Proc Int Soc Magnetic Resonance in Medicine*.
- Glover, G.H., Simple analytic spiral K-space algorithm. *Magn Reson Med* (1999), 42(2), 412-415.
- Grobben, B., De Deyn, P.P. & Slegers, H., Rat C6 glioma as experimental model system for the study of glioblastoma growth and invasion. *Cell Tissue Res* (2002), 310(3), 257-270.
- Günther, M., Efficient visualization of vascular territories in the human brain by cycled arterial spin labeling MRI. *Magn Reson Med* (2006), 56(3), 671-675.
- Haacke, E., et al., Brown, R.W., Thompson, M.R. & Venkatesan, R., *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. John Wiley & Sons Inc, 1999.
- Hamilton, W.F., Moore, J.W., Kinsman, J.M. & Spurling, R.G., Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation times in man and of a figure related to cardiac output. *Am. J. Physiol.* (1928), 84, 338-344.
- Happer, W., Miron, E., Schaefer, S., Schreiber, D., van Wijngaarden, W.A. & Zeng, X., Polarization of the nuclear spins of noble-gas atoms by spin exchange with optically pumped alkali-metal atoms. *Phys. Rev. A* (1984), 29(6), 3092.
- Hardy, P. & Henkelman, R.M., On the transverse relaxation rate enhancement induced by diffusion of spins through inhomogeneous fields. *Magn Reson Med* (1991), 17(2), 348-356.
- Harvey, W., *On The Motion Of The Heart And Blood In Animals*, 1628th ed., 1628.
- Hazlewood, C.F., Chang, D.C., Nichols, B.L. & Woessner, D.E., Nuclear magnetic resonance transverse relaxation times of water protons in skeletal muscle. *Biophys J* (1974), 14(8), 583-606.
- Heiland, S., Benner, T., Debus, J., Rempp, K., Reith, W. & Sartor, K., Simultaneous assessment of cerebral hemodynamics and contrast agent uptake in lesions with disrupted blood-brain-barrier. *Magn Reson Imaging* (1999), 17(1), 21-27.
- Heilmann, M., Walczak, C., Vautier, J., Dimicoli, J., Thomas, C.D., Lupu, M., Mispelter, J. & Volk, A., Simultaneous dynamic T1 and T2\* measurement for AIF assessment combined with DCE MRI in a mouse tumor model. *MAGMA* (2007), 20(4), 193-203.
- Heistad, D.D., Marcus, M.L. & Mueller, S., Measurement of cerebral blood flow with microspheres. *Arch. Neurol* (1977), 34(11), 657-659.
- Hering, E., Versuche, die Schnelligkeit des Blutlaufs und der Absonderung zu Bestimmen. *Z. Phys* (1829), 3, 85-126.
- Hiba, B., Faure, B., Lamalle, L., Décorps, M. & Ziegler, A., Out-and-in spiral spectroscopic imaging in rat brain at 7 T. *Magn Reson Med* (2003), 50(6), 1127-1133.
- Hiba, B., Serduc, R., Provent, P., Farion, R., Rémy, C. & Ziegler, A., 2D J-resolved spiral spectroscopic imaging at 7 T: application to mobile lipid mapping in a rat glioma. *Magn Reson Med* (2004), 52(3), 658-662.
- Hsu, J. & Lowe, I.J., Spin-lattice relaxation and a fast T1-map acquisition method in MRI with transient-state magnetization. *J Magn Reson* (2004), 169(2), 270-278.
- Huber, J.D., Egleton, R.D. & Davis, T.P., Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions in the blood-

- brain barrier. *Trends Neurosci* (2001), 24(12), 719–725.
- Iadecola, C. & Nedergaard, M., Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat. Neurosci* (2007), 10(11), 1369–1376.
- Jackson, A., O'Connor, J.P.B., Parker, G.J.M. & Jayson, G.C., Imaging tumor vascular heterogeneity and angiogenesis using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Clin. Cancer Res* (2007), 13(12), 3449–3459.
- Jackson, J.I., Meyer, C.H., Nishimura, D.G. & Macovski, A., Selection of a convolution function for Fourier inversion using gridding [computerised tomography application]. *IEEE Trans Med Imaging* (1991), 10(3), 473–478.
- Jain, R.K., di Tomaso, E., Duda, D.G., Loeffler, J.S., Sorensen, A.G. & Batchelor, T.T., Angiogenesis in brain tumours. *Nat. Rev. Neurosci* (2007), 8(8), 610–622.
- Jensen, J.H. & Chandra, R., MR imaging of microvasculature. *Magn Reson Med* (2000a), 44(2), 224–230.
- Jensen, J.H. & Chandra, R., Strong field behavior of the NMR signal from magnetically heterogeneous tissues. *Magn Reson Med* (2000b), 43(2), 226–236.
- Jensen, J.H., Chandra, R., Ramani, A., Lu, H., Johnson, G., Lee, S., Kaczynski, K. & Helpert, J.A., Magnetic field correlation imaging. *Magn Reson Med* (2006), 55(6), 1350–1361.
- Jensen, J.H. & Chandra, R., NMR relaxation in tissues with weak magnetic inhomogeneities. *Magn Reson Med* (2000), 44(1), 144–156.
- Jensen, J.H., Lu, H. & Inglese, M., Microvessel density estimation in the human brain by means of dynamic contrast-enhanced echo-planar imaging. *Magn Reson Med* (2006), 56(5), 1145–1150.
- Jensen, J.H., Szulc, K., Hu, C., Ramani, A., Lu, H., Xuan, L., Falangola, M.F., Chandra, R., Knopp, E.A., Schenck, J., Zimmerman, E.A. & Helpert, J.A., Magnetic field correlation as a measure of iron-generated magnetic field inhomogeneities in the brain. *Magn Reson Med* (2009), 61(2), 481–485.
- Jiang, Z., Krainik, A., David, O., Salon, C., Troprès, I., Hoffmann, D., Pannetier, N., Barbier, E.L., Bombin, E.R., Warnking, J., Pasteris, C., Chabardes, S., Berger, F., Grand, S., Segebarth, C., Gay, E. & Le Bas, J., Impaired fMRI activation in patients with primary brain tumors. *Neuroimage* (2010), 52(2), 538–548.
- Jochimsen, T.H., Newbould, R.D., Skare, S.T., Clayton, D.B., Albers, G.W., Moseley, M.E. & Bammer, R., Identifying systematic errors in quantitative dynamic-susceptibility contrast perfusion imaging by high-resolution multi-echo parallel EPI. *NMR Biomed* (2007), 20(4), 429–438.
- Jochimsen, T.H., Ivanov, D., Ott, D.V., Heinke, W., Turner, R., Möller, H.E. & Reichenbach, J.R., Whole-brain mapping of venous vessel size in humans using the hypercapnia-induced BOLD effect. *NeuroImage* (2010), 51(2), 765–774.
- Johnson, G., Wetzel, S.G., Cha, S., Babb, J. & Tofts, P.S., Measuring blood volume and vascular transfer constant from dynamic, T(2)\*-weighted contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med* (2004), 51(5), 961–968.
- Karampinos, D.C., King, K.F., Sutton, B.P. & Georgiadis, J.G., Intravoxel partially coherent motion technique: characterization of the anisotropy of skeletal muscle microvasculature. *J Magn Reson Imaging* (2010), 31(4), 942–953.
- Kennan, R.P., Zhong, J. & Gore, J.C., Intravascular susceptibility contrast mechanisms in tissues. *Magn Reson Med* (1994), 31(1), 9–21.
- Kettunen, M.I., Sierra, A., Närviäinen, M.J., Valonen, P.K., Ylä-Herttuala, S., Kauppinen, R.A. & Gröhn, O.H.J., Low spin-lock field T1 relaxation in the rotating frame as a sensitive MR imaging marker for gene therapy treatment response in rat glioma. *Radiology* (2007), 243(3), 796–803.
- Kety, S.S. & Schmidt, C.F., The determination of cerebral blood flow in man by use of nitrous oxide in low concentrations. *AMJ Physiol* (1945), 143, 53–66.
- Kim, D., Adalsteinsson, E. & Spielman, D.M., Simple analytic variable density spiral design. *Magn Reson Med* (2003), 50(1), 214–219.
- Kiselev, V.G. & Posse, S., Analytical model of susceptibility-induced MR signal dephasing: effect of diffusion in a micro-

