



**HAL**  
open science

# Imagerie cérébrale par résonance magnétique du tenseur de diffusion : de la modélisation à l'imagerie 3D haute résolution. Applications et "fibre tracking" dans un modèle de schizophrénie chez la souris

Franck Mauconduit

► **To cite this version:**

Franck Mauconduit. Imagerie cérébrale par résonance magnétique du tenseur de diffusion : de la modélisation à l'imagerie 3D haute résolution. Applications et "fibre tracking" dans un modèle de schizophrénie chez la souris. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble, 2011. Français. NNT : 2011GRENS040 . tel-00721763

**HAL Id: tel-00721763**

**<https://theses.hal.science/tel-00721763>**

Submitted on 30 Jul 2012

**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.

UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

### DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Biotechnologie, Instrumentation, Signal et imagerie pour la médecine, la biologie et l'environnement**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

**Franck MAUCONDUIT**

Thèse dirigée par **Hana LAHRECH**

préparée au sein de l'**Institut des Neurosciences de Grenoble**  
dans l'**École Doctorale: Ingénierie pour la santé, la cognition et l'environnement**

# Imagerie cérébrale par résonance magnétique du tenseur de diffusion : de la modélisation à l'imagerie 3D haute résolution

Applications et «fibre tracking» dans un modèle de schizophrénie chez la souris

Thèse soutenue publiquement le **16/12/2011**,  
devant le jury composé de :

**M. Jean-Michel FRANCONI**

Professeur Université Bordeaux 2 Rapporteur

**M. Jean-Marc CONSTANS**

MCU-PH Université de Caen Rapporteur

**M. François BERGER**

PU-PH Université de Grenoble Président

**M. Jacques FELBLINGER**

Professeur Université de Nancy Examineur

**M. Jean-Christophe DELOULME**

Chargé de Recherche Université de Grenoble Examineur

**Mme Hana LAHRECH**

Chargée de Recherche Université de Grenoble Directrice de thèse





---

# Remerciements

Je tiens à souligner l'importance et la richesse que m'a apporté de travailler au sein de l'Institut des Neurosciences de Grenoble, lieu où se rencontrent des équipes d'univers différents et qui permet des collaborations extrêmement riches et fructueuses.

Je remercie toutes les personnes de l'équipe 5 et son directeur Christoph Segebarth ainsi que l'ensemble du personnel de la plateforme IRM petit animal pour leur accueil et leur soutien à la réalisation de cette thèse. Je remercie également toute l'équipe 7 et son directeur François Berger pour l'accueil qui m'a été fait dans leur équipe au cours de ma dernière année de thèse.

Je remercie les rapporteurs Jean-Michel Franconi et Jean-Marc Constans d'avoir accepté la lecture de mon manuscrit et de l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail. Je remercie également les autres membres du jury, Jacques Felblinger et Jean-Christoph Deloulme en tant qu'examineur, Hana Lahrech en tant que directrice de thèse, et François Berger en tant que président du jury pour l'attention qu'ils ont portée à ma soutenance et les discussions qui ont suivi.

Je remercie chaleureusement ma directrice de thèse, Hana, pour son soutien tout au long de ces trois années de thèse. Merci pour les projets que tu m'as proposés. Ils ont été nombreux et c'est une des raisons qui ont fait la richesse de cette thèse. Ces années m'ont beaucoup apporté, scientifiquement et humainement. Merci de m'avoir toujours fait aller de l'avant et merci pour ton côté chaleureux.

Au cours de ma première année de thèse, il a fallu mettre beaucoup d'énergie à régler les machines IRM en même temps que nous essayions de remettre en place les acquisitions IRM de diffusion avec l'équipe des médecins anesthésistes de Jean François Payen. Merci à Pierre, Gilles, Thomas et leurs successeurs pour cette collaboration. Un grand merci à Marie-Cécile pour sa bonne humeur et toutes ces heures passées ensemble devant l'IRM. Merci également à Régine pour son aide et sa disponibilité au cours de toutes ces manips.

Je remercie Laurent Selek pour les bons moments passés devant l'IRM. La grande efficacité de travail n'a en rien gêné la bonne humeur de nos manips.

Je tiens à remercier sincèrement Toff pour l'enrichissement et le plaisir que j'ai eu au cours de ce projet. Merci pour les nombreux échanges et discussions que nous avons eus tout au long du projet, et pour les nombreuses réponses que tu as apportées à mes questions. Merci pour l'immense enthousiasme que tu as porté à notre projet et qui m'a donné beaucoup de motivation. Merci également à Annie Andrieux et aux membres de l'équipe 1 pour l'intérêt qu'ils ont portés à ce projet.

Je remercie tous les stagiaires qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail et à la bonne ambiance générale. Merci Emilie et Michel.

Merci Vasile, merci Hervé, merci Olivier pour votre dévouement et vos interventions multiples sur la plateforme IRM. Votre soutien technique a apporté beaucoup de sérénité au déroulement des projets de cette thèse.

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont été présentes pour répondre à mes questions lorsque j'en ai eues besoin. Merci à mon prédécesseur Yohan van De Looij que j'ai eu l'occasion de rencontrer à l'ISMIRM. Merci à Pierre Fillard pour nos correspondances et pour son aide précieuse sur le logiciel MedINRIA. Merci également à Chantal Delon pour les discussions techniques sur la reconstruction 3D par tractographie.

Cette thèse n'aurait pas été aussi passionnante sans la remarquable ambiance qui régnait déjà lors de mon arrivée dans le bureau R070. Merci à vous Thomas, Benjamin, Séb et Nicolas. Merci également à tous ceux qui ont pris la relève et qui ont su apporter toujours autant de sympathie et d'amitié. Merci Anaïck, Alexia, Margot et Nico.

Magali,

merci pour ces trois belles années passées à tes côtés,

merci pour ton précieux coup de pouce à la préparation de la soutenance.

A mes parents que je remercie infiniment pour leur soutien tout au long de mes études qui ont tant duré.

Merci Papa

Merci Maman

Enfin, je tiens à remercier tous mes amis Grenoblois grâce auxquels ces trois années de thèse ont été agrémentées de merveilleux moments passés en leur compagnie. Merci Antoine, Julien, Mélanie, Sébastien, Amalia, Noël.

---

# TABLE DES MATIÈRES

<b>Table des matières</b>	<b>viii</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>ix</b>
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>1 Imagerie du Tenseur de Diffusion par Résonance Magnétique : de la théorie à la tractographie</b>	<b>7</b>
1.1 Diffusion moléculaire : phénomène physique . . . . .	8
1.1.1 Lois de Fick . . . . .	8
1.1.2 Processus stochastique . . . . .	9
1.1.3 Paramètres physiques influençant la diffusion . . . . .	9
1.1.4 Anisotropie de la diffusion . . . . .	10
1.2 Sensibilisation de la diffusion au signal de résonance magnétique . . . . .	11
1.2.1 Gradient de champ magnétique et déphasage des spins . . . . .	11
1.2.2 Séquence Stejskal et Tanner . . . . .	13
1.2.2.1 Marquage par la phase . . . . .	13
1.2.2.2 Atténuation du signal et facteur de gradient . . . . .	14
1.2.3 Imagerie de diffusion . . . . .	15
1.3 Formalisme de l'imagerie du tenseur de diffusion . . . . .	16
1.3.1 Résolution des équations du DTI . . . . .	16
1.3.2 Diagonalisation du tenseur . . . . .	18
1.3.3 Visualisation scalaire du DTI . . . . .	18
1.3.3.1 Valeurs propres . . . . .	18
1.3.3.2 Diffusivité moyenne . . . . .	20
1.3.3.3 Indice d'anisotropie . . . . .	20
1.3.3.4 Indices de forme du tenseur . . . . .	20
1.3.4 Visualisation vectorielle du DTI . . . . .	21
1.3.4.1 Cartes couleurs . . . . .	22
1.3.4.2 Sphère de diffusion . . . . .	22

1.4	Tractographie des fibres du cerveau . . . . .	23
1.4.1	Approche déterministe . . . . .	24
1.4.1.1	Critères d'arrêt . . . . .	26
1.4.1.2	Extraction des faisceaux . . . . .	27
1.4.1.3	Limitations . . . . .	27
1.4.2	Approche probabiliste . . . . .	28
<b>2</b>	<b>Sensibilisation de l'imagerie du tenseur de diffusion à la microarchitecture cérébrale</b>	<b>29</b>
2.1	Le cerveau du rongeur . . . . .	30
2.1.1	Cellules du systèmes nerveux . . . . .	30
2.1.1.1	Les neurones . . . . .	31
2.1.1.2	Les cellules gliales . . . . .	31
2.1.2	Tissus cérébraux . . . . .	32
2.1.2.1	Anatomie de l'encéphale . . . . .	32
2.1.2.2	Substance grise . . . . .	33
2.1.2.3	Substance blanche . . . . .	34
2.1.2.4	Les ventricules cérébraux . . . . .	35
2.2	Méthodologie IRM du cerveau du rongeur . . . . .	35
2.2.1	IRM T1 et T2 . . . . .	35
2.2.2	Les paramètres du DTI . . . . .	37
2.2.2.1	Le facteur de gradient . . . . .	37
2.2.2.2	Direction des gradients de diffusion . . . . .	40
2.2.2.3	Le temps de diffusion . . . . .	42
2.3	Diffusion et cerveau . . . . .	43
2.3.1	Travaux expérimentaux . . . . .	43
2.3.1.1	Fraction volumique extracellulaire et tortuosité . . . . .	43
2.3.1.2	Anisotropie de la substance blanche . . . . .	44
2.3.2	Méthodes de modélisation du signal RMN . . . . .	45
2.3.2.1	Modèles analytiques . . . . .	46
2.3.2.2	Modèles numériques . . . . .	47
<b>3</b>	<b>Implémentation de nouveaux modèles numériques du tissu cérébral et simulation Monte Carlo de la diffusion</b>	<b>51</b>
3.1	Simulation numérique du signal RMN sensibilisé à la diffusion . . . . .	52
3.1.1	Simulation Monte Carlo du mouvement Brownien . . . . .	52
3.1.1.1	Déplacement gaussien . . . . .	52
3.1.1.2	Direction de déplacement . . . . .	54
3.1.1.3	Réflexion sur les parois . . . . .	55
3.1.2	Déplacement dans un gradient de champ magnétique . . . . .	59
3.1.2.1	Gradient de diffusion et calcul de phase . . . . .	59
3.1.2.2	Calcul de l'atténuation du signal . . . . .	60
3.1.3	Simulation Monte Carlo : conditions de validité . . . . .	61
3.1.3.1	Nombre de particules . . . . .	61
3.1.3.2	Nombre de pas . . . . .	62

3.1.3.3	Tableau récapitulatif . . . . .	63
3.2	Modélisation du tissu cérébral . . . . .	63
3.2.1	Modèle de substance blanche . . . . .	65
3.2.1.1	Modèle ordonné . . . . .	66
3.2.1.2	Modèle désordonné . . . . .	66
3.2.1.3	Modèle aléatoire . . . . .	66
3.2.2	Modèle de substance grise . . . . .	68
3.2.3	Modèle mixte . . . . .	69
3.2.4	Modèle composite . . . . .	69
3.2.4.1	Principe du modèle composite . . . . .	70
3.2.4.2	Modèle composite de substance blanche . . . . .	71
3.2.4.3	Modèle composite de substance mixte . . . . .	71
3.3	Considérations pratiques des simulations liées aux modèles géométriques . . . . .	73
3.3.1	De la maille élémentaire au modèle géométrique . . . . .	73
3.3.2	Paramètres géométriques interdépendants : méthode d'ajustement . . . . .	75
3.3.2.1	Diamètre des compartiments . . . . .	76
3.3.2.2	Fraction volumique extracellulaire . . . . .	76
3.3.3	Répartition des particules dans les compartiments . . . . .	76
3.3.4	Affectation d'une particule dans un compartiment . . . . .	77
3.3.5	Modélisation des échanges . . . . .	78
3.4	Synthèse . . . . .	80
<b>4</b>	<b>Résultats des simulations dans des modèles du tissu cérébral et données <i>in vivo</i></b>	<b>83</b>
4.1	Modèles de substance blanche . . . . .	84
4.1.1	Compartimentation et origine . . . . .	84
4.1.2	Influence du diamètre des axones . . . . .	89
4.1.3	Influence du volume extracellulaire . . . . .	90
4.1.4	Influence du temps de diffusion . . . . .	93
4.1.5	Influence de la dispersion angulaire des axones . . . . .	93
4.2	Modèles de substance grise . . . . .	96
4.2.1	Compartimentation et facteur de gradient . . . . .	96
4.2.2	Influence de la géométrie . . . . .	99
4.2.3	Influence du temps de diffusion . . . . .	101
4.2.4	Échange . . . . .	101
4.3	Modèles de substance mixte . . . . .	103
<b>5</b>	<b>Imagerie du tenseur de diffusion à haute résolution dans un modèle de souris schizophrène</b>	<b>109</b>
5.1	Un modèle de souris schizophrène . . . . .	110
5.2	DTI chez la souris STOP-/- . . . . .	112
5.2.1	Matériels et méthodes . . . . .	112
5.2.1.1	Fonds génétiques des souris . . . . .	112
5.2.1.2	Préparation des animaux . . . . .	112
5.2.2	Acquisition DTI 2D . . . . .	113



5.2.2.1	Protocole d'imagerie . . . . .	113
5.2.2.2	Analyse des données . . . . .	115
5.2.2.3	Résultats . . . . .	115
5.2.2.4	Discussion . . . . .	122
5.2.3	Acquisition DTI 3D . . . . .	122
5.2.3.1	Champ de vue et résolution spatiale . . . . .	122
5.2.3.2	Utilisation d'un agent de contraste . . . . .	123
5.2.3.3	Paramétrage de la diffusion . . . . .	124
5.2.3.4	Résultats préliminaires . . . . .	125
5.3	Conclusion . . . . .	128

<b>Conclusion</b>	<b>131</b>
-------------------	------------

<b>Références Bibliographiques</b>	<b>139</b>
------------------------------------	------------

<b>Annexes</b>	<b>142</b>
----------------	------------

<b>A Publications et Communications</b>	<b>143</b>
---	------------

A.1	Liste des publications . . . . .	143
-----	----------------------------------	-----

A.2	Liste des communications . . . . .	143
-----	------------------------------------	-----

A.3	Publications en cours de rédaction . . . . .	145
-----	--	-----

<b>B Contexte de la thèse et travaux annexes</b>	<b>146</b>
--	------------

<b>C Séquence STEAM pondérée en diffusion</b>	<b>152</b>
---	------------

<b>D Système de référence de l'anatomie chez le rongeur</b>	<b>155</b>
---	------------

---

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADC	Coefficient de diffusion apparent (Apparent Diffusion Coefficient)
DTI	Imagerie du tenseur de diffusion (Diffusion Tensor Imaging)
FA	Fraction d'Anisotropie
IVIM	IntraVoxel Incoherent Motion
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
PGSE	Écho de spin à gradient pulsé (Pulsed Gradient Spin Echo)
RF	Radio Fréquence
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
ROI	Région d'intérêt (Region Of Interest)
RSB	Rapport Signal sur Bruit
STEAM	Séquence d'échos stimulés (STimulated Echo Acquisition Mode )
TE	Temps d'Écho
TR	Temps de Répétition
WT	Animaux sauvages (Wild Type)



---

# INTRODUCTION

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique sensible aux mouvements des spins. En IRM de diffusion biomédicale, on s'intéresse plus particulièrement aux molécules d'eau. Dans les tissus biologiques, l'interaction des molécules d'eau avec leur environnement moléculaire et cellulaire influence le déplacement aléatoire dû au phénomène de diffusion. Cette influence est perceptible par résonance magnétique nucléaire (RMN) en présence d'inhomogénéités de champ magnétique statique.

L'IRM de diffusion est une technique non invasive qui mesure le déplacement quadratique moyen des molécules d'eau. Dans cet environnement, l'interaction des molécules d'eau avec leur environnement moléculaire, cellulaire et sub-cellulaire influence le déplacement aléatoire qui affecte le signal RMN. Il devient alors possible d'obtenir une information géométrique microscopique. Autrement dit par leur mouvement de diffusion, les molécules d'eau sondent les tissus biologiques à une échelle microscopique, bien inférieure à l'échelle millimétrique usuelle de la résolution spatiale des images. Par conséquent et c'est extrêmement important à souligner, des différences de microstructures au sein du tissu ou encore des modifications de la microarchitecture du tissu vivant qui apparaissent suite à une lésion ou à une pathologie peuvent être détectées. La mesure par IRM de diffusion est donc très sensible aux variations de l'environnement cellulaire.

La diffusion de l'eau dans le tissu cérébral est confrontée à une microstructure complexe et variée composée de multiples compartiments cellulaires et sub-cellulaires. Cette complexité est souvent relatée par la tortuosité du milieu. Les membranes cellulaires entravent la libre diffusion des molécules d'eau. Les organites qui composent le cytoplasme cellulaire constituent des obstacles au déplacement des molécules d'eau. La matrice extracellulaire est constituée en grande partie de protéines qui peuvent influencer le parcours des molécules d'eau. La trajectoire est donc systématiquement déviée lorsque la molécule se heurte à une paroi ou encore à la collision avec des macromolécules. La particule peut aussi être compartimentée avec ou sans échange entre les différents compartiments du tissu.