- vascular network. *Magn Reson Med* (1999), 41(3), 499-509.
- Kiselev, V.G., On the theoretical basis of perfusion measurements by dynamic susceptibility contrast MRI. *Magn Reson Med* (2001), 46(6), 1113-1122.
- Kiselev, V.G. & Posse, S., Analytical Theory of Susceptibility Induced NMR Signal Dephasing in a Cerebrovascular Network. *Phys. Rev. Lett.* (1998), 81(25), 5696.
- Kiselev, V.G., Strecker, R., Ziyeh, S., Speck, O. & Henni, J., Vessel size imaging in humans. *Magn Reson Med* (2005), 53(3), 553-563.
- Kjølby, B.F., Åfjærestergaard, L. & Kiselev, V.G., Theoretical model of intravascular paramagnetic tracers effect on tissue relaxation. *Magn Reson Med* (2006), 56(1), 187-197.
- Klassen, L.M. & Menon, R.S., NMR simulation analysis of statistical effects on quantifying cerebrovascular parameters. *Biophys. J* (2007), 92(3), 1014-1021.
- Klein, B., Kuschinsky, W., Schröck, H. & Vetterlein, F., Interdependency of local capillary density, blood flow, and metabolism in rat brains. *Am. J. Physiol* (1986), 251(6 Pt 2), H1333-1340.
- Koch, K.M., Papademetris, X., Rothman, D.L. & de Graaf, R.A., Rapid calculations of susceptibility-induced magnetostatic field perturbations for in vivo magnetic resonance. *Phys Med Biol* (2006), 51(24), 6381-6402.
- Kudo, K., Sasaki, M., Ostergaard, L., Christensen, S., Uwano, I., Suzuki, M., Ogasawara, K., Shirato, H. & Ogawa, A., Susceptibility of T(max) to tracer delay on perfusion analysis: quantitative evaluation of various deconvolution algorithms using digital phantoms. *J Cereb Blood Flow Metab* (2010). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20859294> [Accessed October 8, 2010].
- Larsson, H.B., Stubgaard, M., Frederiksen, J.L., Jensen, M., Henriksen, O. & Paulson, O.B., Quantitation of blood-brain barrier defect by magnetic resonance imaging and gadolinium-DTPA in patients with multiple sclerosis and brain tumors. *Magn Reson Med* (1990), 16(1), 117-131.
- Larsson, H.B., Stubgaard, M., Søndergaard, L. & Henriksen, O., In vivo quantification of the unidirectional influx constant for Gd-DTPA diffusion across the myocardial capillaries with MR imaging. *J Magn Reson Imaging* (1994), 4(3), 433-440.
- Larsson, H.B.W., Hansen, A.E., Berg, H.K., Rostrup, E. & Haraldseth, O., Dynamic contrast-enhanced quantitative perfusion measurement of the brain using T1-weighted MRI at 3T. *J Magn Reson Imaging* (2008), 27(4), 754-762.
- Laurent, S., Forge, D., Port, M., Roch, A., Robic, C., Vander Elst, L. & Muller, R.N., Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications. *Chem. Rev* (2008), 108(6), 2064-2110.
- Laursen, H. & Diemer, N.H., Capillary size, density and ultrastructure in brain of rats with urease-induced hyperammonaemia. *Acta Neurol. Scand* (1980), 62(2), 103-115.
- Lauterbur, P.C., Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* (1973), 242(5394), 190-191.
- Lawrence, K.S.S., Frank, J.A. & McLaughlin, A.C., Effect of restricted water exchange on cerebral blood flow values calculated with arterial spin tagging: a theoretical investigation. *Magn Reson Med* (2000), 44(3), 440-449.
- Le Bihan, D. & Turner, R., Intravoxel incoherent motion imaging using spin echoes. *Magn Reson Med* (1991), 19(2), 221-227.
- Le Bihan, D., Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging: Applications to Functional Mri. *Raven Press*, 1995.
- Le Bihan, D., Intravoxel incoherent motion perfusion MR imaging: a wake-up call. *Radiology* (2008), 249(3), 748-752.
- Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Aubin, M.L., Vignaud, J. & Laval-Jeantet, M., Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* (1988), 168(2), 497-505.
- Le Bihan, D. & Turner, R., The capillary network: a link between IVIM and classical perfusion. *Magn Reson Med*

- (1992), 27(1), 171–178.
- Lee, H.B. & Blafox, M.D., Blood volume in the rat. *J Nucl Med* (1985), 26(1), 72–76.
- Leigh, J.S., Relaxation times in systems with chemical exchange: Some exact solutions. *Journal of Magnetic Resonance* (1969) (1971), 4(3), 308–311.
- Lemasson, B., Serduc, R., Maisin, C., Bouchet, A., Coquery, N., Robert, P., Le Duc, G., Troprès, I., Rémy, C. & Barbier, E.L., Monitoring Blood-Brain Barrier Status in a Rat Model of Glioma Receiving Therapy: Dual Injection of Low-Molecular-Weight and Macromolecular MR Contrast Media. *Radiology* (2010). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20829544> [Accessed September 27, 2010].
- Lemke, A., Laun, F.B., Klau, M., Re, T.J., Simon, D., Delorme, S., Schad, L.R. & Stieltjes, B., Differentiation of pancreas carcinoma from healthy pancreatic tissue using multiple b-values: comparison of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion derived parameters. *Invest Radiol* (2009), 44(12), 769–775.
- Leung, T.S., Tachtsidis, I., Tisdall, M., Smith, M., Delpy, D.T. & Elwell, C.E., Theoretical investigation of measuring cerebral blood flow in the adult human head using bolus Indocyanine Green injection and near-infrared spectroscopy. *Appl Opt* (2007), 46(10), 1604–1614.
- Levenberg, K., A method for the solution of certain problems in least squares. *Quart. Applied Math.* (1944), 2, 164–168.
- Linton, R.A., Linton, N.W. & Band, D.M., A new method of analysing indicator dilution curves. *Cardiovasc. Res* (1995), 30(6), 930–938.
- Liu, C., Bammer, R., Kim, D. & Moseley, M.E., Self-navigated interleaved spiral (SNAILS): application to high-resolution diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med* (2004), 52(6), 1388–1396.
- Look, D.C., Time Saving in Measurement of NMR and EPR Relaxation Times. *Rev. Sci. Instrum.* (1970), 41(2), 250.
- Lu, H., Law, M., Johnson, G., Ge, Y., van Zijl, P.C.M. & Helpert, J.A., Novel approach to the measurement of absolute cerebral blood volume using vascular-space-occupancy magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* (2005), 54(6), 1403–1411.
- Luciani, A., Vignaud, A., Cavet, M., Nhieu, J.T.V., Mallat, A., Ruel, L., Laurent, A., Deux, J., Brugieres, P. & Rahmouni, A., Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging--pilot study. *Radiology* (2008), 249(3), 891–899.
- Maeda, A., Sano, K. & Yokoyama, T., Reconstruction by weighted correlation for MRI with time-varying gradients. *IEEE Trans Med Imaging* (1988), 7(1), 26–31.
- Maeda, M., Itoh, S., Kimura, H., Iwasaki, T., Hayashi, N., Yamamoto, K., Ishii, Y. & Kubota, T., Tumor vascularity in the brain: evaluation with dynamic susceptibility-contrast MR imaging. *Radiology* (1993), 189(1), 233–238.
- Mansfield, P., Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *Journal of Physics C: Solid State Physics* (1977), 10(3), L55–L58.
- Marquardt, D., An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters. *SIAM Journal on Applied Mathematics* (1963), 11(2), 431–441.
- Marques, J. & Bowtell, R., Application of a Fourier-based method for rapid calculation of field inhomogeneity due to spatial variation of magnetic susceptibility. *Concepts Magn. Reson.* (2005), 25B(1), 65–78.
- Marty, B., Flament, J., Giraudeau, C., Le Bihan, D. & Mériaux, S., Apparent Diffusion Coefficient of Gd-Based Contrast Agents Assessed in Vivo in the Rat Brain Using Dynamic T1 Mapping. (2010).
- Mason, G.F., Harshbarger, T., Hetherington, H.P., Zhang, Y., Pohost, G.M. & Twieg, D.B., A method to measure arbitrary k-space trajectories for rapid MR imaging. *Magn Reson Med* (1997), 38(3), 492–496.
- Mathai, J.C., Mori, S., Smith, B.L., Preston, G.M., Mohandas, N., Collins, M., van Zijl, P.C., Zeidel, M.L. & Agre, P., Functional analysis of aquaporin-1 deficient red cells. The Colton-null phenotype. *J. Biol. Chem* (1996), 271(3), 1309–1313.
- Matsuda, H., Tsuji, S., Shuke, N., Sumiya, H., Tonami, N. & Hisada, K., Noninvasive measurements of regional cerebral blood flow using technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Nucl Med* (1993), 20(5), 391–

- 401.
- McDonald, G.G. & Leigh, J.S., A new method for measuring longitudinal relaxation times. *Journal of Magnetic Resonance (1969)* (1973), 9(3), 358-362.
- McKeown, M.J., Hansen, L.K. & Sejnowski, T.J., Independent component analysis of functional MRI: what is signal and what is noise? *Curr. Opin. Neurobiol* (2003), 13(5), 620-629.
- McLaughlin, A.C. & Leigh, J.S., Relaxation times in systems with chemical exchange: Approximate solutions for the nondilute case. *Journal of Magnetic Resonance (1969)* (1973), 9(2), 296-304.
- Meyer, C.H., Hu, B.S., Nishimura, D.G. & Macovski, A., Fast spiral coronary artery imaging. *Magn Reson Med* (1992), 28(2), 202-213.
- Mischi, M., Boer, J.A.D. & Korsten, H.H.M., On the physical and stochastic representation of an indicator dilution curve as a gamma variate. *Physiol Meas* (2008), 29(3), 281-294.
- Nelder, J.A. & Mead, R., A Simplex Method for Function Minimization. *The Computer Journal* (1965), 7(4), 308-313.
- Newman, E.V., Merrell, M., Genecin, A., Monge, C., Milnor, W.R. & McKeever, W.P., The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation* (1951), 4(5), 735-746.
- Nicholson, C., Diffusion and related transport mechanisms in brain tissue. *Reports on Progress in Physics* (2001), 64, 815.
- Nowinski, W.L., Volkau, I., Marchenko, Y., Thirunavuukarasuu, A., Ng, T.T. & Runge, V.M., A 3D model of human cerebrovasculature derived from 3T magnetic resonance angiography. *Neuroinformatics* (2009), 7(1), 23-36.
- Ntziachristos, V., Yodh, A.G., Schnall, M. & Chance, B., Concurrent MRI and diffuse optical tomography of breast after indocyanine green enhancement. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* (2000), 97(6), 2767-2772.
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R. & Tank, D.W., Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* (1990), 87(24), 9868-9872.
- Osch, M.J.P.V., Vonken, E.J., Bakker, C.J. & Viergever, M.A., Correcting partial volume artifacts of the arterial input function in quantitative cerebral perfusion MRI. *Magn Reson Med* (2001), 45(3), 477-485.
- Osch, M.J.P.V., Vonken, E.P.A., Viergever, M.A., Grond, J.V.D. & Bakker, C.J.G., Measuring the arterial input function with gradient echo sequences. *Magn Reson Med* (2003), 49(6), 1067-1076.
- Østergaard, L., Sorensen, A.G., Kwong, K.K., Weisskoff, R.M., Gyldensted, C. & Rosen, B.R., High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results. *Magn Reson Med* (1996), 36(5), 726-736.
- Østergaard, L., Weisskoff, R.M., Chesler, D.A., Gyldensted, C. & Rosen, B.R., High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med* (1996), 36(5), 715-725.
- Østergaard, L., Smith, D.F., Vestergaard-Poulsen, P., Hansen, S.B., Gee, A.D., Gjedde, A. & Gyldensted, C., Absolute Cerebral Blood Flow and Blood Volume Measured by Magnetic Resonance Imaging Bolus Tracking: Comparison With Positron Emission Tomography Values. *J Cereb Blood Flow Metab* (1998), 18(4), 425-432.
- Pathak, A.P., Ward, B.D. & Schmainda, K.M., A novel technique for modeling susceptibility-based contrast mechanisms for arbitrary microvascular geometries: the finite perturber method. *Neuroimage* (2008), 40(3), 1130-1143.
- Patil, V., Johnson, G. & Jensen, J.H., Robust quantification of contrast agent (CA) concentration with magnetic field correlation (MFC) imaging. *Magn Reson Med* (2009), 62(4), 1002-1006.
- Paulson, E., Prah, D. & Schmainda, K., Simultaneous Measurement of DSC- and DCE-MRI Parameters using Dual-Echo Spiral with a Standard Dose of Gadolinium. In *Proceedings 16th Scientific Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Toronto*. p. 1914.
- Paulson, E.S. & Schmainda, K.M., Comparison of dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR methods: recommendations for measuring relative cerebral blood volume in brain tumors. *Radiology* (2008), 249(2),