Ainsi dans cette microarchitecture complexe, la diffusion peut être de différentes natures selon les caractéristiques du tissu. D'un point de vue schématique, on peut distinguer trois

formes caractéristiques de la diffusion dans le cerveau. Dans le liquide céphalo-rachidien, la diffusion de l'eau est isotrope et très peu restreinte. Le coefficient de diffusion mesuré en IRM est proche du coefficient de diffusion libre de l'eau  $D_0$ . Dans la substance grise, la diffusion est restreinte par les parois cellulaires. Le coefficient de diffusion mesuré en IRM est isotrope et réduit par rapport au coefficient de diffusion libre, on parle de coefficient de diffusion apparent. Enfin dans la substance blanche, les fibres constituées par les axones forment un milieu hautement anisotrope. Ces faisceaux de fibres peuvent être entourés d'une gaine de myéline très hydrophobe. Dans cette structure, les molécules d'eau se déplacent plus librement le long des axes de faisceaux de fibres et d'une façon assez restreinte transversalement à cette direction. Ainsi, dans la substance blanche, la diffusion de l'eau est anisotrope.

Le travail de cette thèse est centré autour de cette thématique d'imagerie de diffusion avec comme objectif principal d'élucider au mieux les relations entre les paramètres de la microstructure du cerveau et le signal RMN de diffusion dans des conditions expérimentales données. Potentiellement, une expérience RMN de diffusion, permet d'accéder à l'imagerie des microstructures cérébrales et à leurs organisations, mais des questions concernant l'interprétation des signaux mesurés, en relation avec les paramètres expérimentaux et le milieu exploré, sont indirectes.

C'est ainsi que le travail de cette thèse est un travail méthodologique de simulation des signaux RMN de diffusion et plus particulièrement du tenseur de diffusion dans des modèles géométriques et aussi un travail méthodologique expérimental avec des développements d'acquisitions à  $7T$  sur cerveau de petit animal rat ou souris, un "challenge" en relation avec la taille du cerveau. Le second volet de cette thèse découle naturellement des travaux méthodologiques et s'intéresse à l'adaptation et l'exploitation des développements méthodologiques que nous avons réalisées pour des applications destinées à explorer des pathologies neurologiques dans des modèles animaux, et plus particulièrement dans le modèle de souris STOP $^{-/-}$ , un modèle qui s'apparente à la schizophrénie.

Le premier chapitre présente quelques brefs rappels du principe de l'imagerie du tenseur de diffusion et du principe de son utilisation pour réaliser l'imagerie "fibre tracking".

Le second chapitre décrit quelques notions de base qui permettent de comprendre les origines des interactions qui conduisent les signaux de l'imagerie du tenseur de diffusion à être sensibilisés par la microstructure cérébrale. Ce travail d'interface a été primordial comme une base pour entreprendre l'ensemble des développements réalisés.

Dans le chapitre 3, nous présentons et décrivons l'ensemble des simulations que nous avons développées dans des modèles géométriques du tissu cérébral que nous avons générés tout en montrant comment nous avons géré les différentes contraintes liées à la compartimentation. Nous montrons en particulier le principe de l'élaboration d'un nouveau modèle dit modèle composite qui permet de simuler des géométries complexes tout en optimisant les temps de calculs.

Dans le chapitre 4, nous présentons des résultats issus des simulations du signal RMN

de diffusion, ces résultats sont commentés, comparés et analysés dans différents modèles géométriques. Un effort particulier a été réalisé pour confronter les données numériques à celles issues des acquisitions *in vivo*. Des interprétations de signaux sont avancées.

Enfin, le chapitre 5 retrace un travail sur l'application de l'imagerie du tenseur de diffusion à la description du modèle de souris STOP-/- . Ce chapitre montre l'intérêt absolu de cette méthodologie à détecter la perte de matière blanche ou de connectivité entre des structures cérébrales et montre la puissance de cette méthodologie pour compléter les approches histologiques.

Quelques annexes sont également reportées pour décrire des développements spécifiques ou encore faire état d'autres travaux de recherche réalisés durant cette période de thèse.



# IMAGERIE DU TENSEUR DE DIFFUSION





---

---

# CHAPITRE 1

---

## Imagerie du Tenseur de Diffusion par Résonance Magnétique : de la théorie à la tractographie

### Sommaire

---

<b>1.1 Diffusion moléculaire : phénomène physique</b> . . . . .	<b>8</b>
1.1.1 Lois de Fick . . . . .	8
1.1.2 Processus stochastique . . . . .	9
1.1.3 Paramètres physiques influençant la diffusion . . . . .	9
1.1.4 Anisotropie de la diffusion . . . . .	10
<b>1.2 Sensibilisation de la diffusion au signal de résonance magnétique</b> . . . . .	<b>11</b>
1.2.1 Gradient de champ magnétique et déphasage des spins . . . . .	11
1.2.2 Séquence Stejskal et Tanner . . . . .	13
1.2.3 Imagerie de diffusion . . . . .	15
<b>1.3 Formalisme de l'imagerie du tenseur de diffusion</b> . . . . .	<b>16</b>
1.3.1 Résolution des équations du DTI . . . . .	16
1.3.2 Diagonalisation du tenseur . . . . .	18
1.3.3 Visualisation scalaire du DTI . . . . .	18
1.3.4 Visualisation vectorielle du DTI . . . . .	21
<b>1.4 Tractographie des fibres du cerveau</b> . . . . .	<b>23</b>
1.4.1 Approche déterministe . . . . .	24
1.4.2 Approche probabiliste . . . . .	28

---

## 1.1 Diffusion moléculaire : phénomène physique

La diffusion moléculaire désigne le processus naturel qui tend à homogénéiser les différentes espèces chimiques dans un système. À l'échelle moléculaire, ce phénomène se manifeste par un transport aléatoire de la matière sous l'effet de l'agitation thermique qui résulte de l'énergie cinétique portée par les molécules. À l'échelle macroscopique, une description classique du phénomène consiste à dire que la présence d'un gradient de concentration d'une espèce chimique produit un flux de cette espèce qui tend à annuler ce gradient.

### 1.1.1 Lois de Fick

Bien qu'il ne soit pas possible de prédire le mouvement de chaque molécule à l'échelle microscopique, on peut définir la quantité de matière qui traverse une section donnée par unité de temps résultant en un transfert de matière. Ce phénomène s'exprime mathématiquement par la première loi de Fick qui relie le flux de l'espèce chimique au gradient de concentration :

$$\vec{J} = -D_0 \frac{\partial C}{\partial r} \quad (1.1)$$

où  $\vec{J}$  est le flux de l'espèce chimique,  $C$  est la concentration de cette espèce,  $D_0$  est une constante appelée coefficient de diffusion libre de l'espèce et  $r$  est la composante spatiale.

En combinant la première loi de Fick avec la loi de conservation de la masse qui exprime la variation de concentration au cours du temps en fonction de la variation de flux :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\frac{\partial \vec{J}}{\partial r} \quad (1.2)$$

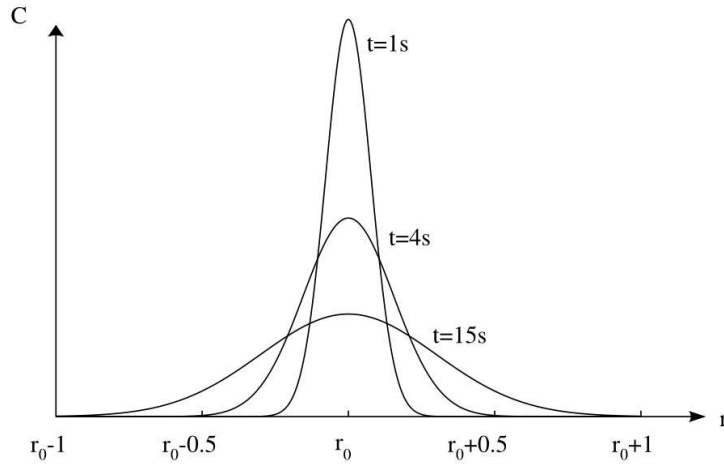
on obtient la deuxième loi de Fick qui décrit le phénomène de diffusion moléculaire :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_0 \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} \quad (1.3)$$

Les solutions générales de l'équation de diffusion peuvent être obtenues pour une variété de conditions initiales et de conditions aux limites [Crank \(1983\)](#). Dans un milieu tridimensionnel et avec une concentration initiale non nulle en un point  $r_0$  exprimée par la fonction Dirac ( $C(r, 0) = C_0 \times \delta(r - r_0)$ ), la solution de cette équation est une fonction gaussienne qui s'écrit :

$$C(r, t) = \frac{C_0}{\sqrt{(4\pi D_0 t)^3}} \exp\left(-\frac{(r - r_0)^2}{4D_0 t}\right) \quad (1.4)$$

Cette équation décrit l'évolution spatiale et temporelle de la concentration (figure 1.1).



**Figure 1.1** – Distribution de la concentration décrite par l'équation 1.4. Les trois courbes correspondent à trois valeurs différentes de temps.

### 1.1.2 Processus stochastique

Les propriétés macroscopiques de la diffusion résultent d'un processus stochastique, c'est-à-dire aléatoire. Le traitement statistique du mouvement aléatoire d'un grand nombre de molécules décrit le phénomène de diffusion. Celui-ci existe en l'absence d'un gradient de concentration. À l'échelle macroscopique, il n'y a alors pas de flux de matière au cours du temps. Pour une particule se trouvant initialement à une position  $r_0$ , la probabilité de trouver cette particule à la position  $r$  au temps  $t$  est décrit par une distribution similaire à l'équation 1.4 :

$$P(r|r_0, t) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi D_0 t)^3}} \exp\left(-\frac{(r - r_0)^2}{4D_0 t}\right) \quad (1.5)$$

Dans le cas d'une diffusion libre, dans un milieu homogène et isotrope, la distribution de probabilité du phénomène de diffusion suit une loi gaussienne. Le déplacement moyen est nul ( $\langle r \rangle = 0$ ) et l'écart type de la probabilité de déplacement détermine une longueur caractéristique de diffusion décrit par l'équation d'Einstein :

$$\sigma^2 = \langle r^2 \rangle = 6D_0 t \quad (1.6)$$

où  $D_0$  est le coefficient de proportionnalité entre le déplacement quadratique moyen d'un ensemble de particules et le temps écoulé ou temps de diffusion.

### 1.1.3 Paramètres physiques influençant la diffusion

Le coefficient de diffusion  $D_0$  correspond à la vitesse de répartition des particules par unité de temps et par unité de surface et s'exprime en  $m^2/s$ . Sa valeur dépend des propriétés intrinsèques de la molécule et du milieu dans lequel elle se trouve. Comme ce

coefficient décrit un mouvement, il dépend de la masse et de la taille de la molécule, de la température et de la viscosité du milieu.

La relation de Stokes-Einstein exprime ces dépendances pour une molécule diffusant dans un milieu donné :

$$D_0 = \frac{k_B T}{f} \quad (1.7)$$

où  $k_B$  est la constante de Boltzmann,  $T$  est la température du milieu et  $f$  est le coefficient de friction de la molécule dans le milieu.

Pour une molécule sphérique de rayon  $r_h$  et diffusant dans une solution de viscosité  $\eta$ , Stokes a montré la validité de la relation hydrodynamique suivante :

$$f = 6\pi\eta r_h \quad (1.8)$$

Dans le cas de molécules non sphériques et de petite taille par rapport aux composants du milieu, la relation de Stokes-Einstein s'écrit :

$$D_0 = \frac{k_B T}{6\pi\eta r_h} \quad (1.9)$$

où  $r_h$  est le rayon hydrodynamique de la molécule. Ce rayon hydrodynamique est donc le rayon d'une sphère théorique qui aurait le même coefficient de diffusion que la molécule considérée.

Comme la viscosité dépend de la température, le coefficient de diffusion en fonction de la température n'est pas linéaire. La figure 1.2 montre cette dépendance pour des températures comprises entre 15°C et 40°C.

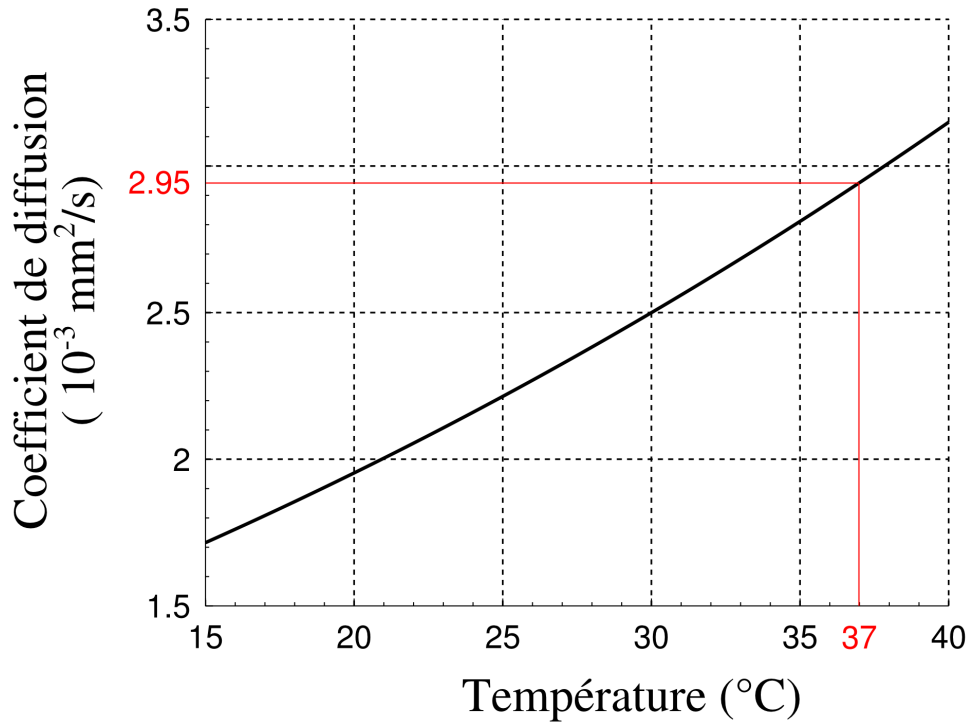
### 1.1.4 Anisotropie de la diffusion

Lorsque l'environnement microscopique est anisotrope, le mouvement des molécules devient également anisotrope. C'est le cas de matériaux comme les cristaux, les fibres textiles, les films polymères ou encore dans certains tissus vivants comme le muscle ou la substance blanche cérébrale.

La description mathématique de la diffusion anisotrope est donnée par un tenseur d'ordre 2. La diffusion est alors représentée par plusieurs coefficients de diffusion regroupés dans une matrice  $3 \times 3$  symétrique que l'on appelle tenseur de diffusion :

$$[D] = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (1.10)$$

En utilisant la forme tensorielle du coefficient de diffusion, la première loi de Fick 1.1 s'écrit alors :



**Figure 1.2** – La variation du coefficient de diffusion de l’eau en fonction de la température est quasi linéaire dans la gamme de température [15°C – 40°C]. Pour une température de 37°C, le coefficient de diffusion de l’eau vaut  $2.95 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  Graaf (1998).

$$\begin{bmatrix} J(x, t) \\ J(y, t) \\ J(z, t) \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{\partial c(x, t)}{\partial x} \\ \frac{\partial c(y, t)}{\partial y} \\ \frac{\partial c(z, t)}{\partial z} \end{bmatrix} \quad (1.11)$$

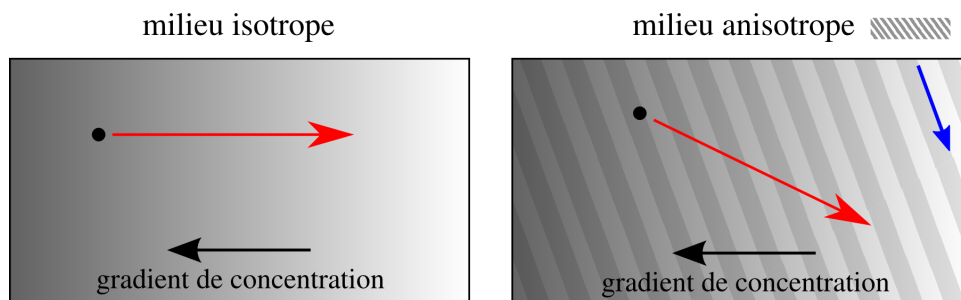
Lorsqu’ils sont non nuls, les termes croisés  $D_{xy}$ ,  $D_{yz}$  et  $D_{xz}$  sont caractéristiques d’une diffusion anisotrope. Par exemple, le terme croisé  $D_{xy}$  résulte du fait que le flux dans la direction  $x$  est provoqué par un gradient de concentration dans la direction  $y$ . De façon plus générale, il existe un couplage entre les flux et les gradients de concentration dans des directions orthogonales. La figure 1.3 représente ce phénomène de couplage.

## 1.2 Sensibilisation de la diffusion au signal de résonance magnétique

### 1.2.1 Gradient de champ magnétique et déphasage des spins

En RMN, la précession des spins est reliée au champ magnétique statique selon l’équation de Larmor :

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (1.12)$$



**Figure 1.3** – Schéma représentant la direction de déplacement des molécules (flèches rouges) provoqué par un gradient de concentration horizontal. Dans le milieu isotrope, la direction de déplacement des molécules est opposée au gradient de concentration. Dans le milieu anisotrope, la direction de déplacement des molécules est modifiée par l'anisotropie du milieu.

où  $\omega_0$  est la pulsation de Larmor,  $\gamma$  est le rapport gyromagnétique du noyau et  $B_0$  est l'amplitude du champ magnétique statique.