- 601–613.
- Pawlik, G., Rackl, A. & Bing, R.J., Quantitative capillary topography and blood flow in the cerebral cortex of cats: an in vivo microscopic study. *Brain Research* (1981), 208(1), 35-58.
- Pellerin, M., Yankeelov, T.E. & Lepage, M., Incorporating contrast agent diffusion into the analysis of DCE-MRI data. *Magn Reson Med* (2007), 58(6), 1124-1134.
- Preda, A., Novikov, V., Möglich, M., Turetschek, K., Shames, D.M., Brasch, R.C., Cavagna, F.M. & Roberts, T.P.L., MRI monitoring of Avastin antiangiogenesis therapy using B22956/1, a new blood pool contrast agent, in an experimental model of human cancer. *J Magn Reson Imaging* (2004), 20(5), 865-873.
- Quarles, C.C., Gochberg, D.F., Gore, J.C. & Yankeelov, T.E., A theoretical framework to model DSC-MRI data acquired in the presence of contrast agent extravasation. *Phys Med Biol* (2009), 54(19), 5749–5766.
- Reid, A.C., Teasdale, G.M. & McCulloch, J., The effects of dexamethasone administration and withdrawal on water permeability across the blood-brain barrier. *Ann. Neurol* (1983), 13(1), 28-31.
- Renkin, E., Transport of potassium-42 from blood to tissue in isolated mammalian skeletal muscles. *Am. J. Physiol* (1959), 197, 1205-1210.
- Robinson, S.P., Howe, F.A. & Griffiths, J.R., Noninvasive monitoring of carbogen-induced changes in tumor blood flow and oxygenation by functional magnetic resonance imaging. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* (1995), 33(4), 855-859.
- Rosen, B.R., Belliveau, J.W., Vevea, J.M. & Brady, T.J., Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med* (1990), 14(2), 249–265.
- Ross, B.D., Mitchell, S.L., Merkle, H. & Garwood, M., In vivo <sup>31</sup>P and <sup>2</sup>H NMR [corrected] studies of rat brain tumor pH and blood flow during acute hyperglycemia: differential effects between subcutaneous and intracerebral locations. *Magn Reson Med* (1989), 12(2), 219-234.
- Rostrup, E., Knudsen, G.M., Law, I., Holm, S., Larsson, H.B.W. & Paulson, O.B., The relationship between cerebral blood flow and volume in humans. *Neuroimage* (2005), 24(1), 1-11.
- Ryf, S., Kissinger, K.V., Spiegel, M.A., Börnert, P., Manning, W.J., Boesiger, P. & Stuber, M., Spiral MR myocardial tagging. *Magn Reson Med* (2004), 51(2), 237-242.
- Salomir, R., de Senneville, B.D. & Moonen, C.T., A fast calculation method for magnetic field inhomogeneity due to an arbitrary distribution of bulk susceptibility. *Concepts Magn. Reson.* (2003), 19B(1), 26-34.
- Scheffler, K. & Hennig, J., T(1) quantification with inversion recovery TrueFISP. *Magn Reson Med* (2001), 45(4), 720–723.
- Schmainda, K.M., Rand, S.D., Joseph, A.M., Lund, R., Ward, B.D., Pathak, A.P., Ulmer, J.L., Badrudoja, M.A., Badrudoja, M.A. & Krouwer, H.G.J., Characterization of a first-pass gradient-echo spin-echo method to predict brain tumor grade and angiogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol* (2004), 25(9), 1524–1532.
- Schwarzbauer, C. & Heinke, W., Investigating the dependence of BOLD contrast on oxidative metabolism. *Magn Reson Med* (1999), 41(3), 537-543.
- Schwarzbauer, C., Morrissey, S.P., Deichmann, R., Hillenbrand, C., Syha, J., Adolf, H., Nöth, U. & Haase, A., Quantitative magnetic resonance imaging of capillary water permeability and regional blood volume with an intravascular MR contrast agent. *Magn Reson Med* (1997), 37(5), 769–777.
- Serduc, R., Bräuer-Krisch, E., Siegbahn, E.A., Bouchet, A., Pouyatos, B., Carron, R., Pannetier, N., Renaud, L., Berruyer, G., Nemoz, C., Brochard, T., Rémy, C., Barbier, E.L., Bravin, A., Le Duc, G., Depaulis, A., Estève, F. & Laissue, J.A., High-precision radiosurgical dose delivery by interlaced microbeam arrays of high-flux low-energy synchrotron X-rays. *PLoS ONE* (2010), 5(2), e9028.
- Sesay, M. & Douset, V., Mise au point sur l'imagerie de la perfusion cérébrale. *La Lettre du Neurologue* (2006).
- Shin, W., Horowitz, S., Ragin, A., Chen, Y., Walker, M. & Carroll, T.J., Quantitative cerebral perfusion using dynamic susceptibility contrast MRI: evaluation of reproducibility and age- and gender-dependence with fully automat-