Si on considère que le champ magnétique  $B_0$  est homogène, la pulsation est identique pour tous les spins de l'échantillon. Dans un champ magnétique inhomogène  $B_0$  ou encore en présence d'un gradient de champ magnétique  $\vec{g}$  défini par son intensité (en  $T/m$ ) et sa direction. La pulsation d'un spin dépend alors de sa position  $\vec{r}$  :

$$\omega(\vec{r}) = \omega_0 + \gamma(\vec{g} \cdot \vec{r}) \quad (1.13)$$

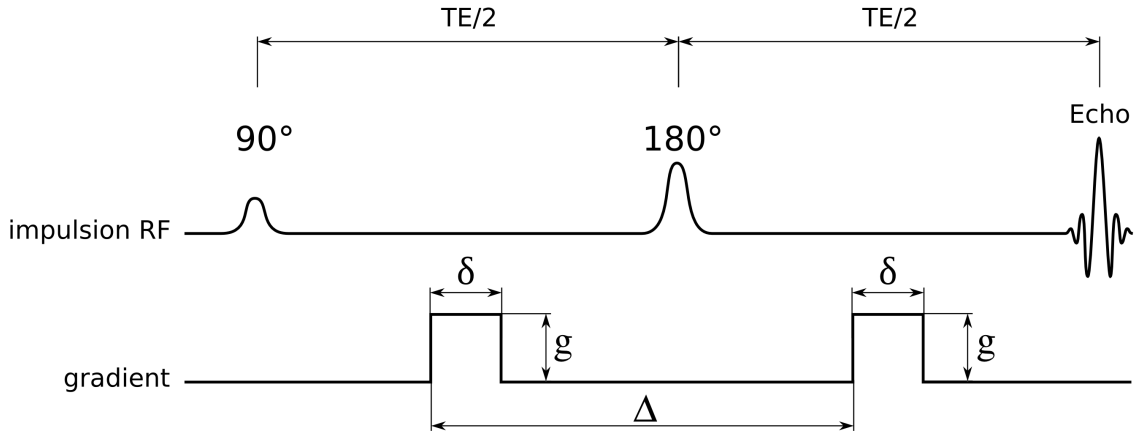
Durant l'application d'un gradient  $\vec{g}$  défini par son amplitude et sa direction, la phase accumulée par un spin au cours d'un temps  $t$  est donnée par la relation :

$$\phi(t) = \int_0^t \omega(\vec{r}, t') dt' \quad (1.14)$$

$$\phi(t) = \gamma B_0 t + \gamma \int_0^t \vec{g}(t') \vec{r}(t') dt' \quad (1.15)$$

Si on considère un champ magnétique statique  $B_0$  homogène et stable au cours du temps, le premier terme  $\gamma B_0 t$  est identique pour l'ensemble des spins de l'échantillon ce qui n'est pas le cas du second terme. En effet, celui-ci provient de l'application du gradient de champ magnétique  $\vec{g}$  et engendre une phase qui dépend de la position des spins. Il est important de noter que si un échantillon se trouve dans un gradient de champ magnétique  $\vec{g}$ , la pulsation de Larmor joue le rôle d'un marquage spatial dans la direction de ce gradient. C'est le principe de l'imagerie RMN introduit par [Lauterbur \(1973\)](#).

Dans une séquence RMN de diffusion, le gradient de champ magnétique permet de réaliser un marquage afin de mesurer le déplacement microscopique des spins dans l'échantillon. La mesure de la diffusion dans n'importe quelle direction est possible dans la mesure où l'on dispose d'un système de gradients capable de produire un gradient dans les trois directions de l'espace notées  $x$ ,  $y$  et  $z$ .



**Figure 1.4** – Séquence Stejskal et Tanner ou PGSE : deux impulsions de gradients d’amplitude  $g$ , de durée  $\delta$  et séparées d’une durée  $\Delta$  sont placés de part et d’autre d’une impulsion de refocalisation dans une séquence écho de spin.

## 1.2.2 Séquence Stejskal et Tanner

En 1965, Stejskal et Tanner proposent l’introduction de gradients pulsés dans une séquence de type écho de spin (Pulsed Gradient Spin Echo : PGSE ) qui permet de sensibiliser le signal RMN à la diffusion [Stejskal and Tanner \(1965\)](#). Cette séquence introduit deux gradients de champs magnétique communément appelés gradients de diffusion de part et d’autre de l’impulsion RF de refocalisation  $180^\circ$  (figure 1.4). Au temps d’écho TE , le signal RMN est pondéré par la diffusion des spins.

### 1.2.2.1 Marquage par la phase

Considérons des gradients de diffusion d’amplitude constante  $g$  appliqués pendant une durée  $\delta$  très faible. Le premier lobe de gradient permet de marquer la position  $r_1$  de chaque spin selon la direction du gradient par un déphasage d’une quantité  $\phi_1$  :

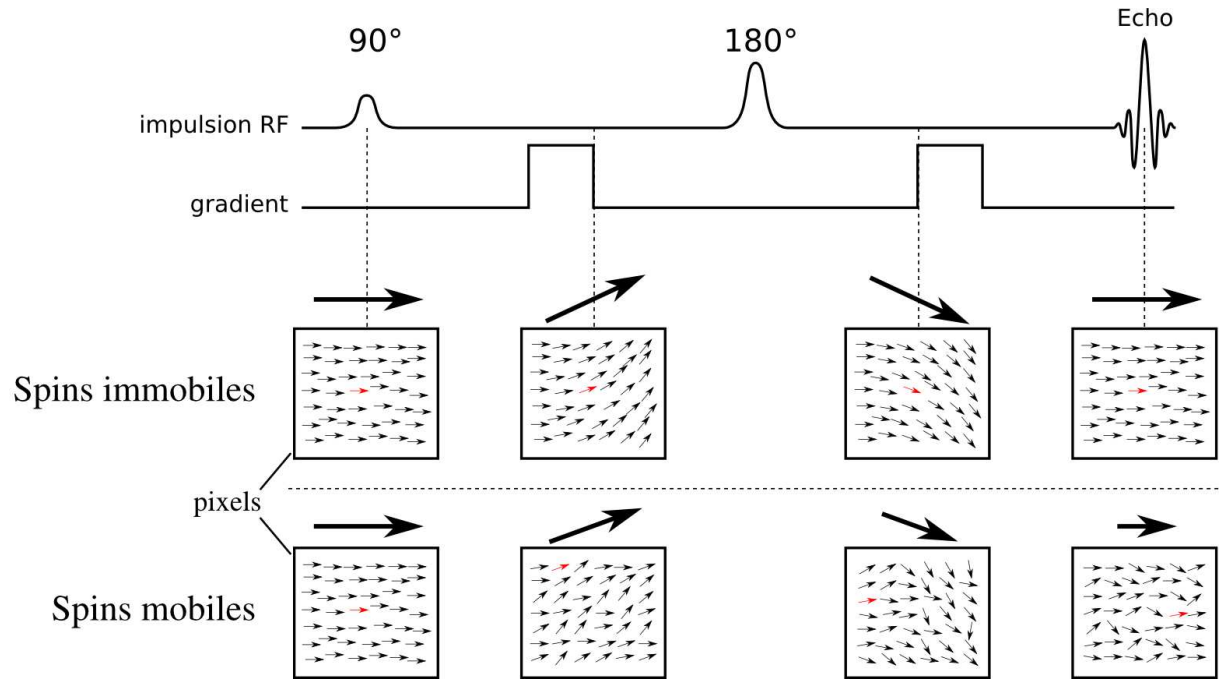
$$\phi_1 = \gamma g \int_0^\delta r dt = \gamma g r_1 \delta \quad (1.16)$$

Après l’impulsion de refocalisation, la phase  $\phi_1$  est inversée. Le deuxième lobe de gradient permet alors d’annuler l’accumulation de phase  $-\phi_1$  par l’accumulation d’une phase  $\phi_2$  correspondant à la position  $r_2$  du spin à cet instant :

$$\phi_2 = \gamma g \int_\Delta^{\Delta+\delta} r dt = \gamma g r_2 \delta \quad (1.17)$$

Considérons maintenant un spin immobile ( $r_1 = r_2$ ), la phase accumulée lors du premier lobe de gradient est identique à celle accumulée pendant le second lobe de gradient ( $\phi_1 = \phi_2$ ). Ainsi, au temps d’écho, un spin immobile se retrouve avec un déphasage nul et contribue de manière maximale au signal RMN.





**Figure 1.5** – Principe de l’atténuation du signal RMN dans la séquence Stejskal et Tanner. À chaque instant de la séquence, deux cas sont représentés, un pixel dans lequel les spins sont immobiles et un pixel dans lequel les spins se déplacent au cours du temps. Un des spin est représenté en rouge pour montrer ce déplacement. Les flèches situées au dessus des pixels représentent le signal total issu de l’ensemble des spins d’un pixel. Au temps d’écho, lorsque les spins sont mobiles, le signal est atténué par un déphasage des spins.

$$\phi^{immobile} = \phi_2^{immobile} - \phi_1^{immobile} = \gamma g \delta (r_2 - r_1) = 0 \quad (1.18)$$

Lorsqu’un spin est mobile entre l’application des deux lobes de gradients, la phase accumulée par le premier lobe n’est pas identique à celle accumulée pendant le second lobe de gradient. Le spin mobile possède alors un déphasage non nul au temps TE. Ainsi, comme le mouvement est incohérent, l’accumulation des phases de l’ensemble des spins se traduit par une atténuation du signal RMN à  $t = TE$ .

$$\phi^{mobile} = \phi_2^{mobile} - \phi_1^{mobile} = \gamma g \delta (r_2 - r_1) \neq 0 \quad (1.19)$$

### 1.2.2.2 Atténuation du signal et facteur de gradient

Pour obtenir la formulation mathématique qui relie l’atténuation du signal RMN au coefficient de diffusion, l’approche analytique classique consiste à résoudre les équations phénoménologiques de Bloch-Torrey (Bloch (1946); Torrey (1956)). Ces équations décrivent l’évolution de l’aimantation  $\vec{M}$  d’un ensemble de spins dans un champ magnétique  $\vec{B}_0$  au cours du temps. L’évolution de l’aimantation est caractérisée par les temps de relaxation longitudinal  $T_1$  et transversal  $T_2$  et par le coefficient de diffusion  $D_0$  des molécules de l’échantillon :

$$\frac{\partial \vec{M}}{\partial t} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_0 - \begin{pmatrix} \frac{1}{T_2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{T_2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{T_1} \end{pmatrix} \vec{M} + \vec{M}_0 \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{1}{T_1} \end{pmatrix} + \nabla (D_0 \nabla \vec{M}) \quad (1.20)$$

Lorsque le mouvement des spins se produit dans un milieu hétérogène, comme c'est le cas *in vivo*, la résolution de ces équations nécessite soit des approximations soit une résolution numérique. Cependant, dans un milieu complètement homogène, isotrope et considéré infini, c'est-à-dire lorsque la diffusion est libre, une solution analytique existe. [Price \(1997\)](#) présente une démonstration qui aboutit à la formule classique de l'atténuation du signal pour une diffusion libre :

$$M(b) = M(b=0) e^{-bD_0} \quad (1.21)$$

Le terme  $b$  est appelé facteur de gradient et s'exprime en  $s/m^2$ . Il est défini par l'agencement temporel de l'ensemble des impulsions de gradient de champ magnétique et de leur amplitude. En considérant la fonction temporelle  $g(t)$  de l'ensemble des impulsions de gradient de champ magnétique dans une séquence RMN, la formule générale du facteur de gradient s'écrit :

$$b = \gamma^2 \int_0^{TE} \left( \int_0^t g(t') dt' \right)^2 dt \quad (1.22)$$

Dans le cas de la séquence Stejskal et Tanner et en considérant uniquement la contribution des gradients de diffusion, le facteur de gradient s'exprime par :

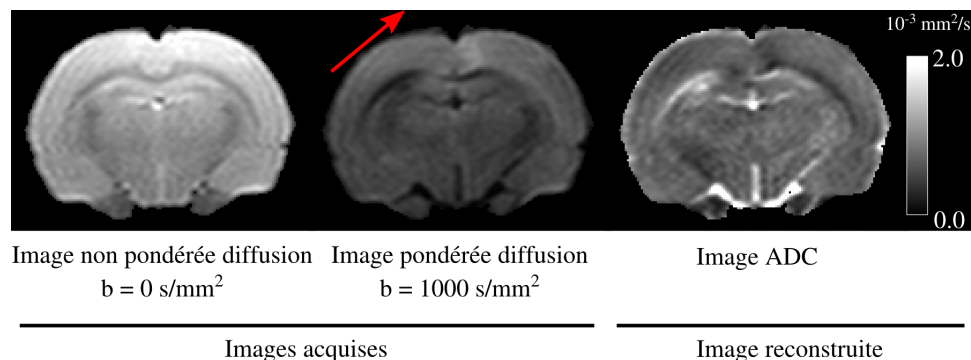
$$b = \gamma^2 g^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad (1.23)$$

L'équation 1.21 exprime l'atténuation du signal pondéré en diffusion  $M(b)$  par rapport au signal  $M(b=0)$  mesuré sans la présence des gradients de diffusion ( $b=0 s/mm^2$ ). Le coefficient de diffusion  $D_0$  peut être obtenu par l'acquisition de deux images à deux valeurs de  $b$  différentes :

$$D_0 = -\frac{1}{b} \ln \left( \frac{M(b)}{M(b=0)} \right) \quad (1.24)$$

### 1.2.3 Imagerie de diffusion

L'imagerie de diffusion est une technique qui combine une séquence standard d'imagerie RMN et des gradients de diffusion destinés à pondérer le signal par la diffusion, comme dans le cas de la séquence Stejskal et Tanner. En imagerie RMN, les gradients d'imagerie ont un rôle de codage de l'espace. Cependant, ils contribuent également à l'atténuation de l'amplitude du signal suite à la diffusion des particules. Le schéma d'une séquence IRM de diffusion est souvent guidé par la réduction de l'influence des gradients d'imagerie sur le signal RMN. On préfère en générale placer les gradients de refocalisation directement



**Figure 1.6** – Imagerie IRM de diffusion du cerveau de rat sain. L’acquisition comprend une image de référence ( $b = 0 \text{ s/mm}^2$ ) et une image pondérée en diffusion pour une  $b$  de  $1000 \text{ s/mm}^2$ . La flèche rouge indique la direction d’application du gradient de diffusion. Une image du coefficient de diffusion apparent ADC est obtenue en utilisant la formule 1.24. L’image d’ADC ainsi obtenue dépend fortement de la direction du gradient de diffusion en relation avec l’orientation des structures tissulaires. C’est une mesure de la projection des déplacements moléculaires le long de cette direction.

à la suite des gradients d’imagerie. Ce problème a été soulevé par [le Bihan \(1995\)](#). Les différentes modalités qui combinent gradient de diffusion et codage spatial et les difficultés qui en résultent sont décrites en détail dans la thèse de [van de Looij \(2006\)](#).

L’imagerie de diffusion consiste donc à mesurer l’atténuation du signal dans chaque voxel de l’image lorsqu’un gradient de diffusion est appliqué selon une direction spatiale donnée et en utilisant une ou plusieurs valeurs de  $b$ . Le calcul du coefficient de diffusion est effectué à partir de l’équation 1.24 et le contraste de l’image correspond aux variations des valeurs dans les voxels (figure 1.6). Si plusieurs images sont acquises avec différentes valeurs de  $b$  dans une même direction, le coefficient de diffusion est estimé par régression linéaire selon l’équation 1.24.

## 1.3 Formalisme de l’imagerie du tenseur de diffusion

### 1.3.1 Résolution des équations du DTI

Lorsque le milieu est libre, l’IRM de diffusion mesure un coefficient de diffusion proche de  $D_0$  indépendant de la direction du gradient de diffusion. En revanche, lorsque le milieu est complexe, comme dans le cerveau, on mesure un coefficient de diffusion apparent noté ADC inférieur au coefficient de diffusion libre de l’eau  $D_0$  dont la valeur dépend de la direction du gradient de diffusion. Pour obtenir une information générale, il est intéressant d’utiliser l’imagerie du tenseur de diffusion (DTI), un formalisme plus complet qui rend compte de l’anisotropie du milieu et qui donne des informations subtiles sur la microarchitecture.

Comme nous l’avons vu précédemment (paragraphe 1.2.2.2), dans un milieu anisotrope, la diffusion est décrite par un tenseur :

$$[D] = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (1.25)$$

Ce tenseur est une matrice  $3 \times 3$  symétrique composée de 6 coefficients de diffusion indépendants.

Le facteur de gradient prend également une forme tensorielle qui est obtenue par la considération des directions dans lesquelles sont appliqués les gradients de diffusion :

$$[b] = \begin{bmatrix} b_{xx} & b_{xy} & b_{xz} \\ b_{xy} & b_{yy} & b_{yz} \\ b_{xz} & b_{yz} & b_{zz} \end{bmatrix} \quad (1.26)$$

L'équation d'atténuation du signal 1.21 peut se généraliser au cas tensoriel et s'écrit alors :

$$M(b) = M(0)e^{-[b][D]} = M(0)e^{-(b_{xx}D_{xx} + b_{yy}D_{yy} + b_{zz}D_{zz} + 2b_{xy}D_{xy} + 2b_{yz}D_{yz} + 2b_{xz}D_{xz})} \quad (1.27)$$

Dans cette équation, les 6 inconnus correspondent aux 6 coefficients du tenseur de diffusion. Il est donc nécessaire d'effectuer un minimum de 6 expériences avec des gradients de diffusion dans 6 directions différentes. On obtient pour chaque expérience un signal  $S_i$  ( $i \in [1, 6]$ ). Une expérience supplémentaire est nécessaire pour obtenir le signal non pondéré en diffusion  $S_0$ . En utilisant les notations suivantes :

$$[b] = \begin{bmatrix} b_{xx}^1 & b_{yy}^1 & b_{zz}^1 & b_{xy}^1 & b_{xz}^1 & b_{yz}^1 \\ b_{xx}^2 & b_{yy}^2 & b_{zz}^2 & b_{xy}^2 & b_{xz}^2 & b_{yz}^2 \\ b_{xx}^3 & b_{yy}^3 & b_{zz}^3 & b_{xy}^3 & b_{xz}^3 & b_{yz}^3 \\ b_{xx}^4 & b_{yy}^4 & b_{zz}^4 & b_{xy}^4 & b_{xz}^4 & b_{yz}^4 \\ b_{xx}^5 & b_{yy}^5 & b_{zz}^5 & b_{xy}^5 & b_{xz}^5 & b_{yz}^5 \\ b_{xx}^6 & b_{yy}^6 & b_{zz}^6 & b_{xy}^6 & b_{xz}^6 & b_{yz}^6 \end{bmatrix}, [S] = \begin{bmatrix} \ln(S_1/S_0) \\ \ln(S_2/S_0) \\ \ln(S_3/S_0) \\ \ln(S_4/S_0) \\ \ln(S_5/S_0) \\ \ln(S_6/S_0) \end{bmatrix} \text{ et } [D] = \begin{bmatrix} D_{xx} \\ D_{yy} \\ D_{zz} \\ D_{xy} \\ D_{xz} \\ D_{yz} \end{bmatrix} \quad (1.28)$$

le système d'équations linéaires peut s'écrire sous une forme matricielle :

$$[S] = [b] \cdot [D] \quad (1.29)$$

La résolution de l'équation revient à l'inversion de la matrice  $[b]$  et les valeurs du tenseur de diffusion sont données par :

$$[D] = [b]^{-1} \cdot [S] \quad (1.30)$$

Un cas plus général du tenseur de diffusion consiste à acquérir un nombre d'expériences dans plus de six directions de gradient de diffusion. Ce cas consiste en un sur-

échantillonnage du système à résoudre dans lequel le nombre d'inconnus est toujours égal à six. La résolution de ce système est alors obtenue en utilisant un algorithme de résolution numérique tel que l'algorithme de Levenberg–Marquardt classiquement employé.

Comme dans une expérience DTI, le nombre d'expériences est supérieur ou égale à 7, le temps total de l'expérience peut être très long. On préfère généralement utiliser des techniques d'imagerie qui parcourent rapidement l'espace de Fourier comme les techniques d'imagerie "echo planar" ou spirale [van de Looij \(2006\)](#).

### 1.3.2 Diagonalisation du tenseur

Mathématiquement, il est possible de trouver une base dans laquelle le tenseur de diffusion prend la forme d'une matrice diagonale :

$$[D] = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix}_{(\vec{x}, \vec{y}, \vec{z})} = \begin{bmatrix} D_1 & 0 & 0 \\ 0 & D_2 & 0 \\ 0 & 0 & D_3 \end{bmatrix}_{(\vec{e}_1, \vec{e}_2, \vec{e}_3)}$$

Cette transformation mathématique s'appelle la diagonalisation. La nouvelle base  $(\vec{e}_1, \vec{e}_2, \vec{e}_3)$  définit les trois directions principales de diffusion pour lesquelles les coefficients de diffusion sont donnés par les trois valeurs propres  $D_1, D_2$  et  $D_3$ . Ainsi, le tenseur de diffusion est caractérisé par trois valeurs propres de coefficients de diffusion dans trois directions orthogonales.

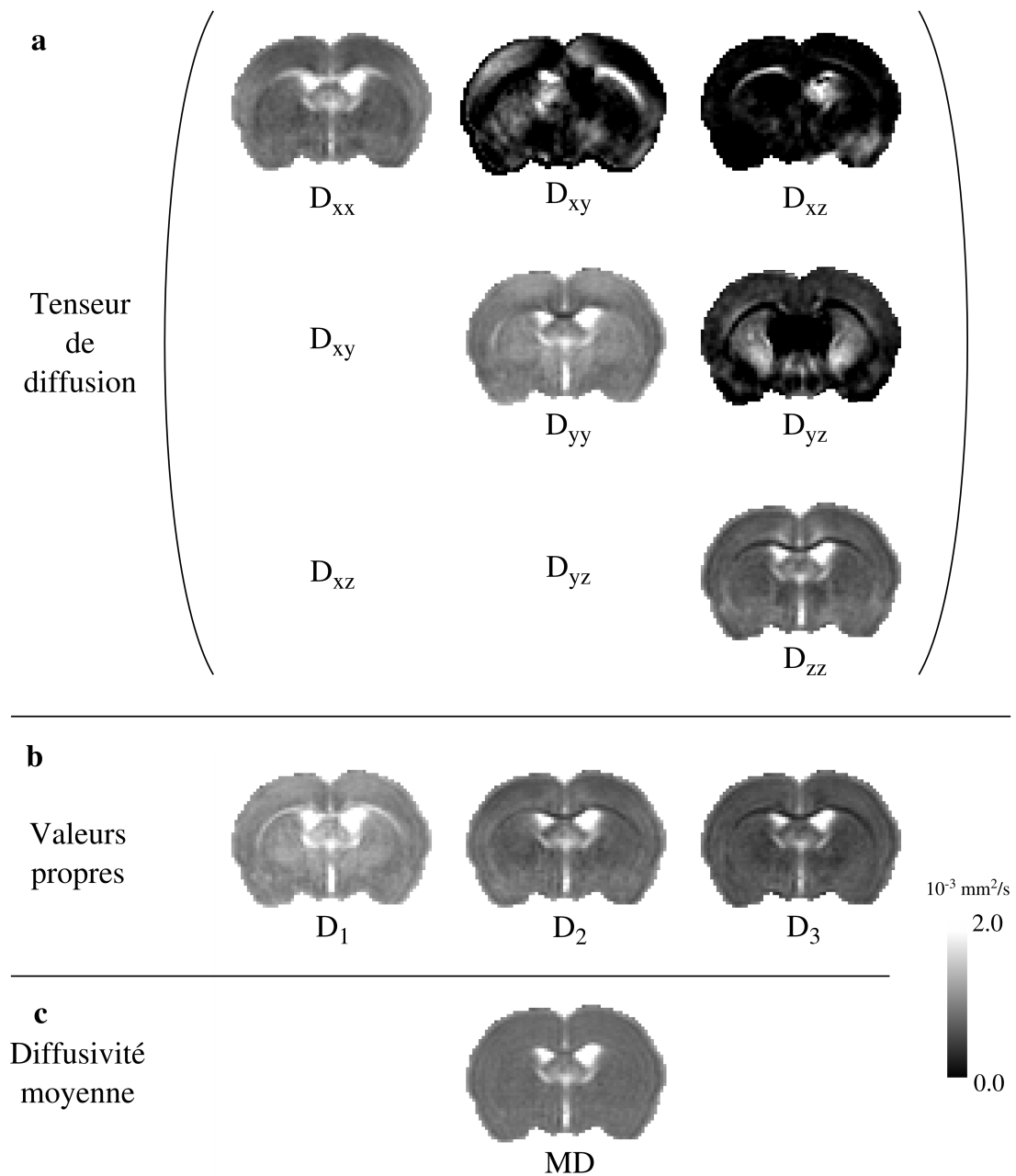
Dans un milieu isotrope, ces trois valeurs sont égales et sont différentes dans un milieu anisotrope. Ces valeurs sont ordonnées ( $D_1 \geq D_2 \geq D_3$ ) et les diffusivités maximale et minimale correspondent à une diffusion davantage libre ou restreinte respectivement dans la direction de leur vecteur propre associé.

### 1.3.3 Visualisation scalaire du DTI

Le DTI apporte essentiellement trois types d'informations sur les propriétés de diffusion de l'eau : les valeurs de diffusivités, l'anisotropie de la diffusion et l'orientation de la diffusion. Plusieurs valeurs dérivées du DTI peuvent être calculées, chacune se rapportant à l'une de ces trois caractéristiques.

#### 1.3.3.1 Valeurs propres

La représentation des valeurs propres est obtenue en affectant à chaque pixel de l'image la valeur de l'une des trois valeurs de diffusivité. Cette information scalaire correspond aux propriétés intrinsèques du tissu contenu dans chaque pixel de l'image [Basser and Jones \(2002\)](#). La figure 1.7a et b montre les images du tenseur de diffusion et des valeurs propres de diffusivité issues de la diagonalisation.



**Figure 1.7** – Images du tenseur de diffusion sur cerveau de rat à 7T ( $FOV = 3 \text{ cm}$ , matrice d'acquisition :  $128 \times 128$ ,  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ ). a - Images des six coefficients de diffusion avant diagonalisation du tenseur de diffusion. Les images de la diagonale montrent le coefficient de diffusion apparent dans les directions  $x$ ,  $y$  et  $z$  ( $z$  étant l'axe de l'aimant). b - Valeurs propres de diffusivité obtenues par diagonalisation du tenseur. Le corps calleux apparaît en hypersignal dans l'image de diffusivité maximale  $D_1$  et apparaît en hyposignal dans l'image de diffusivité minimale  $D_3$ . Le liquide céphalo-rachidien apparaît en hypersignal sur les trois images de diffusivité. c - Diffusivité moyenne. La substance blanche et la substance grise ne montrent pas de différence en diffusivité moyenne.

### 1.3.3.2 Diffusivité moyenne

La diffusivité moyenne  $MD$  est calculée en moyennant les éléments diagonaux du tenseur de diffusion  $[D]$  :

$$MD = \frac{D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}}{3} = \frac{D_1 + D_2 + D_3}{3} \quad (1.31)$$

La matrice  $[D]$  étant diagonalisable, la diffusivité moyenne correspond également à la moyenne des valeurs propres du tenseur  $D_1$ ,  $D_2$  et  $D_3$ .

Comme on peut le constater dans la figure 1.7c, la diffusivité moyenne dans la substance grise et la substance blanche sont égales. Au sein du liquide céphalo-rachidien où l'eau diffuse plus librement, la moyenne de la diffusion est beaucoup plus élevée.

D'un point de vue application, le temps d'acquisition peut être un facteur limitant. Ainsi, dans certains cas, l'imagerie de diffusion peut se limiter à l'acquisition de trois images pondérées en diffusion dans trois directions orthogonales. En moyennant, les trois images ADC dans ces trois directions, on obtient également l'image de la diffusivité moyenne.

### 1.3.3.3 Indice d'anisotropie

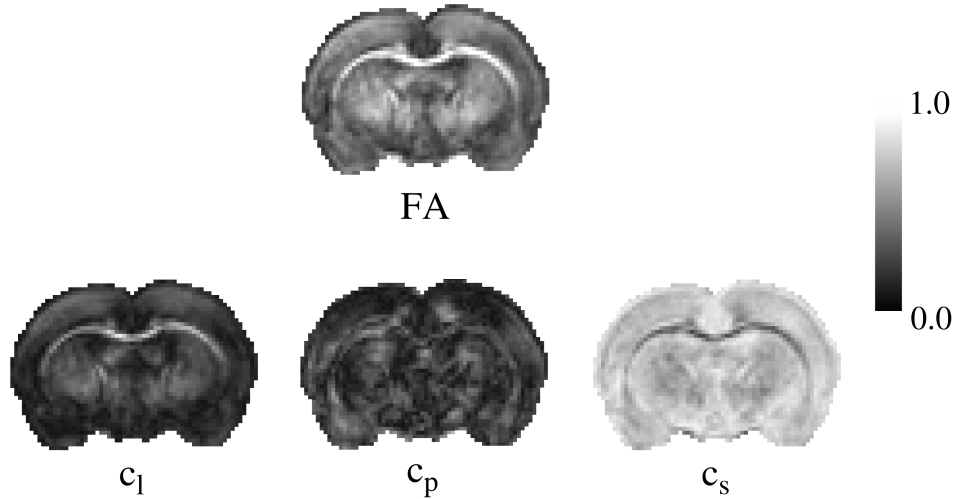
Les indices d'anisotropie sont obtenus en examinant l'écart entre les trois valeurs propres. Plusieurs mesures d'indices d'anisotropie ont été proposées dans la littérature. L'indice qui est le plus utilisé est la fraction d'anisotropie (FA qui signifie "Fractional Anisotropy"). Il a été montré que la FA possède une plus faible sensibilité au bruit que d'autres indices d'anisotropie [Hasan et al. \(2004\)](#). La FA est proportionnelle à l'écart type des valeurs propres du tenseur divisé par leur moyenne quadratique :

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(D_1 - \bar{D})^2 + (D_2 - \bar{D})^2 + (D_3 - \bar{D})^2}}{\sqrt{D_1^2 + D_2^2 + D_3^2}}} \quad (1.32)$$

La FA prend une valeur comprise entre 0 et 1 où 0 signifie que le milieu est isotrope, c'est-à-dire que les trois valeurs propres sont identiques. Plus la valeur de FA est proche de 1, plus l'anisotropie est importante, c'est-à-dire que les valeurs propres ont des valeurs très différentes. Dans le cerveau, la FA est de l'ordre de 0.6 pour des structures de substance blanche et de 0.3 pour des régions de substance grise. Ces valeurs sont données à titre indicatif, mais ne sont pas des valeurs absolues. En effet, elles dépendent des conditions d'acquisition et notamment du temps de diffusion ou encore du rapport signal sur bruit de l'image [Jones and Cercignani \(2010\)](#).

### 1.3.3.4 Indices de forme du tenseur

D'autres indices ont été définis pour représenter trois catégories d'anisotropie du tenseur de diffusion [Alexander et al. \(2000\)](#). Ce sont les indices de linéarité  $c_l$ , de planicité  $c_p$  et de sphéricité  $c_s$ .



**Figure 1.8** – Images des indices d’anisotropie. FA - Les pixels en hypersignal représentent une valeur de FA élevée. Elles représentent typiquement des régions contenant de la substance blanche. L’indice de sphéricité  $c_s$  est en hypersignal dans les régions de faible anisotropie.

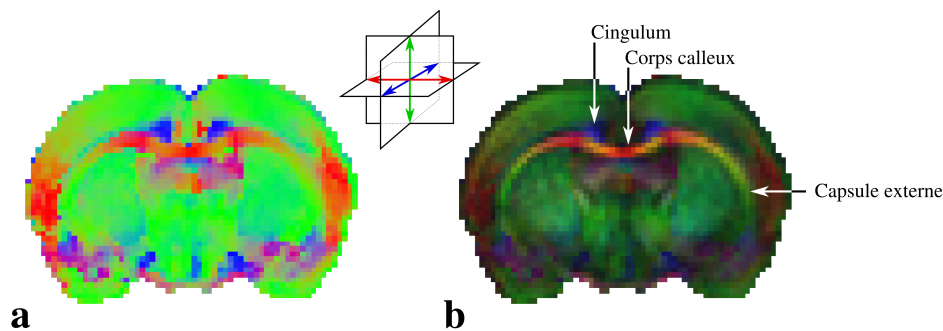
$$\begin{aligned}
 c_l &= \frac{D_1 - D_2}{D_1 + D_2 + D_3} \\
 c_p &= \frac{2(D_2 - D_3)}{D_1 + D_2 + D_3} \\
 c_s &= \frac{3D_3}{D_1 + D_2 + D_3}
 \end{aligned} \tag{1.33}$$

Comme la FA, leur valeur est comprise entre 0 et 1, et la somme des trois indices  $c_l + c_p + c_s$  vaut 1. Plus la valeur d’un indice est proche de 1, plus le tenseur est représenté par la catégorie correspondante à cet indice. La première catégorie correspond à un tenseur dont une valeur propre est prépondérante par rapport aux deux autres valeurs propres : c’est l’indice de linéarité. Lorsque deux valeurs sont équivalentes et plus grandes que la troisième, c’est un tenseur appartenant à la catégorie définie par l’indice de planicité. Enfin, lorsque les trois valeurs propres sont très proches, le tenseur est sphérique.

### 1.3.4 Visualisation vectorielle du DTI

Les indices présentés précédemment permettent de visualiser la forme du tenseur définie par les valeurs propres issues de la diagonalisation. Cependant, ces indices ne donnent aucune information concernant la direction du tenseur. Cette information d’orientation est capitale, puisque la direction principale du tenseur est aussi la direction de diffusion maximale. Dans le cerveau, à partir d’une certaine valeur de FA, on émet l’hypothèse que le vecteur principal qui correspond à la valeur maximale de diffusivité correspond à l’orientation locale des fibres dans la substance blanche.





**Figure 1.9** – Cartes couleurs d'un cerveau de rat non pondérée par la FA (a) et pondérée par la FA (b) à 7.0T. Les couleurs Rouge-Vert-Bleu codent chacune pour l'une des trois directions de l'espace. La pondération par la FA diminue l'intensité des pixels dont la diffusion est isotrope, mettant en évidence la substance blanche. Le corps calleux dont la direction est gauche-droite apparaît en rouge. Celui-ci est prolongé par la capsule externe dont l'orientation est dorso-ventrale. Au dessus du corps calleux, le cingulum orienté dans la direction caudo-rostrale apparaît en bleu sur les images couleurs.