- ic image postprocessing algorithm. *Magn Reson Med* (2007), 58(6), 1232-1241.
- Shockley, R.P. & LaManna, J.C., Determination of rat cerebral cortical blood volume changes by capillary mean transit time analysis during hypoxia, hypercapnia and hyperventilation. *Brain Res* (1988), 454(1-2), 170-178.
- Simonsen, C.Z., Ostergaard, L., Smith, D.F., Vestergaard-Poulsen, P. & Gyldensted, C., Comparison of gradient- and spin-echo imaging: CBF, CBV, and MTT measurements by bolus tracking. *J Magn Reson Imaging* (2000), 12(3), 411-416.
- Sourbron, S., Heilmann, M., Biffar, A., Walczak, C., Vautier, J., Volk, A. & Peller, M., Bolus-tracking MRI with a simultaneous T1- and T2\*-measurement. *Magn Reson Med* (2009), 62(3), 672-681.
- Sourbron, S., Technical aspects of MR perfusion. *Eur J Radiol* (2010). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20363574> [Accessed August 13, 2010].
- Stejskal, E.O. & Tanner, J.E., Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *J. Chem. Phys.* (1965), 42(1), 288.
- Stewart, G.N., Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it. *J. Physiol. (London)* (1893), 15, 1-89.
- Tachrount, M., Imagerie spectroscopique volumétrique spirale par résonance magnétique nucléaire du proton à temps d'écho court du cerveau humain à 3 tesla. Grenoble. These de doctorat. (2010)
- Tajima, A., Nakata, H., Lin, S.Z., Acuff, V. & Fenstermacher, J., Differences and similarities in albumin and red blood cell flows through cerebral microvessels. *Am. J. Physiol* (1992), 262(5 Pt 2), H1515-1524.
- Tan, H. & Meyer, C.H., Estimation of k-space trajectories in spiral MRI. *Magn Reson Med* (2009), 61(6), 1396-1404.
- Thompson, H.K., Starmer, C.F., Whalen, R.E. & McIntosh, H.D., Indicator transit time considered as a gamma variate. *Circ Res* (1964), 14, 502-515.
- Tofts, P.S., Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging* (1997), 7(1), 91-101.
- Tofts, P.S. & Kermode, A.G., Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med* (1991), 17(2), 357-367.
- Tofts, P.S., Brix, G., Buckley, D.L., Evelhoch, J.L., Henderson, E., Knopp, M.V., Larsson, H.B., Lee, T.Y., Mayr, N.A., Parker, G.J., Port, R.E., Taylor, J. & Weisskoff, R.M., Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* (1999), 10(3), 223-232.
- Torrey, H.C., Bloch Equations with Diffusion Terms. *Phys. Rev.* (1956), 104(3), 563-565.
- Troprès, I., Grimault, S., Vaeth, A., Grillon, E., Julien, C., Payen, J.F., Lamalle, L. & Décorps, M., Vessel size imaging. *Magn Reson Med* (2001), 45(3), 397-408.
- Troprès, I., Lamalle, L., Péoc'h, M., Farion, R., Usson, Y., Décorps, M. & Rémy, C., In vivo assessment of tumoral angiogenesis. *Magn Reson Med* (2004), 51(3), 533-541.
- Truong, T. & Song, A.W., Single-shot dual-z-shimmed sensitivity-encoded spiral-in/out imaging for functional MRI with reduced susceptibility artifacts. *Magn Reson Med* (2008), 59(1), 221-227.
- Uludağ, K., Müller-Bierl, B. & Uğurbil, K., An integrative model for neuronal activity-induced signal changes for gradient and spin echo functional imaging. *Neuroimage* (2009), 48(1), 150-165.
- Valable, S., Lemasson, B., Farion, R., Beaumont, M., Segebarth, C., Rémy, C. & Barbier, E.L., Assessment of blood volume, vessel size, and the expression of angiogenic factors in two rat glioma models: a longitudinal in vivo and ex vivo study. *NMR Biomed* (2008), 21(10), 1043-1056.
- Venkatesan, R., Lin, W. & Haacke, E.M., Accurate determination of spin-density and T1 in the presence of RF-field inhomogeneities and flip-angle miscalibration. *Magn Reson Med* (1998), 40(4), 592-602.
- Villringer, A., Rosen, B.R., Belliveau, J.W., Ackerman, J.L., Lauffer, R.B., Buxton, R.B., Chao, Y.S., Wedeen, V.J. &

- Brady, T.J., Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects. *Magn Reson Med* (1988), 6(2), 164-174.
- Visscher, G.D., Haseldonckx, M. & Flameng, W., Fluorescent microsphere technique to measure cerebral blood flow in the rat. *Nat Protoc* (2006), 1(4), 2162-2170.
- Visscher, G.D., Haseldonckx, M., Flameng, W., Borgers, M., Reneman, R.S. & Rossem, K.V., Development of a novel fluorescent microsphere technique to combine serial cerebral blood flow measurements with histology in the rat. *J Neurosci Methods* (2003), 122(2), 149-156.
- Vold, R.L., Measurement of Spin Relaxation in Complex Systems. *J. Chem. Phys.* (1968), 48(8), 3831.
- Voronoi, G., Nouvelles applications des paramètres continus à la théorie des formes quadratiques. Deuxième mémoire. Recherches sur les paralléloèdres primitifs. *Journal für die reine und angewandte Mathematik (Crelles Journal)* (1908), 1908(134), 198-287.
- Weisskoff, R.M. & Kiihne, S., MRI susceptometry: image-based measurement of absolute susceptibility of MR contrast agents and human blood. *Magn Reson Med* (1992), 24(2), 375-383.
- Weisskoff, R.M., Zuo, C.S., Boxerman, J.L. & Rosen, B.R., Microscopic susceptibility variation and transverse relaxation: theory and experiment. *Magn Reson Med* (1994), 31(6), 601-610.
- Weisskoff, R.M., Chesler, D., Boxerman, J.L. & Rosen, B.R., Pitfalls in MR measurement of tissue blood flow with intravascular tracers: which mean transit time? *Magn Reson Med* (1993), 29(4), 553-558.
- Wen, P.Y. & Kesari, S., Malignant gliomas in adults. *N. Engl. J. Med* (2008), 359(5), 492-507.
- Wendland, M.F., Saeed, M., Yu, K.K., Roberts, T.P., Lauerma, K., Derugin, N., Varadarajan, J., Watson, A.D. & Higgins, C.B., Inversion recovery EPI of bolus transit in rat myocardium using intravascular and extravascular gadolinium-based MR contrast media: dose effects on peak signal enhancement. *Magn Reson Med* (1994), 32(3), 319-329.
- Wong, E.C., Cronin, M., Wu, W., Inglis, B., Frank, L.R. & Liu, T.T., Velocity-selective arterial spin labeling. *Magn Reson Med* (2006), 55(6), 1334-1341.
- Wu, Y., An, H., Krim, H. & Lin, W., An independent component analysis approach for minimizing effects of recirculation in dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging. *J. Cereb. Blood Flow Metab* (2007), 27(3), 632-645.
- Yablonskiy, D.A. & Haacke, E.M., Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: the static dephasing regime. *Magn Reson Med* (1994), 32(6), 749-763.
- Zaharchuk, G., Straka, M., Marks, M.P., Albers, G.W., Moseley, M.E. & Bammer, R., Combined arterial spin label and dynamic susceptibility contrast measurement of cerebral blood flow. *Magn Reson Med* (2010), 63(6), 1548-1556.
- Zhang, Y., Hetherington, H.P., Stokely, E.M., Mason, G.F. & Twieg, D.B., A novel k-space trajectory measurement technique. *Magn Reson Med* (1998), 39(6), 999-1004.
- Zhao, T., Qian, Y., Hue, Y., Ibrahim, T. & Boada, F., An Improved Analytical Solution for Variable Density Spiral Design. In *Proceedings 16th Scientific Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Toronto*. p. 1342.
- Zierler, K.L., Equations for measuring blood flow by external monitoring of radioisotopes. *Circ Res* (1965), 16, 309-321.