### 1.3.4.1 Cartes couleurs

Une méthode a été proposée par Douek et al. (1991) pour représenter le vecteur propre principal du tenseur en coordonnées Rouge-Vert-Bleu (RVB). L'image couleur ainsi formée permet de visualiser l'orientation locale du tenseur, et donc l'orientation locale des fibres de la substance blanche (figure 1.9). Dans le repère  $(\vec{x}, \vec{y}, \vec{z})$ , le vecteur principal  $\vec{e}_1$  s'écrit :

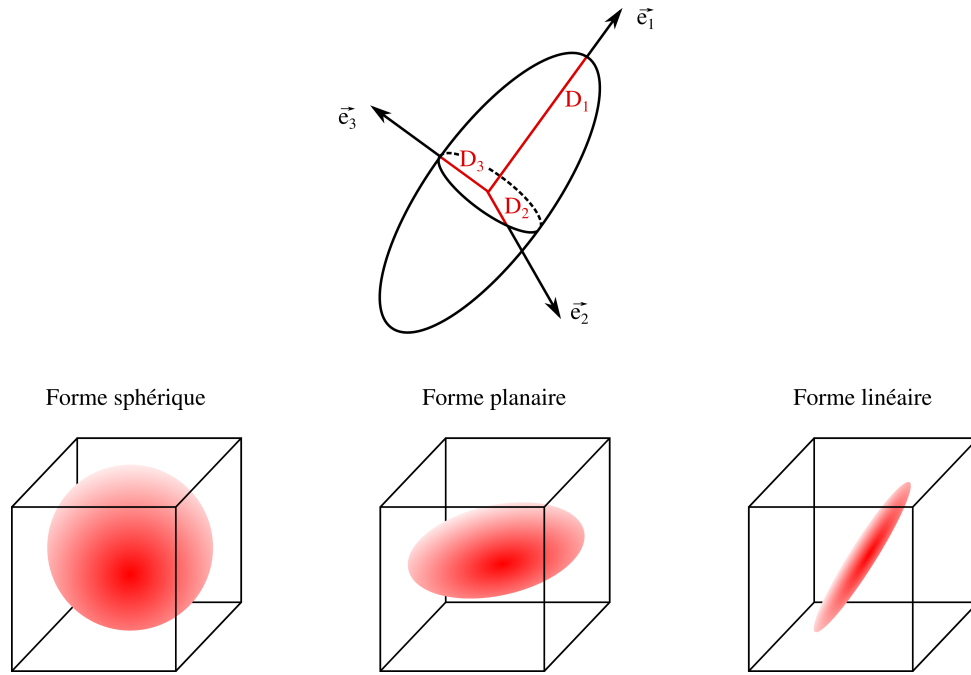
$$\vec{e}_1 = e_{1x}\vec{x} + e_{1y}\vec{y} + e_{1z}\vec{z} \quad (1.34)$$

où  $(e_1, e_2, e_3)$  sont les coordonnées du vecteur  $\vec{e}_1$ . On attribue alors les valeurs suivantes au trois paramètres RVB de l'image couleur :

$$\begin{cases} R = |e_{1x}| \times FA \\ V = |e_{1y}| \times FA \\ B = |e_{1z}| \times FA \end{cases} \quad (1.35)$$

### 1.3.4.2 Sphère de diffusion

Les valeurs propres et les vecteurs propres du tenseur diagonalisé peuvent être entièrement représentées sous forme d'une ellipsoïde. C'est une très bonne illustration de l'anisotropie issue de la diffusion. Chaque axe de l'ellipsoïde est associé à une valeur propre et son vecteur propre. La direction de l'axe est donnée par la direction du vecteur propre et la taille de l'axe est proportionnelle à la valeur de diffusivité. Cette représentation permet de visualiser les caractéristiques de la diffusion à travers la forme de l'ellipsoïde (figure 1.10). Une forme linéaire est souvent présente dans la substance blanche. Une forme sphérique est obtenue dans la substance grise (sphère de petite diamètre correspondant



**Figure 1.10** – Représentation géométrique du tenseur de diffusion sous forme d'ellipsoïdes. L'ellipsoïde peut prendre trois formes : sphérique, planaire ou cylindrique.

	Forme sphérique	Forme planaire	Forme linéaire
	Isotrope	Anisotrope	Anisotrope
	$D_1 = D_2 = D_3$	$D_1 = D_2 \gg D_3$	$D_1 \gg D_2 = D_3$
FA	0	$1/\sqrt{2} \simeq 0.707$	1
$c_l$	0	0	1
$c_p$	0	1	0
$c_s$	1	0	0

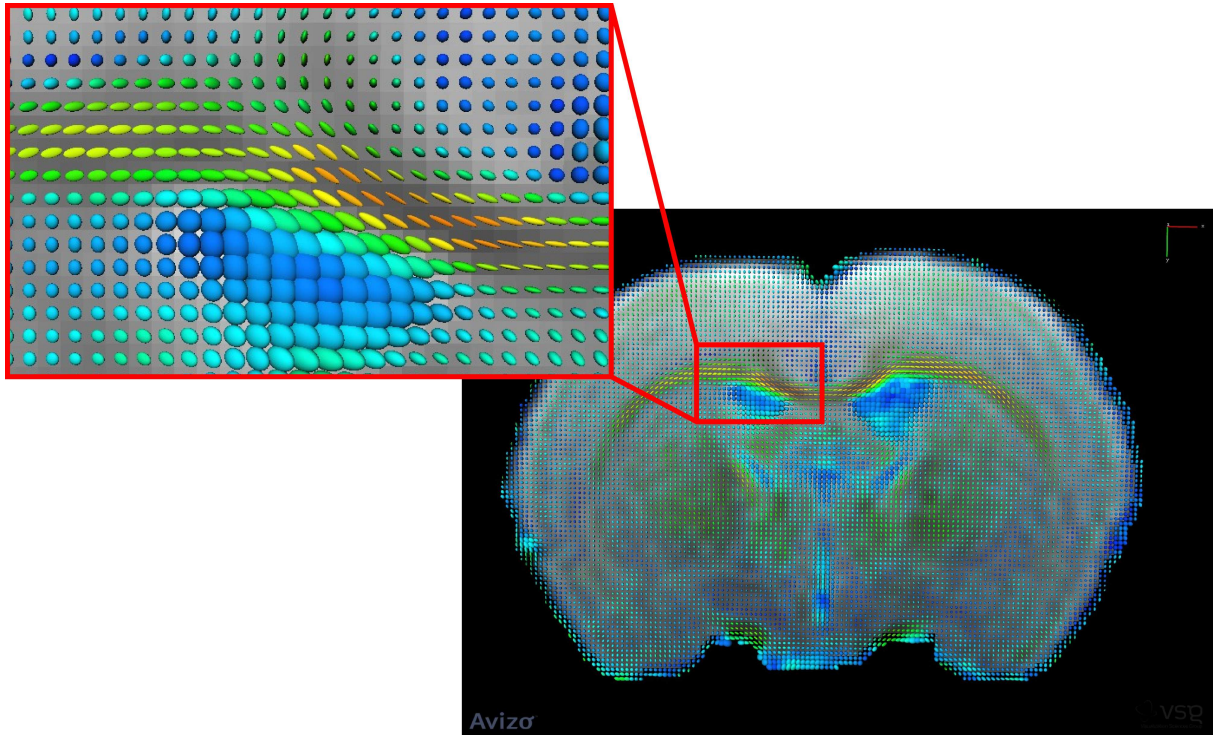
**Tableau 1.1** – Indices d'anisotropie dans trois cas particulier des valeurs propres de diffusivité. ces trois cas représentent les formes sphérique, planaire et linéaire de la sphère de diffusion.

à une diffusivité moyenne faible) et dans le liquide céphalo-rachidien (sphère de diamètre important correspondant à une diffusivité moyenne élevée). Enfin, une forme planaire est parfois obtenue lorsque des fibres de la substance blanche se croisent dans un même voxel de l'image (tableau 1.1)

Une visualisation très intéressante qui précède la tractographie consiste à superposer une sphère de diffusion dans chaque pixel de l'image du cerveau. Le résultat de ces images donne un aperçu très intéressant qui visuellement ressemble à une première étape vers la tractographie (figure 1.11).

## 1.4 Tractographie des fibres du cerveau

L'IRM de diffusion est la seule technique qui permet d'étudier de façon non invasive les connexions cérébrales de la substance blanche. Depuis maintenant un peu plus de dix ans,



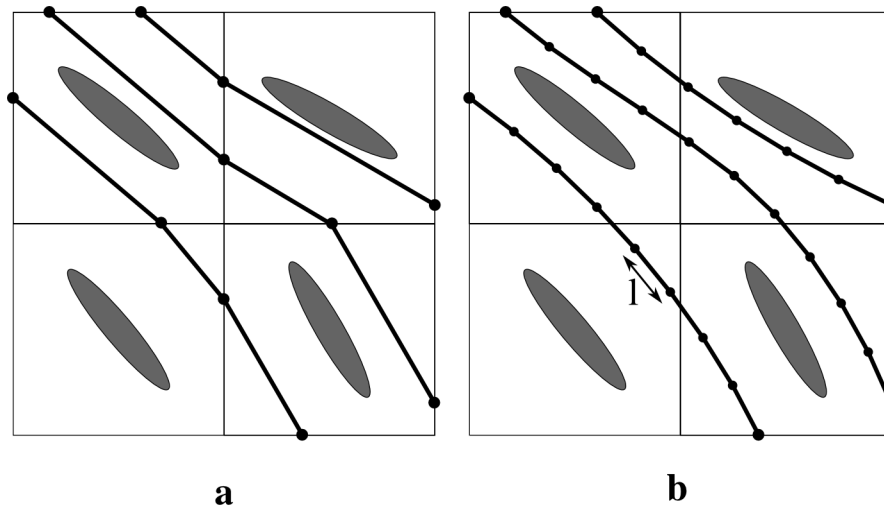
**Figure 1.11** – Superposition des ellipsoïdes issues du DTI sur l'image de référence d'un cerveau de rat ex vivo haute résolution acquis à 7.0T.

l'imagerie du tenseur de diffusion est utilisée pour reconstruire les faisceaux de fibres de la substance blanche du cerveau. Plusieurs algorithmes de tractographie ont été proposés et étudiés. En pratique, la tractographie consiste à relier les pixels entre eux selon un critère propre à chaque méthode. On parle de propagation d'un pixel vers un autre qui illustre une dynamique de reconstruction de l'imagerie "fibre tracking". Ces algorithmes peuvent être classés en deux catégories : les algorithmes déterministes et les algorithmes probabilistes. Nous proposons dans ce paragraphe de présenter les principes de ces deux types d'algorithme.

### 1.4.1 Approche déterministe

Les approches déterministes de tractographie de la substance blanche cérébrale ont été les premières techniques à être mises au point. La technique est basée sur l'hypothèse que la direction du vecteur propre principal - associée à la valeur propre la plus élevée - est orientée dans la direction du faisceau de fibres et ceci au sein de chaque voxel de l'image. La tractographie repose sur la valeur de l'indice d'anisotropie et sur la direction des vecteurs propres. On vérifie d'une part si la FA caractérise la substance blanche (FA typiquement supérieure à 0.4) et d'autre part si l'angle de déviation entre les vecteurs propres de pixels voisins n'est pas trop élevé (typiquement inférieur à  $45^\circ$ ).

**Méthodes FACT** La méthode FACT ("Fibre Assignment by Continuous Tracking") proposée [Mori et al. \(1999\)](#) est le procédé le plus simple permettant de reconstruire une



**Figure 1.12** – Schéma illustrant le principe de tractographie. a - Méthode FACT b - Méthode par interpolation. Chaque carré représente un voxel d'une image DTI où les ellipsoïdes illustrent l'orientation du tenseur de diffusion. Les segments représentent la trajectoire des fibres reconstruites par tractographie. Dans la méthode par interpolation, les fibres sont reconstruites en avançant d'une distance élémentaire  $l$  dans la direction donnée par l'interpolation du tenseur.

fibre à partir des acquisitions du tenseur de diffusion. Cette méthode suppose une orientation uniforme de la trajectoire des fibres dans le voxel. La direction de propagation change à la frontière du voxel et s'oriente dans la direction du vecteur propre du voxel voisin comme le montre la figure 1.12a. À partir d'une position initiale dans l'image, une fibre est donc constituée par des segments de droites qui changent de direction à chaque frontière entre deux voxels.

**Méthode par interpolation** Une méthode plus élaborée est proposée par [Basser et al. \(2000\)](#) et repose sur l'augmentation de la résolution spatiale de l'image par interpolation. La propagation se fait donc avec un déplacement élémentaire  $l$  généralement de l'ordre d'un dixième de la taille du voxel. L'interpolation est effectuée soit sur les images pondérées en diffusion, soit sur les éléments du tenseur de diffusion. Le tenseur estimé à une échelle sub-voxel permet de propager une fibre de façon beaucoup moins discontinue que le permet la méthode FACT. La méthode par interpolation possède l'avantage d'être moins sensible au bruit. La figure 1.12b illustre ce type de reconstruction des fibres.

**Méthode TEND** La méthode TEND (“TENsor Deflection”, [Weinstein et al. \(1999\)](#); [Lazar et al. \(2003\)](#)) apporte une amélioration importante par rapport aux deux méthodes présentées précédemment. En effet, la méthode FACT et la méthode par interpolation se basent uniquement sur le vecteur propre principal pour déterminer la direction de propagation de la fibre. Dans la méthode TEND, l'ensemble des éléments du tenseur de diffusion sont utilisés pour la reconstruction d'une fibre. Celle-ci arrive dans un voxel avec une direction initiale  $\vec{V}_{in}$ . La direction de propagation n'est pas celle donnée par la direction du vecteur propre principal mais donnée par une relation tensorielle, telle que :

Anisotropie	Direction entrante : $\vec{V}_{in}$	Direction souhaitée
linéaire	Quelconque	$\vec{e}_1$
planaire	Tangent au disque	$\vec{V}_{in}$ ou $\vec{V}_{out}$
planaire	Normal au plan du disque	$\vec{V}_{out}$
sphérique	Quelconque	$\vec{V}_{in}$ ou $\vec{V}_{out}$

**Tableau 1.2** – L'équation proposée dans la méthode d'advection-diffusion permet d'obtenir un vecteur de propagation selon la forme du tenseur de diffusion et de la direction du vecteur entrant  $\vec{V}_{in}$ .

$$\vec{V}_{out} = [D] \vec{V}_{in} \quad (1.36)$$

où la nouvelle direction de propagation  $\vec{V}_{out}$  est une inflexion de la direction  $\vec{V}_{in}$  en relation avec le tenseur  $[D]$ . Ce procédé produit des reconstructions de fibres plus lisse que les méthodes FACT et par interpolation.

**Méthode d'advection-diffusion** La méthode d'advection-diffusion proposée par [Weinstein et al. \(1999\)](#) est la méthode utilisée dans le logiciel MedINRIA que nous avons utilisé dans le chapitre 5. C'est une extension de la méthode TEND. Dans la méthode d'advection-diffusion, la direction de propagation notée  $\vec{V}_{prop}$  est donnée par une combinaison linéaire du vecteur propre principal  $\vec{e}_1$  et des vecteurs  $\vec{V}_{in}$  et  $\vec{V}_{out}$  définis dans l'équation 1.36. La combinaison linéaire de ces vecteurs dépend de la forme du tenseur localement à travers l'indice de linéarité  $c_l$  défini dans le paragraphe 1.3.3.4 :

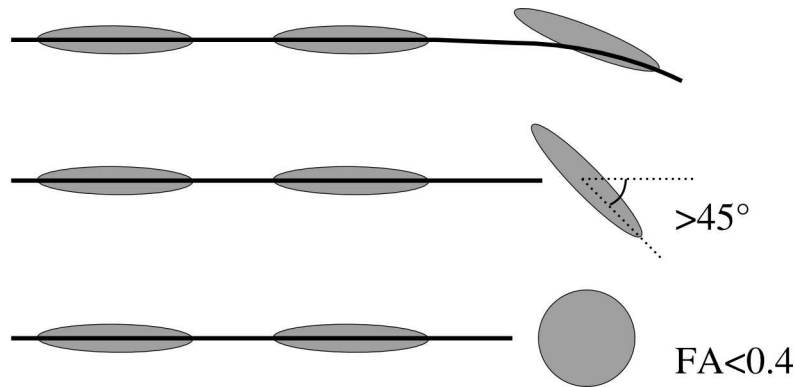
$$\vec{V}_{prop} = c_l \vec{e}_1 + (1 - c_l) \left( (1 - w) \vec{V}_{in} + w \vec{V}_{out} \right) \quad (1.37)$$

où  $w$  est un paramètre à définir. Cette équation est choisie pour satisfaire les conditions données dans le tableau 1.2. Le paramètre  $w$  permet de définir le comportement de la propagation dans des régions où la forme du tenseur est planaire. Ainsi, une valeur de  $w$  proche de 0 conduit à une direction normale au plan alors qu'une valeur proche de 1 incline la propagation dans le plan.

D'une façon similaire, l'indice  $c_p$  permet de favoriser la direction  $\vec{e}_1$  lorsque le tenseur est linéaire et de favoriser les directions  $\vec{V}_{in}/\vec{V}_{out}$  dans les autres cas.

#### 1.4.1.1 Critères d'arrêt

Dans toutes les méthodes décrites ci-dessus, la continuation ou l'arrêt de la propagation du tract est basé sur deux critères : un seuil de FA et un seuil d'angle de déviation des vecteurs principaux de deux pixels adjacents. Une FA inférieure à un seuil donné par l'expérimentateur ou une variation trop importante de la direction des vecteurs propres principaux donné par un angle  $\alpha$  conditionnent l'arrêt du tract (figure 1.13). Des erreurs de reconstructions importantes sont obtenues lorsque des variations brusques de directions



**Figure 1.13** – Critères d’arrêts des algorithmes de tractographie. La trajectoire de la fibre reconstruite est arrêtée si l’angle entre la fibre et le tenseur est supérieur à un seuil donné ou si la FA est inférieure à un seuil donné.

sont présentes entre deux pixels adjacents. Cet effet dépend fortement de la résolution des images et de la trajectoire effective du faisceau de fibres reconstruit.