# DOCUMENTS ANNEXES



# TRAVAUX ANNEXES REALISES

---

Nous présentons dans cette partie les différents travaux annexes qui nous avons réalisés durant ces trois années de thèse.

- *Développement logiciel*
  - *Traitement des images*

Avec l'avènement de l'imagerie IRM multiparamétrique, la quantité d'images à traiter devient de plus en plus importante. Le besoin d'outils adaptés qui permettent de réaliser des mesures sur les cartes paramétriques issues de différents protocoles, se fait sentir. Nous avons ainsi participé activement à la mise en place d'un logiciel, dénommé  $\mu$ vasc, permettant de traiter ces images.  $\mu$ vasc, développé sous Matlab®, est compatible avec plusieurs formats d'images différents (Bruker, Philips, DICOM, Nifti). Cela lui permet d'assurer la transversalité entre les imageurs de recherche et de la clinique. Cet outil permet de réaliser des mesures sur toutes sortes de régions d'intérêt. À cet outil sont rattachés différents modules qui génèrent, suivant les protocoles d'acquisition, des cartes paramétriques ( $R_2^{GE}$ ,  $R_2^{SE}$ ,  $R_1$ , Aire sous la courbe, VSI à l'équilibre, Susceptibility Weighted Imaging,  $SO_2$ ).

- *Module DSC et VSI*

L'analyse des données du Chapitre 4 a nécessité la mise en place du traitement des protocoles de type DSC. Nous avons ainsi implémenté un module permettant de traiter ce type d'acquisitions. Ce module permet de générer des cartes de  $BVf$ ,  $CBF$ ,  $MTT$  et  $TTP$  à partir de l'ajustement de la fonction gamma dérivée aux données. Ce module a été utilisé dans différentes études chez le petit animal. Il a par exemple été intégré à un protocole de mesure de la saturation en oxygène dérivé de celui proposé par T. Christen (Christen 2009) et à un protocole évaluant l'impact de la radiothérapie par rayonnement synchrotron mini-faisceaux sur un modèle de gliome chez le rat. Il a par ailleurs été utilisé en recherche clinique dans le cadre d'une étude comparant deux injections successives de Gd-DOTA chez des patients atteints d'une tumeur cérébrale. Ces derniers travaux ont été présentés lors des conférences de l'ESRMB 2009 et de l'ISMRM 2010.

À ce module est venu se greffer celui permettant de produire des cartes de VSI à partir du suivi de l'injection d'un agent de contraste en écho de gradient et en écho de spin. Une telle séquence est maintenant disponible sur les imageurs cliniques, et ce module devrait donc permettre de générer des cartes de VSI chez des patients prochainement.

- *AIF et déconvolution*

Nous l'avons vu, la connaissance de l'AIF est souvent une condition nécessaire à la quantification des mesures de perfusion. La résolution des images rend difficile sa mesure chez le rat et les phénomènes de volume partiel y sont important. Nous avons tenté, dans le cadre d'un stage de Master 1 que j'ai co-encadré, d'appliquer les outils de correction proposés dans les publications aux données de suivi de premier passage acquises chez le rat

(Osh 2001). Ces travaux n'ont malheureusement pas été concluants. Du côté clinique, nous avons contribué à la mise en place d'un outil de déconvolution qui a permis d'obtenir la quantification des valeurs de perfusion obtenues avec l'approche DSC (Jiang *et al.* 2010).

- *Développement de séquences*

- *EPI double échos*

Dans le cadre de l'étude du Chapitre 4, nous avons adapté la séquence EPI existante sur les systèmes Bruker de la plateforme animal du GIN pour qu'elle puisse permettre de suivre l'injection de l'agent de contraste en écho de gradient et en écho de spin. Comme on l'a vu, cette technique est à la base de l'approche de la mesure du VSI dynamique.

- *Spirale MGE MSE*

La séquence spirale, décrite au Chapitre 5, s'est avérée utile pour différentes études. Afin de compléter l'ensemble des applications qu'elle pouvait offrir, nous lui avons ajouté la possibilité d'acquérir un train d'écho de spin après le train d'écho de gradient. Cette implémentation permet de proposer un protocole de mesure de VSI basé sur une séquence combinant trois échos de gradient et un écho de spin. Ce protocole a été intégré à un suivi longitudinal évaluant une radiothérapie combinée à une injection CED d'un médicament dans un modèle de gliome chez le rat. Ainsi implémentée, cette séquence offre, pour la première fois, la possibilité de combiner la mesure de la perméabilité par l'approche DCE (premier écho), au protocole de DSC multi-échos (insensibilité à la relaxation  $R_1$  en cas d'extravasation du produit de contraste) et à celui du VSI dynamique.