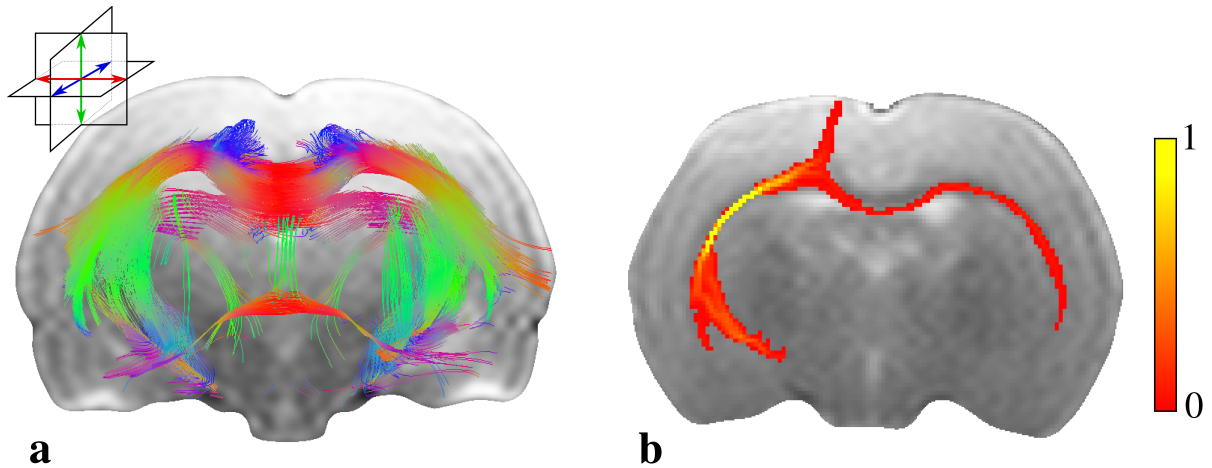
#### 1.4.1.2 Extraction des faisceaux

Pour extraire un faisceau d’intérêt après une reconstruction par tractographie, l’utilisateur doit sélectionner dans l’image une région d’intérêt par laquelle passe ce faisceau. Dans de nombreux cas, comme le montre la neuroanatomie classique, la substance blanche cérébrale est composée de différents faisceaux qui sont juxtaposés les uns aux autres. Ainsi, pour définir un seul paquet de fibres, plusieurs régions d’intérêts sont sélectionnées et des opérations logiques d’inclusion et d’exclusion permettent d’extraire les fibres d’un faisceau donné.

#### 1.4.1.3 Limitations

La tractographie déterministe permet de reconstruire un nombre important de faisceaux de la substance blanche de façon très robuste comme l’ont montré [Catani et al. \(2002\)](#) chez l’homme. Cependant, les méthodes présentent quelques limites. En effet, les algorithmes ne permettent pas de générer des embranchements de faisceaux, une seule trajectoire est reconstruite à partir d’un point source.

De plus, ces approches sont indépendantes de la qualité des images en terme de rapport signal sur bruit notamment. De ce fait, l’expérimentateur n’a aucune indication sur le degré de confiance de la reconstruction des faisceaux. Autrement dit, l’ensemble des faisceaux sont considérés comme étant également probable alors même que certains faisceaux sont précisément reconstitués et que d’autres peuvent être aberrants d’un point de vue neuroanatomique.



**Figure 1.14** – Tractographie sur un cerveau de rat à partir d’une acquisition DTI à 7.0 T. a - Reconstruction déterministe sur l’ensemble du cerveau à l’aide du logiciel MedINRIA. b - Reconstruction probabiliste à partir d’un point source placé au niveau de la capsule externe à l’aide du logiciel Camino. L’échelle de couleur indique le nombre de passages recueillis dans chaque pixel de l’image. Les pixels sont colorés à partir d’un seuil inférieur de 0.01.

### 1.4.2 Approche probabiliste

L’approche probabiliste de la tractographie a pour objectif d’apporter une information supplémentaire sur la probabilité de présence d’un faisceau reconstruit. Il s’agit d’effectuer un grand nombre de reconstructions à partir d’un même point source. À chaque étape du processus de la propagation, la direction dans laquelle se fait le déplacement est obtenue à partir d’une distribution des orientations possibles de propagation. Le résultat final est donné par une image sur laquelle chaque voxel contient le nombre de passages recueillis à partir d’un point source donné. Ainsi, les cartes obtenues par l’approche probabiliste représentent la probabilité de l’existence d’une connexion entre deux régions du cerveau. Plusieurs algorithmes se basant sur l’approche probabiliste ont été proposés [Koch et al. \(2002\)](#); [Behrens et al. \(2003\)](#); [Jones and Pierpaoli \(2005\)](#).

---

---

# CHAPITRE 2

---

## Sensibilisation de l'imagerie du tenseur de diffusion à la microarchitecture cérébrale

### Sommaire

---

<b>2.1</b>	<b>Le cerveau du rongeur</b>	<b>30</b>
2.1.1	Cellules du systèmes nerveux	30
2.1.2	Tissus cérébraux	32
<b>2.2</b>	<b>Méthodologie IRM du cerveau du rongeur</b>	<b>35</b>
2.2.1	IRM T1 et T2	35
2.2.2	Les paramètres du DTI	37
<b>2.3</b>	<b>Diffusion et cerveau</b>	<b>43</b>
2.3.1	Travaux expérimentaux	43
2.3.2	Méthodes de modélisation du signal RMN	45

---



Dans cette thèse, les développements méthodologiques en imagerie cérébrale du tenseur de diffusion sont orientés pour des applications chez le rongeur. Le développement des méthodes IRM et DTI nécessite une connaissance de l'anatomie et du fonctionnement du cerveau dans le but d'identifier les paramètres micro-anatomiques et fonctionnels qui influencent le signal RMN. Le but étant de pouvoir expliquer les contrastes dans l'image ou encore définir judicieusement les paramètres d'imagerie pour attribuer un contraste à une microarchitecture ou à une fonction cérébrale. Quoique l'anatomie du cerveau du rongeur pourrait être proche de celle de l'Homme, elle présente néanmoins quelques spécificités qui seront présentées dans le paragraphe 2.1

En IRM du cerveau du rongeur notamment celui de la souris, une des difficultés est liée à la petite taille du cerveau. Les méthodes et les conditions d'acquisition se heurtent ainsi à la difficulté constante d'un compromis entre résolution spatiale et rapport signal sur bruit. Dans le paragraphe 2.2, nous présentons les méthodes d'acquisition IRM et DTI et leurs orientations pour des applications chez le rongeur.

Comme l'interprétation des signaux DTI n'est pas directe et complexe, plusieurs travaux de recherche ont été engagés. Tout d'abord des travaux expérimentaux ont étudié le rôle de certains éléments de la microanatomie pouvant contribuer au signal RMN de diffusion et ensuite des travaux de simulations numériques de la diffusion ont été développés dans des modèles géométriques du cerveau. Nous présentons quelques une de ces méthodes dans le paragraphe 2.3.

Ce chapitre constitue une base de connaissance et une bibliographie qui a permis les développements méthodologiques et les applications réalisés dans cette thèse.

## 2.1 Le cerveau du rongeur

Les cellules du système nerveux sont en constante communication entre elles et créent un réseau de connectivité, un ensemble très organisé. Cette caractéristique fondamentale du système nerveux assure des activités fonctionnelles spécifiques vitales ou évoluées comme le fonctionnement des organes ou la mémorisation.

### 2.1.1 Cellules du systèmes nerveux

Dans le tissu cérébral, deux types de cellules sont présents et possèdent des fonctions très différentes: les neurones et les cellules gliales. Les neurones produisent et transmettent l'information et les cellules gliales les entourent, les protègent et les nourrissent. La cellule est formé est d'un corps cellulaire de diamètre compris entre 5 à 50  $\mu m$ . La cellule est entourée d'une membrane de couche lipidique d'une épaisseur d'environ 50  $\text{Å}$  dans laquelle sont fixés divers récepteurs et canaux formés par des protéines. L'intérieur de la cellule contient le cytoplasme.

### 2.1.1.1 Les neurones

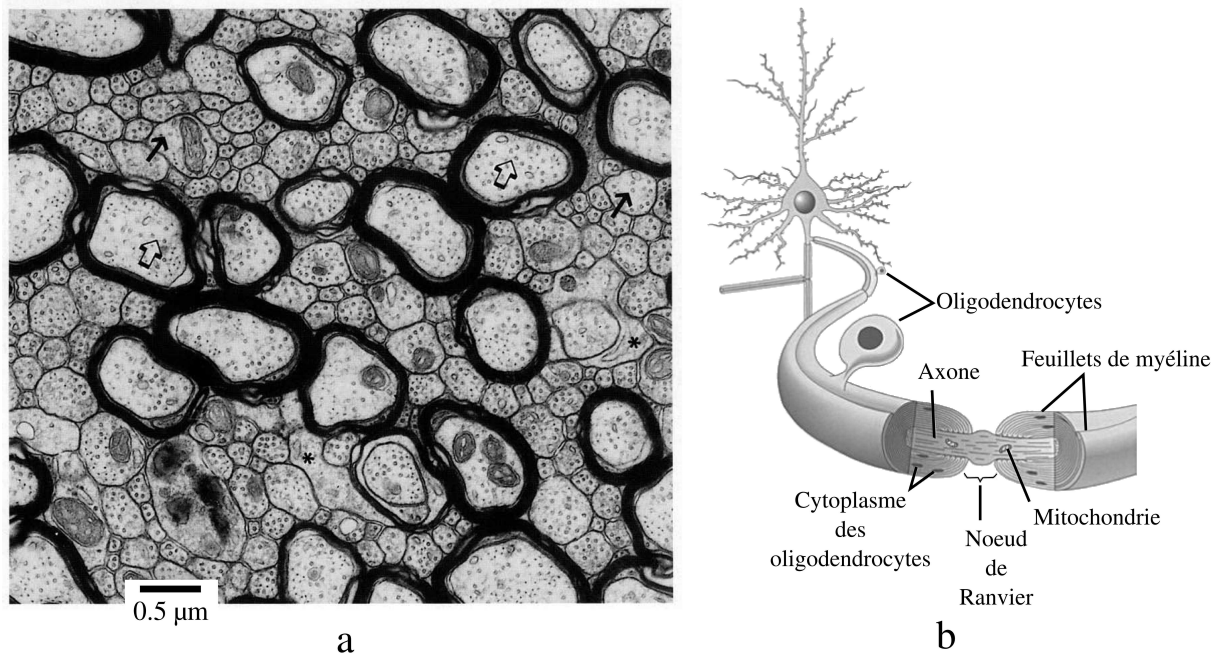
Les neurones sont des cellules hautement spécialisées dans l'intégration et la transmission des signaux électriques et biochimiques. La taille, la forme du corps cellulaire et les différents types de ramification du neurone sont à l'origine d'une grande diversité morphologique de ces cellules. Le corps cellulaire du neurone appelé aussi soma contient tout un ensemble d'organelles intracellulaires. Du soma, deux types de prolongements émergent du cytoplasme: les dendrites et les axones qui assurent la transmission de l'information. Les dendrites forment de multiples ramifications qui fournissent une surface importante pour recevoir le signal électrique provenant d'autres neurones. Ils sont généralement courts, typiquement inférieur à  $100\ \mu m$  et restent à proximité immédiate du corps cellulaire neuronal. L'axone en continuité avec le soma ou plus rarement avec un dendrite, se prolonge en un cylindre fin et peut s'éteindre de quelques dizaines de  $\mu m$  à plusieurs dizaines de  $cm$  chez certaines espèces animales. Son rôle est la propagation du signal électrique depuis le corps cellulaire vers les zones synaptiques. Le synapse est une jonction où l'axone d'un neurone communique avec les dendrites de différents neurones. Avec très peu d'exceptions, la transmission synaptique s'effectue par un procédé chimique et non par un signal électrique. Des vésicules de la membrane pré-synaptique relâchent des neurotransmetteurs qui diffusent à travers la fente synaptique pour rejoindre la membrane post-synaptique. Ce mécanisme permet d'engendrer un signal électrique sur le neurone voisin.

**Structure de l'axone** Dans le système nerveux central, les axones se regroupent en faisceaux de fibres. Ces faisceaux constituent la substance blanche et forment les connexions courtes et longues distances dans le cerveau pour relier des régions cérébrales entre elles. La plupart des axones sont recouverts d'une couche de myéline. Cette structure est formée par les oligodendrocytes dont les prolongements s'enroulent en plusieurs feuillets autour des axones. Les prolongements oligodendritiques sont régulièrement interrompus par de brefs espaces appelés nœuds de Ranvier. Cette structure complexe de la substance blanche permet une conduction saltatoire du signal électrique le long des axones. Dans ce cas la propagation du potentiel d'action est discontinue (par saut de nœuds en nœuds) conduisant à un accroissement de la vitesse de propagation du signal électrique.

### 2.1.1.2 Les cellules gliales

Les cellules gliales sont bien plus abondantes que les neurones dans le système nerveux central. Elles jouent un rôle important dans l'apport nutritif, dans le maintien des structures et dans la protection des neurones. Elles assurent le bon fonctionnement du système nerveux central.

On distingue plusieurs types de cellules gliales. Les astrocytes sont très facilement reconnaissable par leur forme étoilée très spécifique. Par leur densité importante dans le système nerveux central, elles forment un réseau tridimensionnel qui permet un maintien



**Figure 2.1** – a - Microscopie électronique de tissu de substance blanche chez le rat adulte au niveau du splénium, partie caudale du corps calleux. b - Schéma d'un axone entouré par la gaine de myéline formée par le prolongement cytoplasmique d'un oligodendrocyte. Le nœud de Ranvier est un amincissement de la gaine de myéline entourant un axone.

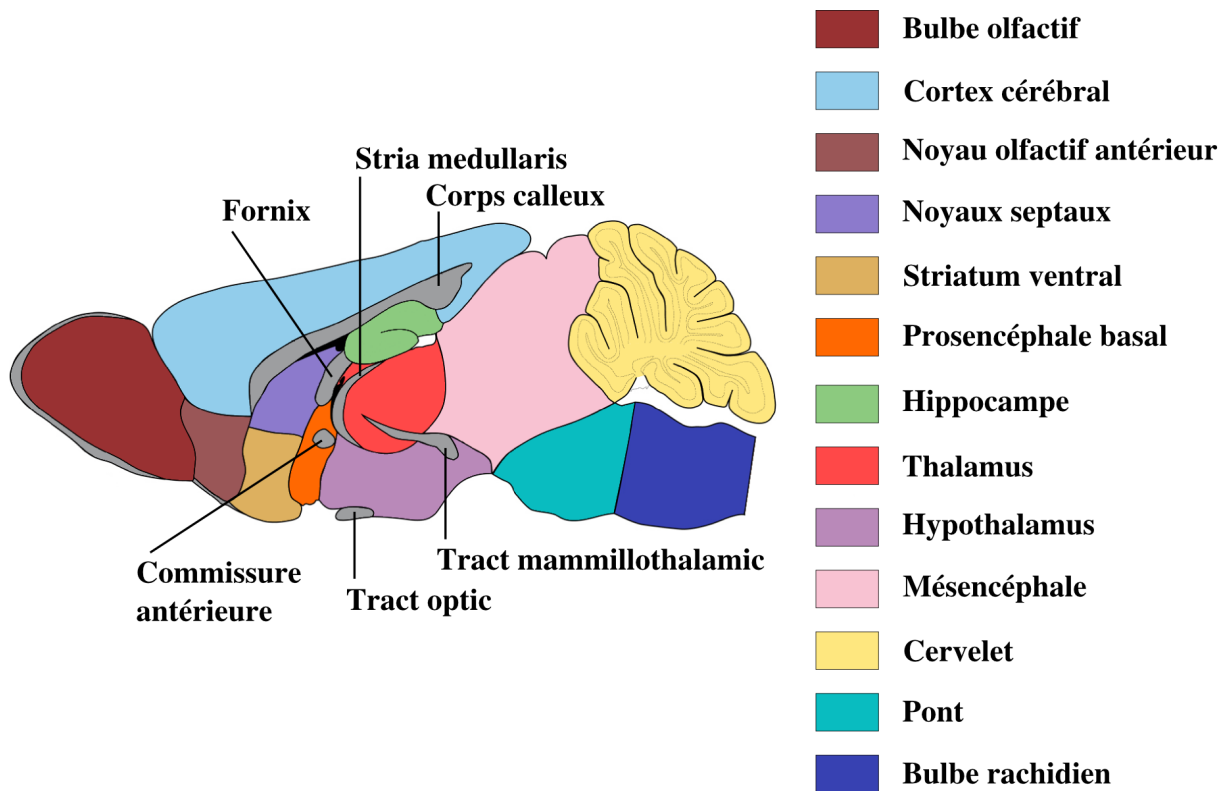
des structures. Les pieds vasculaires des astrocytes recouvrent complètement la surface des capillaires sanguins et participent donc à la barrière hémato-encéphalique, limitant les échanges entre le domaine vasculaire et le domaine glial. Les oligodendrocytes sont les cellules responsables de la myélinisation des axones des neurones. Un prolongement membranaire permet de former un enroulement sous forme de feuillets appelé gaine de myéline. La microglie a une origine hématopoïétique contrairement aux autres cellules du système nerveux central. Les cellules de la microglie sont en fait des macrophages qui forment la principale défense immunitaire active du système nerveux central.

## 2.1.2 Tissus cérébraux

### 2.1.2.1 Anatomie de l'encéphale

L'encéphale désigne la partie du système nerveux central qui est contenue dans la boîte crânienne. Au cours du développement embryonnaire, l'encéphale se divise en trois parties distinctes:

1. le rhombencéphale qui regroupe le cervelet, le pont et le bulbe rachidien.
2. le mésencéphale qui constitue le début du tronc cérébral.
3. le procenséphale qui est la partie la plus volumineuse de l'encéphale. Il se subdivise lui même en deux parties qui sont:



**Figure 2.2** – Schéma des principales structures cérébrales chez la souris sur une coupe sagittale (coupe latéral +0.12 mm par rapport au plan médio-sagittal). Les structures indiquées par des flèches sont des faisceaux de substance blanche.

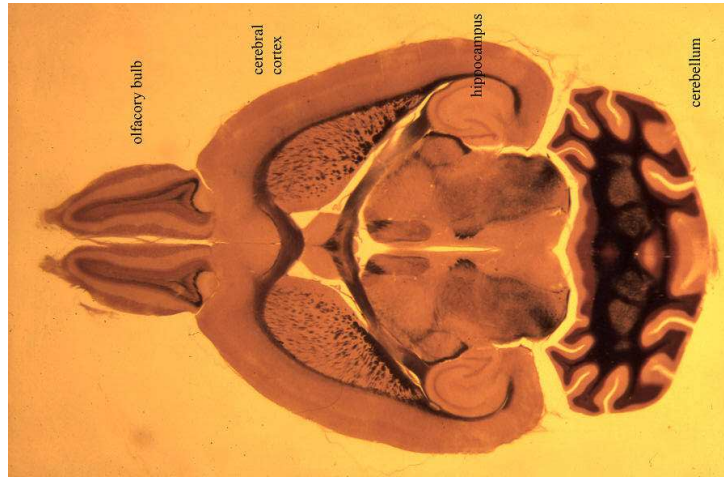
- (a) le télencéphale qui comprend le cortex cérébral, l'hippocampe et les noyaux gris centraux (striatum, pallidum, noyau sous-thalamique et substance noire).
- (b) le diencephale qui réunit le thalamus et l'hypothalamus.

Chaque constituant de l'encéphale possède une fonction spécifique. Le cervelet permet la coordination des mouvements du corps. Le tronc cérébral, permet le contrôle de l'activité du cœur et des poumons (respiration). Le diencephale assure, par l'intermédiaire du thalamus, la répartition des informations sensibles puis, par l'intermédiaire de l'hypothalamus, la commande sur la sécrétion des hormones.

Chez les mammifères, les rongeurs présentent le cerveau le moins compliqué. Notamment, il se caractérise par un cortex cérébral qui ne contient pas de circonvolutions à l'exception d'un sillon antéro-postérieur situé de chaque côté de la ligne médiane. Le cervelet n'est pas recouvert pas le cerveau comme c'est le cas chez l'homme. Le corps calleux est extrêmement petit et l'hippocampe est volumineux.

### 2.1.2.2 Substance grise

On désigne sous le nom de substance grise la partie des tissus du système nerveux central composée essentiellement des corps cellulaires et de l'arbre dendritique des neurones ainsi que de certaines cellules gliales. La substance grise est répartie d'une part à la surface



**Figure 2.3** – Coupe axiale de souris avec un marquage de la myéline. Les régions en noir correspondent à la substance blanche.

des hémisphères cérébraux (le cortex) et du cervelet, et forme d'autre part un ensemble de noyaux situés de façon plus interne (noyaux gris centraux).

**Cortex** Le cortex est situé en périphérie des hémisphères cérébraux. Il se compose de trois à six couches cellulaires renfermant différentes classes de neurones, d'interneurones et de cellules gliales. Le cortex peut être segmenté en différentes aires selon des critères cytoarchitectoniques (nombre de couches, type de neurones), de leur connexions, notamment avec le thalamus, et de leur fonction.

**Noyaux gris centraux** Les noyaux gris centraux aussi appelés ganglions de la base sont agglutinés en amas cellulaires qui n'ont généralement pas l'organisation laminaire du cortex. Les différentes parties qui le compose sont étroitement interconnectées et reçoivent également des informations en provenance de plusieurs régions du cortex cérébral. Une fois traitée par les ganglions de la base, cette information retourne au cortex moteur en passant par le thalamus.

### 2.1.2.3 Substance blanche

Au microscope, la substance grise apparaît plus sombre que le reste du tissu nerveux, dit substance blanche, qui est essentiellement constitué des faisceaux de fibres axonales gainées de myéline, à la couleur blanchâtre. Une des distinctions fondamentale de la substance blanche est l'absence totale de synapses alors qu'ils sont très nombreux dans la substance grise. Les connections établies par les faisceaux de fibres de la substance blanche sont de trois types. Les fibres d'associations relient des régions plus ou moins éloignées d'un même hémisphère du cortex cérébral. Les commissures auxquelles appartiennent le corps calleux (la plus massive), les commissures antérieure, postérieure et habénulaire et le fornix unissent les deux hémisphères entre eux. Les fibres de projections relient différentes parties du cortex au noyaux gris centraux et vers la moelle épinière.

#### 2.1.2.4 Les ventricules cérébraux

Le système ventriculaire est un ensemble de cavités situées à l'intérieur du cerveau qui participe à la sécrétion et à la circulation du liquide céphalo-rachidien (LCR). Ces cavités sont constituées principalement de quatre ventricules: les ventricules latéraux droit et gauche (situé dans les hémisphères droit et gauche respectivement), le troisième ventricule (situé dans le diencephale) et le quatrième ventricule (situé dans le rhombencéphale). Chacun de ces ventricules est tapissé d'un plexus choroïde qui sécrète le LCR à partir des éléments contenus dans le plasma sanguin. Le LCR est transparent et possède un rôle de protection mécanique du système nerveux central contre les chocs par amortissement des mouvements et allègement de son poids. Il permet également d'évacuer les déchets moléculaires provenant du cerveau par un filtrage à travers le système sanguin. Enfin, le LCR contient des cellules du système immunitaire permettant de lutter contre les infections.

## 2.2 Méthodologie IRM du cerveau du rongeur

L'IRM conventionnelle qui utilise les signaux de l'eau car elle est présente à plus de 70% dans les tissus biologiques. La résolution spatiale est de l'ordre de quelques centaines de  $\mu m$  chez le rongeur (typiquement  $250 \mu m$ ) dans un plan et ne permet pas une visualisation à l'échelle de la cellule.

Le contraste dans l'image est lié à l'organisation des microstructures, c'est un contraste indirecte qui dépend des paramètres intrinsèques RMN, plus particulièrement des temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$  mais dépend aussi des mouvements cohérents (vitesse des molécules d'eau dans la macro-vascularisation) et incohérents (diffusion moléculaire) des molécules d'eau. D'autres paramètres comme les inhomogénéités du champ magnétique qui apparaissent à l'interface de deux compartiments de susceptibilités différentes (tissu/sang) peuvent aussi contribuer au contraste et constitue le principe de base des méthodes de l'IRM fonctionnelle de l'activation cérébrale.

Tous ces paramètres ne conduisent pas aux mêmes contrastes ni aux mêmes informations. Les images avec contraste  $T_1$  et  $T_2$  demeurent les images de base et de choix pour obtenir des images anatomiques. Elles sont systématiquement acquises pour localiser et délimiter des régions cérébrales et constituent les images de base pour les acquisitions en IRM fonctionnelle ou de diffusion. En imagerie du cerveau du rongeur, l'obtention des images contrastées en  $T_1$  et  $T_2$  n'est pas triviale.

### 2.2.1 IRM T1 et T2

Du point de vue IRM, le tissu cérébral est composé d'autant de compartiments d'eau qui se distinguent par leurs paramètres RMN. Si on s'intéresse aux paramètres de la

relaxation, un premier modèle simple consiste à supposer le cerveau composé de deux compartiments, un compartiment où se regroupent les corps cellulaires (ceux des neurones et des cellules gliales) c'est la substance grise et un compartiment où se regroupent les axones des neurones formant des réseaux entre différentes structures c'est la substance blanche. D'autres compartiments relatifs au liquide céphalo-rachidien, au sang ou encore à une lésion pathologique peuvent compléter ce modèle.

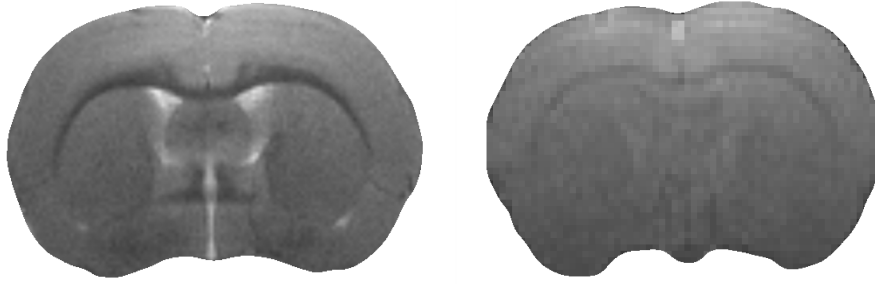
Les temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$  sont liés aux mouvements de rotation du spin dans la molécule. La vitesse de rotation des molécules d'eau résulte des interactions de l'aimantation dans son environnement physico-chimique. Ainsi les valeurs des temps de relaxation, sont la résultante d'interactions d'origine différentes (scalaire ou dipolaire entre les spins, paramagnétique entre le spin nucléaire et électronique, diffusion dans les inhomogénéités du champ magnétique intrinsèque au tissu...). De plus, les valeurs  $T_1$  et  $T_2$  dépendent du champ magnétique. Ainsi le contraste  $T_1$  et  $T_2$  peut distinguer des structures où les interactions de l'aimantation sont différentes et est plus ou moins prononcé selon l'intensité du champ magnétique.

Notons que le contraste  $T_1$  et  $T_2$  est à l'origine du succès de l'IRM, qui contrairement aux autres techniques d'imagerie permet de fournir un contraste subtil dans les tissus mous. L'utilisation des agents de contraste en IRM a encore amélioré les possibilités en terme de contraste. Un des modèles proposés pour comprendre les variations de temps de relaxation de l'eau dans les tissus, considère l'eau répartie en deux compartiments en échange rapide: une eau qui diffuserait librement et une eau liée aux protéines ou macro-molécules (couches d'hydratation) dont le mouvement est réduit. Dans ce modèle, le temps de relaxation observé au niveau d'un tissu donné est calculé à partir des fractions de chaque espèce, et des temps de relaxation respectifs de ces deux milieux, selon une relation simple qui s'écrit:

$$\frac{1}{T_1^{observé}} = \frac{x}{T_1^{eau\ liée}} + \frac{1-x}{T_1^{eau\ libre}} \quad (2.1)$$

$x$  étant la fraction d'eau liée et  $1-x$  la fraction d'eau libre par rapport à l'eau totale avec comme ordre de grandeur,  $T_1^{eau\ libre} = 3\text{ s}$ ,  $T_1^{eau\ liée} = 0.15\text{ s}$  avec  $x$  très grossièrement de l'ordre de 10%.

Pour les temps de relaxation  $T_2$ , qualitativement, le modèle reste valable. D'après cette relation, on constate que les temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$  des tissus augmentent avec l'hydratation des tissus. Dans le cerveau, l'eau liée se trouve davantage dans les axones qui constituent la substance blanche. Dans ce cas, la substance blanche sera foncée par rapport à la substance grise en imagerie pondérée  $T_2$  et l'inverse en imagerie pondérée  $T_1$  (figure 2.4). Lorsqu'il y a augmentation du compartiment d'eau libre, par exemple dans le cas d'un œdème, on observe une augmentation des temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$ . En revanche, dans un tissu cicatriciel c'est le contraire, il y a diminution de  $T_1$  et  $T_2$ .



**Figure 2.4** – Imagerie  $T_2$  ( $TE/TR = 33/3500\text{ ms}$ ) et  $T_1$  ( $TE/TR = 6.5/1000\text{ ms}$ ) du cerveau de rat à  $7.0T$ . Le contraste est davantage prononcé en  $T_2$ .

**Résolution spatiale** Contrairement au cerveau de l’Homme, le cerveau de la souris et ses structures sont extrêmement petits. Dans un plan donné, la largeur de certaines structures n’excède pas le millimètre. Ainsi par exemple, dans un plan coronal, le corps calleux ou encore le fornix, deux structures de la matière blanche que nous avons plus particulièrement étudiées n’excèdent pas une épaisseur de  $1\text{ mm}$  et de  $750\ \mu\text{m}$  respectivement. Ainsi, l’imagerie du petit animal et plus particulièrement l’imagerie du cerveau de souris (poids  $1\text{ g}$  et taille  $600\text{ mm}^3$  environ) se heurte à la difficulté constante d’un compromis entre résolution spatiale et rapport signal sur bruit.

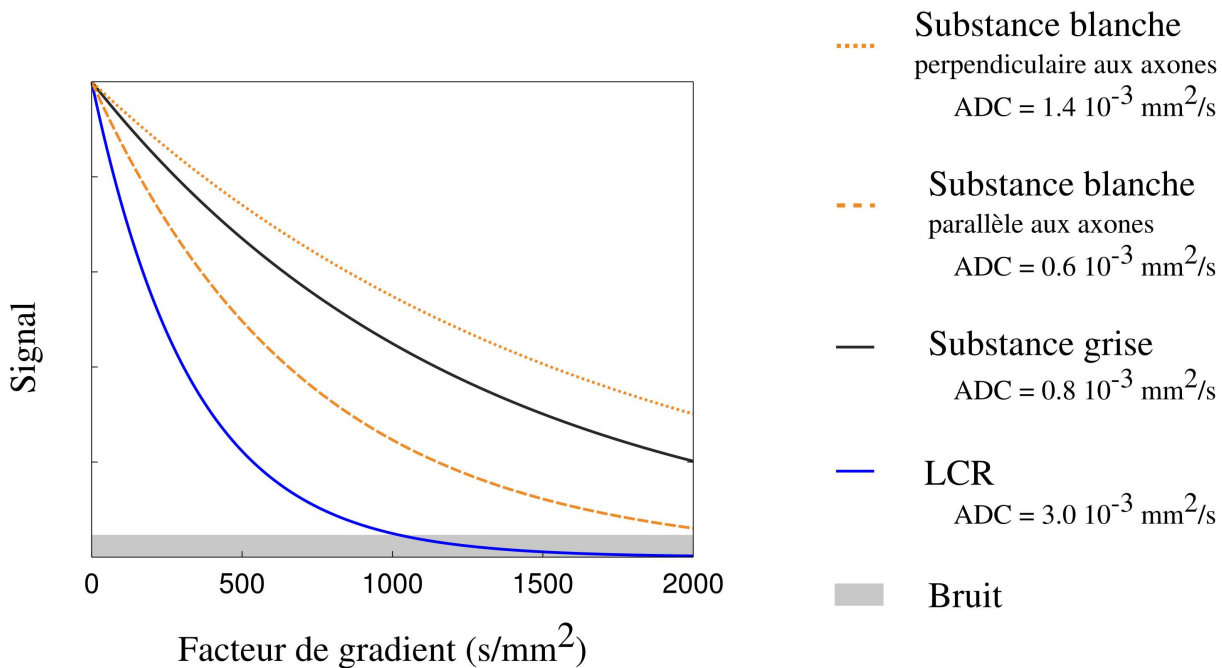
## 2.2.2 Les paramètres du DTI

Le choix des paramètres d’acquisition est une étape nécessaire qui doit tenir compte de la gamme des valeurs d’ADC que l’on doit mesurer (*in vivo*, *ex vivo*) et des tendances de leurs variations dans une pathologie donnée.

### 2.2.2.1 Le facteur de gradient

Comme nous l’avons décrit dans le paragraphe 1.2.2.2, dans une séquence pondérée en diffusion, l’atténuation du signal dans un milieu homogène suit une décroissance exponentielle en fonction de  $b$ . Le choix de la valeur de  $b$  est fondamental et dépend de la valeur du coefficient de diffusion que l’on souhaite mesurer. Notamment, cette valeur sera différente si la mesure est effectuée *in vivo* ou *ex vivo*. D’une part, si  $b$  est trop faible, le signal  $S(b)$  sera très proche du signal  $S(0)$  et l’atténuation obtenu dépendra fortement du bruit à l’acquisition. D’autre part, si  $b$  est trop élevé, le signal  $S(b)$  sera entièrement noyé dans le bruit. La valeur de  $b$  optimale est donc une valeur intermédiaire qui est donnée par la relation  $b \times ADC = 1$  le Bihan (1995); Burdette et al. (1998). Ce choix dépend de la structure que l’on considère puisque la substance grise, la substance blanche et le LCR ont des valeurs d’ADC différentes (figure 2.5). La valeur typique utilisée dans les acquisitions *in vivo* est de  $1000\text{ s/mm}^2$  et est optimale pour la substance grise et la substance blanche car les valeurs d’ADC dans le LCR ne présentent généralement pas d’intérêt particulier.





**Figure 2.5** – Atténuation exponentielle du signal en fonction du facteur de gradient dans différents tissus du cerveau pour des valeurs typiques d'ADC mesurées *in vivo*. Le signal provenant du LCR décroît très rapidement alors que le signal provenant dans la substance grise décroît beaucoup plus lentement.

Dans les tissus *ex vivo*, les valeurs d'ADC obtenues sont très diminuées par rapport à celle *in vivo*. Typiquement, dans la substance grise, l'ADC *ex vivo* est de  $0.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . La valeur optimale de  $b$  est alors de  $2000 \text{ s}/\text{mm}^2$ .