- *Collaboration avec l'ESRF*

- *Perméabilité dans la radiothérapie micro faisceaux*

Nous avons par ailleurs travaillé en collaboration avec la ligne médicale de l'European Synchrotron Radiation Facility (ESRF). Nous avons ainsi aidé à la caractérisation de la radiothérapie par micro-vaisseaux synchrotron entrelacés sur un modèle de rats épileptiques (Serduc *et al.* 2010). Notre rôle s'est cantonné ici à la réalisation d'images pondérées  $R_1$  après et avant l'injection d'un agent de contraste (évaluation de la perméabilité de la BHE) et à la mesure du coefficient de diffusion apparent de l'eau (ADC). Les résultats obtenus démontrent que cette technique de radiothérapie permet de déposer une dose importante de rayonnements ionisant dans un volume prédéfini de  $7 \text{ mm}^3$  tout en préservant le tissu environnant.

- *Comparaison de mesures de perfusion*

Enfin, nous réalisons actuellement, en collaboration avec l'équipe 6 du GIN rattachée à l'ESRF, une étude comparative entre les mesures de perfusion cérébrale obtenues par IRM (injection d'un agent de contraste de type Gd-DOTA, non linéarité entre le signal et la concentration de cet agent, utilisable en clinique) et celles obtenues par imagerie synchrotron (injection d'un agent de contraste iodé, proportionnalité entre le signal et l'agent de contraste, non utilisable en clinique actuellement). Les mêmes animaux, porteurs d'un modèle de gliome, sont imagés une première fois à l'IRM puis à l'ESRF. La comparaison des résultats qui seront obtenus

---

à l'aide des mêmes modèles pharmacocinétiques devrait permettre d'évaluer le biais entre ces deux techniques.



# PUBLICATIONS

---

## ARTICLES

**Pannetier N**, Lemasson B, Christen T, Tachrount M, Troprès I, Farion R, Segebarth C, Remy C, Barbier E.L. *Vessel size index measurements in a rat model of glioma: Comparison of the Dynamic (Gd) and Steady-State (iron-oxide) susceptibility contrast MRI approaches*. NMR in biomedicine (in revision)

Christen T, Lemasson B, **Pannetier N**, Farion R, Segebarth C, Rémy C, Barbier EL. *Evaluation of a quantitative bold approach to map local blood oxygen saturation*. NMR in Biomedicine (In Press).

Jiang Z, Krainik A, David O, Salon C, Troprès I, Hoffmann D, **Pannetier N**, Barbier EL, Bombin ER, Warnking J, Pasteris C, Chabardes S, Berger F, Grand S, Segebarth C, Gay E, Le Bas JF. *Impaired fMRI activation in patients with primary brain tumors*. Neuroimage. 2010 Aug 15;52(2):538-48.

Serduc R, Bräuer-Krisch E, Siegbahn EA, Bouchet A, Pouyatos B, Carron R, **Pannetier N**, Renaud L, Berruyer G, Nemoz C, Brochard T, Rémy C, Barbier EL, Bravin A, Le Duc G, Depaulis A, Estève F, Laissue JA. *High-precision radiosurgical dose delivery by interlaced microbeam arrays of high-flux low-energy synchrotron X-ray*. PLoS One. 2010 Feb 3;5(2):e9028

**Pannetier N**, Houben K, Blanchard L, Marion D. *Optimized 3D-NMR sampling for resonance assignment of partially unfolded proteins*. J Magn Reson. 2007 May;186(1):142-9

## COMMUNICATIONS ORALES

Debacker C, **Pannetier N**, Christen T, Barbier E.L. Can we separate the contributions of permeability and diffusion of contrast agent ? A simulation study. ISMRM 2011, Montréal, Canada.

Bouzat P, **Pannetier N**, Christen T, Thomas S, Farion R, Barbier E.L, Payen J.F. Cartographie IRM de l'oxygénation cérébrale post-traumatique. SFAR 2010, Paris, France.

Christen T, Lemasson B, **Pannetier N**, Farion R, Segebarth C, Remy C, Barbier E.L. *Effect of hematocrit on MR estimates of BVf, VSI and local blood oxygen saturation. An in vivo study*. ISMRM 2010, Stockholm, Sweden.

Serduc R, Bräuer-Krisch E, Siegbahn E. A, Bouchet A, Pouyatos B, Carron R, **Pannetier N**, Renaud L, Berruyer G, Nemoz C, Brochard T, Estève F, Rémy C, Barbier E.L, Bravin A, Le Duc G, Laissue J.A , Depaulis A. *High flux low energy photons challenging conventional high energy radiation therapy for brain lesions? Focused high dose delivery is achievable with synchrotron generated x-rays; application to epileptic foci radiosurgery in a rat genetic model of epilepsy*. BSR/MASR 2010, Melbourne, Australia.

**Pannetier N**, Tachrount M, Barbier E.L, Lamalle L. *A fast two-step approach to optimize k-space trajectories in multi-echo spiral imaging*. ESMRMB 2009, Antalya, Turkey.

Troprès I, **Pannetier N**, Grand S, Krainick A, LeBas J.F, Barbier E.L. *Influence of Gd-DOTA preload on bolus-based CBV estimates in tumors*. ESMRMB 2009, Antalya, Turkey.

**Pannetier N**, Lemasson B, Christen T, Farion R, Segebarth C, Remy C, Barbier E.L. *Vessel Size Imaging with iron oxide and with gadolinium: a comparative study in rodent*. ISMRM 2009, Honolulu, USA.

Christen T, Joudiou N, Serduc R, Malandain G, **Pannetier N**, Vial J.C., Segebarth C, Remy C and Barbier E.L. *Blood volume fraction measurements using MRI: a correlation between two-photon and in silico MR estimates*. ISMRM 2009, Honolulu, USA.

Christen T, Lemasson B, **Pannetier N**, Farion R, Segebarth C, Remy C and Barbier E.L. *Evaluation of a new quantitative bold approach to map local blood oxygen saturation*. ISMRM 2009, Honolulu, USA.

## COMMUNICATIONS POSTER

**Pannetier N**, Debacker C, Mauconduit F, Christen T and Barbier E.L. Does  $R_2^*$  increase or decrease when contrast agent extravasates? A simulation study. ISMRM 2011, Montréal, Canada.

Bouzat P, Christen T, Thomas S, **Pannetier N**, Remy C, Payen J-F, Barbier E.L. Evaluation of a new quantitative BOLS approach to map local blood oxygen saturation in healthy rat. ISMRM 2011, Montréal, Canada.

Christen T, Lemasson B, **Pannetier N**, Farion R, Remy C, Zaharchuk G, Barbier E.L. Is  $T_2^*$  enough to assess oxygenation? A quantitative Blood-Oxygen Level Dependent analysis in brain tumors. ISMRM 2011, Montréal, Canada.

Christen T, Zaharchuk G, **Pannetier N**, Serduc R, Joudiou N, Vial J.C, Remy C, Barbier E.L. Quantitative MR estimates of blood oxygenation based on  $T_2^*$ : a numerical study of the impact of model assumptions. ISMRM 2011, Montréal, Canada.

**Pannetier N**, Christen T, Tachrount M, Lemasson B, Farion R, Reyt S, Coquery N, Segebarth C, Remy C, Barbier E.L. *Dynamic Susceptibility Contrast Imaging Using a Multi-Echo Spiral Sequence*. ISMRM 2010, Stockholm, Sweden.

**Pannetier N**, Tachrount M, Barbier E.L, Lamalle L. *Multi Echo Spiral Imaging : Optimized K-Space Trajectories for  $T_2^*$  Quantification*. ISMRM 2010, Stockholm, Sweden.

Troprès I, **Pannetier N**, Grand S, Krainick A, LeBas J.F, Barbier E.L. *Comparison of a data processing method accounting for contrast agent extravasation with the pre-load approach in bolus based*. ISMRM 2010, Stockholm, Sweden.

Serduc R, **Pannetier N**, Bouchet A, Brochard T, Christen T, Berruyer G, Laissue J, Esteve F, Remy C, Barbier E.L, Bravin A, Le Duc G, Brauer E. *MRI Characterization of a Focal Rat Brain Necrosis Induced by Interlaced Microbeam Radiation Therapy*. ISMRM 2009, Honolulu, USA.

Lemasson B, **Pannetier N**, Christen T, Warnking J, Krainick A, Farion R, Segebarth C, Duchamp O, Rémy C, Barbier E.L. *Assessment of Vascular Reactivity in Two Rat Brain Gliomas (C6 and RG2) by Blood Volume Fraction MRI During CO<sub>2</sub> Challenge and Correlation to Mature Vessels*. ISMRM 2009, Honolulu, USA.

Lemasson B, Christen T, **Pannetier N**, Farion R, Segebarth C, Tizon X, Provent P, Genne P, Barbier E.L, Duchamp O, Rémy C. *Avastin Alone or Combined to Campto® Reduces Local Blood Oxygen Saturation in an Orthotopic Human Glioblastoma Model (U87-MG) in Nude Rats*. ISMRM 2009, Honolulu, USA.

Christen T, Lemasson B, **Pannetier N**, Detante O, Farion R, Grillon E, Segebarth C, Rémy C, Barbier E.L. *Application of a Modified Quantitative BOLD Approach to Monitor Local Blood Oxygen Saturation in Two Glioma Models and a Stroke Model in Rat*. ISMRM 2009, Honolulu, USA.

Christen T, Joudiou J, **Pannetier N**, Reyt S, Segebarth C, Rémy C, Barbier E.L. *Assesment of Blood Volume Fraction Using MRI: Characterization in Silico of Possible Bias*. ISMRM 2009, Honolulu, USA.





---

**RESUME**

---

Ce travail s'attache tout autant à améliorer les techniques d'acquisition qu'à préciser les modèles physiologiques qui permettent la caractérisation de la perfusion cérébrale en IRM. La fonction d'entrée artérielle (AIF), sur laquelle repose de nombreux modèles, a été mesurée par une technique d'imagerie optique au niveau de la carotide chez le rat. La reproductibilité et la répétabilité de l'AIF sont examinées et une fonction modèle est proposée. Nous comparons ensuite deux techniques de mesure de l'index de taille des vaisseaux (VSI) chez le rat porteur d'un gliome. La technique de référence, utilisant un agent de contraste (AC) de type USPIO, est confrontée à l'approche dynamique qui estime ce paramètre au passage d'un bolus de Gd. Cette dernière technique présente l'avantage d'être utilisée en clinique. Les résultats obtenus à 4,7T par ces deux approches sont semblables et l'utilisation du VSI dans les protocoles cliniques est fortement encouragée à haut champ. Les mécanismes en jeu (relaxivités R1 et R2\*) sont alors étudiés via une approche en multi-échocs de gradient. Une séquence spirale multi-échocs est développée et une méthode qui permet la refocalisation entre chaque écho est présentée. Cette séquence est utilisée pour caractériser l'impact des effets R1 au passage de deux injections successives de Gd. Enfin, nous avons développé un outil de simulatant le signal RMN sur une géométrie 2D tenant compte de la perméabilité de la BHE et de la diffusion de l'AC dans l'espace interstitiel. A TE court, l'effet de la diffusion sur le signal est négligeable. A contrario, les effets de la diffusion et la perméabilité semblent pouvoir être séparés à temps d'écho long. Enfin nous montrons que, lors de l'extravasation de l'AC, l'homogénéisation du champ magnétique local lié à la baisse de différence de susceptibilité magnétique à l'interface vasculaire est rapidement contre balancée par les perturbations induites par les interfaces cellulaires du compartiment extravasculaire.

---

**MOTS CLES**

---

IRM, perfusion, microvascularisation, agent de contraste, rat, glioma, DSC MRI, VSI, perméabilité, diffusion, imagerie spirale, barrière hémato-encéphalique.

---

**ABSTRACT**

---

This work focuses on acquisition techniques and physiological models that allow characterization of cerebral perfusion by MRI. The arterial input function (AIF), on which many models are based, is measured by a technique of optical imaging at the carotid artery in rats. The reproducibility and repeatability of the AIF are discussed and a model function is proposed. Then we compare two techniques for measuring the vessel size index (VSI) in rats bearing a glioma. The reference technique, using a USPIO contrast agent (CA), faces the dynamic approach that estimates this parameter during the passage of a bolus of Gd. This last technique has the advantage of being used clinically. The results obtained at 4.7 T by both approaches are similar and use of VSI in clinical protocols is strongly encouraged at high field. The mechanisms involved (R1 and R2\* relaxivities) were then studied using a multi gradient -echoes approach. A multi-echoes spiral sequence is developed and a method that allows the refocusing between each echo is presented. This sequence is used to characterize the impact of R1 effects during the passage of two successive injections of Gd. Finally, we developed a tool for simulating the NMR signal on a 2D geometry taking into account the permeability of the BBB and the CA diffusion in the interstitial space. At short TE, the effect of diffusion on the signal is negligible. In contrast, the effects of diffusion and permeability may be separated at long echo time. Finally we show that during the extravasation of the CA, the local magnetic field homogenization due to the decrease of the magnetic susceptibility difference at vascular interfaces is quickly balanced by the perturbations induced by the increase of the magnetic susceptibility difference at the cellular interfaces in the extravascular compartment.

---

**KEY WORDS**

---

MRI, perfusion, microvasculature, contrast agent, rat, glioma, DSC MRI, VSI, permeability, diffusion, spiral imaging, blood brain barrier.