**Décroissance bi-exponentielle du signal** Dans un milieu complexe tel que le tissu cérébral, l'hypothèse de la diffusion non restreinte et gaussienne n'est pas valide. D'un point de vue physique, l'atténuation mono-exponentielle du signal représente le comportement du signal uniquement au premier ordre. Lorsque les mesures sont effectuées pour des valeurs de  $b$  plus élevées dans le tissu cérébral, on constate que l'atténuation ne suit pas une décroissance mono-exponentielle. L'observation de cette décroissance du signal de diffusion dans la substance blanche comme dans la substance grise est reconnu comme provenant de deux compartiments distincts dans les tissus. Cette observation à été faite sur cerveau de rat [Niendorf et al. \(1996\)](#) et chez l'homme [Clark and le Bihan \(2000\)](#). Cette décroissance est très bien ajustée selon un ajustement bi-exponentiel:

$$\frac{S(b)}{S(0)} = f_{fast} \exp(-b \cdot ADC_{fast}) + f_{slow} \exp(-b \cdot ADC_{slow}) \quad (2.2)$$

De cet ajustement émerge deux composantes de diffusion dont l'une est rapide  $ADC_{fast}$  avec une fraction de signal de cette composante  $f_{fast}$  et l'autre est lente  $ADC_{slow}$  avec une fraction de signal  $f_{slow}$ . Ce résultat suggère la présence d'au moins deux compartiments dans lesquelles les molécules ont des propriétés de diffusion différentes. Les valeurs de fraction des deux compartiments obtenues sont en contradiction avec l'idée où la compo-

sante rapide serait affectée au le milieu extracellulaire et la composante lente au le milieu intracellulaire. La première idée pour expliquer cette contradiction était de considérer que les temps de relaxation des deux compartiments sont différents. Si cette hypothèse est exacte, des mesures effectuées à différents temps d'écho montreraient une dépendance des fractions lentes et rapides du signal en fonction du temps d'écho. Or des mesures ont montré que le temps d'écho n'influence pas la mesure obtenue pour les deux composantes de diffusion [Clark and le Bihan \(2000\)](#).

$$\begin{cases} ADC_{fast} = 0.82 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/s & f_{fast} = 0.80 \\ ADC_{slow} = 0.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/s & f_{slow} = 0.17 \end{cases} \quad (2.3)$$

Les difficultés à modéliser parfaitement le signal de diffusion n'influence pas la majorité des résultats obtenus en clinique avec les valeurs de  $b$  typiques de  $1000 \text{ s/mm}^2$  et des temps de diffusion relativement long (autour de  $50 \text{ ms}$ ). En effet, dans ces conditions, la composante rapide du signal prédomine et l'atténuation du signal peut être modélisée correctement par une mono-exponentielle, fonction de  $b$  et d'un coefficient de diffusion  $ADC$ . Il est important de garder en mémoire que le choix de  $b$  a une influence sur la mesure du coefficient de diffusion.

**Faibles valeurs de  $b$**  La mesure du signal RMN dans une expérience *in vivo* de la diffusion de l'eau avec des valeurs de  $b$  très faibles ( $< 300 \text{ s/mm}^2$ ) a été proposé par [le Bihan et al. \(1988\)](#). L'idée sous-jacente est de mesurer la perfusion sanguine en observant le signal des molécules appartenant au domaine microvasculaire. Le mouvement des molécules d'eau dû au processus de diffusion est une mouvement incohérent et aléatoire. De façon similaire, l'architecture complexe des microcapillaires dont la distribution est pseudo aléatoire, entraînent les molécules d'eau dans le flux plasmatique. Celui-ci change de direction dans les segments successifs des capillaires. Comme ces segments sont répartis de manière aléatoire dans l'espace, le mouvement global des molécules d'eau reproduit un mouvement incohérent et aléatoire. Ainsi, il est possible de mesurer un coefficient de diffusion apparent  $D^*$  associé au flux sanguin dans les capillaires. La relation entre les variations du signal et  $b$  dans une séquence de mesure du signal IVIM ("IntraVoxel Incoherent Motion") est donnée par:

$$\frac{S(b)}{S(0)} = (1 - f) \times \exp(-b.ADC) + f \times \exp(-b.D^*)$$

où  $ADC$  est le coefficient de diffusion de l'eau extravasculaire,  $D^*$  est le coefficient de diffusion de l'eau intravasculaire et  $f$  est la fraction de la diffusion liée à la microvascularisation. La perfusion cérébrale est faible, de l'ordre de 3% à 4%, ce qui signifie que le signal pondéré en diffusion contient une faible proportion du signal de perfusion. De plus, la valeur de  $D^*$  mesurée *in vivo* est d'un ordre de grandeur supérieur à celle du coefficient  $ADC$  ( $D^* = 10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/s$ ,  $ADC = 1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/s$ ). Cette valeur signifie que pour la mesurer, on doit se placer à des valeurs de  $b$  plus faibles que celles utilisées pour la

diffusion, typiquement entre  $0 - 200 \text{ s/mm}^2$ .

### 2.2.2.2 Direction des gradients de diffusion

Il est tout a fait connu et démontré que la mesure de diffusion dans les tissus anisotropes dépend de l'orientation des gradients. Pour obtenir une information complète du milieu, on utilise une expérience de tenseur de diffusion qui mesure le signal dans différentes directions spatiales. Le tenseur de diffusion étant symétrique, un minimum de six directions non colinéaires doivent être acquises en plus de l'expérience de référence pour résoudre l'équation mathématique du tenseur (équation 1.30).

**Encodages à 6 directions** Une combinaison typique avec six gradients de diffusion permettant un échantillonnage uniforme de l'espace est donnée par Hasan (2001):

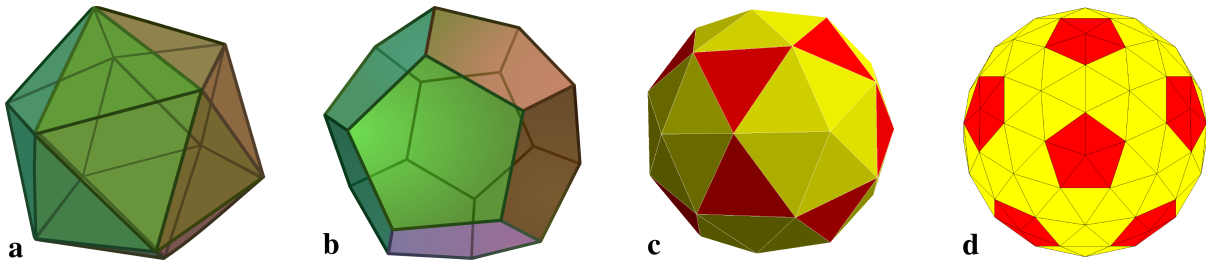
$$G = \frac{1}{\sqrt{1+x^2}} \begin{bmatrix} x & x & 0 & 0 & 1 & -1 \\ 1 & -1 & x & x & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & x & x \end{bmatrix} \quad (2.4)$$

où  $x$  est une variable à choisir sur l'ensemble  $[0, \infty]$  qui détermine l'orientation des directions des gradients de diffusion. Chaque colonne de la matrice  $G$  correspond au codage d'un gradient dans une direction de l'espace  $(\vec{x}, \vec{y}, \vec{z})$ .

Lorsque  $x = 1$ , le schéma d'encodage est dit "Oblique Double Gradient" (ODG) et a été proposé par Basser and Pierpaoli (1998). Ces directions correspondent à des gradients appliqués simultanément dans deux des trois axes physiques de la machine, c'est-à-dire dans une direction  $[x, y]$  ou  $[x, z]$  etc. L'intensité maximale des gradients étant définie par une valeur  $G_{max}$  sur chacun des axes  $x$ ,  $y$  et  $z$ , le schéma ODG permet d'obtenir un gradient résultant supérieur à  $G_{max}$  d'un facteur  $\sqrt{2}$ . Ce codage spatial est très largement utilisé en IRM de diffusion comme schéma d'encodage à six directions.

Lorsque  $x$  prend la valeur du nombre d'or ( $x = \frac{1+\sqrt{5}}{2}$ ), les directions obtenues correspondent aux sommets définis par un icosaèdre (schéma d'encodage icosas6, figure 2.6a). Hasan (2001) a montré par plusieurs critères d'optimisation numérique que l'encodage spatiale icosas6 était optimal dans le cadre d'un encodage à six directions et notamment possède une meilleure robustesse que le schéma ODG.

**Encodages supérieurs à 6 directions** Pour améliorer la précision de la mesure du tenseur de diffusion, plusieurs études ont suggéré d'augmenter le nombre d'expériences afin d'acquérir le signal dans plus de six directions de gradients de diffusion. Bien entendu, l'augmentation de nombre de directions entraîne une augmentation du temps total d'acquisition. Les différents schémas d'échantillonnage peuvent être représentés à partir de polyèdres dont les sommets indiquent les directions de gradient de diffusion appliqué Hasan (2001) (figure 2.6).



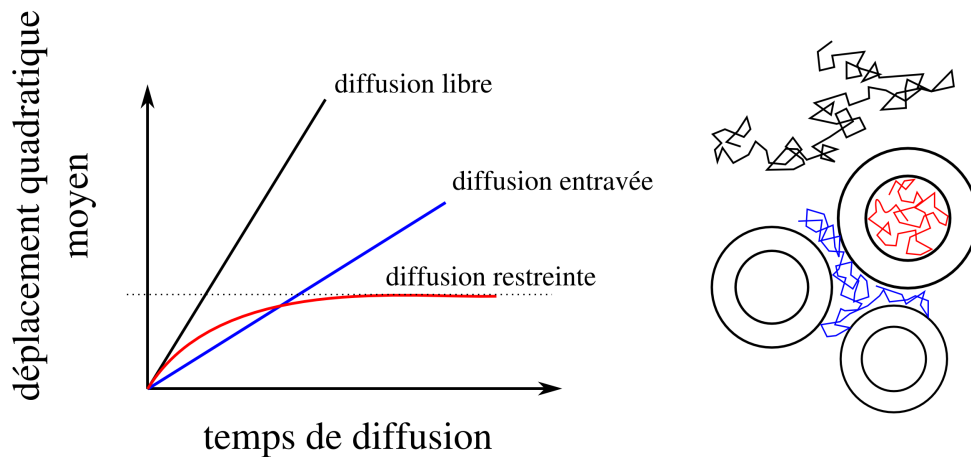
**Figure 2.6** – Représentation de quatre schémas d'échantillonnage différents sur la sphère de diffusion. Les sommets sont associés deux à deux (une direction et son opposée) et correspondent aux directions spatiales des gradients de diffusion. L'icosaèdre (a) et le dodécaèdre (b) sont connus sous le nom de polyèdre de Platon et représentent des schémas d'encodage à 6 directions et 10 directions respectivement. Les polyèdres c et d sont des subdivisions de l'icosaèdre et représentent un encodage à 21 directions (c) et 46 directions (d).

Le paramétrage des directions des gradients de diffusion requiert de choisir le nombre de directions et l'orientation de chacune de ces directions. Jones et al. (1999) ont proposé une méthode pour optimiser la répartition des directions dans l'espace. Cette méthode basée sur le principe de la répulsion électrostatique consiste à considérer plusieurs charges électriques placées sur la sphère de diffusion et à minimiser les forces d'interactions de Coulomb qui sont inversement proportionnelles à la distance entre les charges. Pour six directions, il est intéressant de noter que l'orientation obtenue correspond au schéma icosah6. L'intérêt de la méthode par répulsion électrostatique est la possibilité de créer un schéma d'encodage optimisé avec un nombre quelconque de directions.

Par ailleurs, le deuxième paramètre et sans doute le plus important est le choix du nombre de directions pour une acquisition donnée. Pour un temps total d'acquisition donné, il est possible de privilégier soit le nombre d'accumulations pour chaque direction soit la quantité de direction au détriment de nombre d'accumulation. Dans le premier cas, le RSB des images est privilégié, et dans le second cas, l'échantillonnage de la sphère diffusion est meilleur. Le choix n'est pas trivial et a suscité plusieurs études par simulations Monte Carlo (Papadakis et al. (2000); Skare et al. (2000); Hasan (2001)).

Succinctement, ces différentes études suggèrent que dans un milieu hétérogène et anisotrope, un nombre supérieur à 20 directions est nécessaire pour une estimation robuste du facteur d'anisotropie et un minimum de 30 directions pour l'estimation robuste de l'orientation du tenseur de diffusion et de la diffusivité moyenne.

Plus récemment, plusieurs travaux (Dubois et al. (2006); Cook et al. (2007)) proposent une optimisation de l'ordre d'acquisition des différentes directions de gradients sur des considérations cliniques. En effet, une acquisition DTI peut être longue et l'interruption de l'acquisition est parfois inévitable. Chez l'homme comme chez le rongeur, des artefacts peuvent apparaître sur plusieurs images dû à des mouvements respiratoires ou volontaires au cours de l'acquisition. L'optimisation de l'ordre d'acquisition permet d'améliorer de façon notable la reconstruction des données à partir d'une acquisition DTI incomplète.



**Figure 2.7** – Représentation des différents modes de diffusion. Lorsque la diffusion est libre (en noir) ou entravée (en bleu), le déplacement quadratique moyen d'un ensemble de molécules augmente linéairement avec le temps de diffusion. Lorsque la diffusion est restreinte au sein d'un compartiment (en rouge), le déplacement quadratique moyen devient constant à partir d'un temps de diffusion qui est en relation avec la taille du compartiment.

### 2.2.2.3 Le temps de diffusion

Le temps de diffusion est le paramètre par excellence qui conditionne les valeurs des ADC dans un environnement donné. Les valeurs d'ADC expérimentales sont intimement liées aux temps de diffusion, ce ne sont pas des valeurs absolues, elles dépendent de la taille des compartiments. Dans un compartiment donné, lorsque durant le temps de diffusion, le parcours de diffusion est infiniment petit par rapport à la taille du compartiment, on mesure directement le coefficient de diffusion intrinsèque aux molécules, c'est à dire le coefficient de diffusion libre  $D_0$ . En revanche, lorsque le temps de diffusion est très long, les molécules rebondissent et interagissent avec les membranes cellulaires, les organelles et les macromolécules composant le milieu. La distance parcourue par les molécules est réduite et l'ADC mesuré devient inférieur à  $D_0$  (figure 2.7).

La distance typique parcourue par les molécules d'eau dans un milieu libre est donnée par:

$$l = \sqrt{2D_0T_{diff}} \quad (2.5)$$

Ainsi, les molécules d'eau diffusant librement à 37°C ont un coefficient de diffusion de  $3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , ce qui se traduit par une distance statistique de diffusion de  $17 \mu\text{m}$  en  $50 \text{ ms}$ . Environ 30% des molécules ont au moins atteint cette distance, alors que seulement 5% ont dépassé  $34 \mu\text{m}$ . Dans une expérience RMN, si la taille des compartiments est très inférieure à cette distance typique de  $17 \mu\text{m}$ , l'ADC sera sensiblement réduit par rapport au coefficient  $D_0$ . Lahrech et al. (2001) ont fait varier le temps de diffusion dans une expérience de spectroscopie RMN du proton pour mesurer la taille de gouttelettes lipidiques dans un modèle tumoral chez le rat. Nicolay et al. (2001) ont publié un article de

revue sur cette méthodologie déjà beaucoup utilisée dans des expériences de spectroscopie RMN du proton.

## 2.3 Diffusion et cerveau

La diffusion par RMN dans le milieu biomédical est largement utilisée et connaît un succès grandissant notamment en imagerie cérébrale. Depuis plus de 10 ans, des questions fondamentales sur la relation entre la mesure du coefficient de diffusion apparent et le milieu ont été posés. De nombreux travaux ont été menés pour mettre en évidence l'influence des paramètres de la géométrie sur le signal RMN de diffusion. Dans ce paragraphe, nous présentons et décrivons certains travaux de recherche pionniers dans ce domaine.

### 2.3.1 Travaux expérimentaux

#### 2.3.1.1 Fraction volumique extracellulaire et tortuosité

**Iontophorèse** Grâce aux techniques d'iontophorèse développées par [Nicholson et al. \(1979\)](#), les mesures *in vivo* de la fraction volumique extracellulaire et de la tortuosité ont été possibles. Cette technique consiste à injecter avec une micro-pipette une petite quantité de cations tetramethylammonium ( $TMA^+$ ) dans le tissu et de mesurer à l'aide d'une micro-électrode spécifique, la variation de concentration entre deux points distants (généralement égal à  $100 \mu m$ ). Cette mesure est réalisée en temps réel et permet d'extraire certaines propriétés du tissu liées à la diffusion du cation. Le choix du  $TMA^+$  est lié à sa faible pénétration dans l'espace intracellulaire, sa stabilité et sa solubilité en solution saline, et sa forme sphérique qui lui permet d'obéir rigoureusement à la relation de Stokes-Einstein (équation 1.9).

**Fraction volumique extracellulaire** La fraction volumique extracellulaire appelée parfois porosité par analogie avec les matériaux poreux est la proportion du volume de l'espace extracellulaire par rapport au volume total. Cette valeur est comprise entre 0 et 1. Les premières mesures de la fraction volumique extracellulaire sur des tissus excisés par microscopie électronique ont estimé cette valeur autour de 5%. Cependant, les procédés de fixation des tissus provoquent une réduction de l'espace extracellulaire ce qui a conduit à sous évaluer ce volume. Aujourd'hui, la majorité des neuroanatomistes s'accordent à dire que la fraction volumique extracellulaire est supérieure à 15% dans la plupart des régions du cerveau.

L'ensemble des mesures effectuées par la technique d'iontophorèse sur le tissu cérébral sain chez le rat ont finalement mis en évidence que la fraction volumique extracellulaire est de l'ordre de 20% dans le cortex et l'hippocampe et de manière générale dans la substance grise [Mazel et al. \(1998\)](#). Les mesures effectuées dans le corps calleux révèlent une valeur de 26% [Vorisek and Sykova \(1997\)](#).

**Tortuosité** Dans le milieu extracellulaire du tissu cérébral, la diffusion des molécules est entravée par la présence des parois cellulaires qui provoque une réduction du déplacement de ces molécules. L'hétérogénéité du milieu s'exprime par la tortuosité du milieu, définie par un facteur  $\lambda$ , tel que:

$$\lambda^2 = \frac{D_0}{D^*}$$

où  $D_0$  est le coefficient de diffusion dans un milieu libre et  $D^*$  est le coefficient de diffusion effectif mesuré dans un milieu hétérogène. L'interprétation géométrique de ce facteur, revient à considérer, qu'entre deux points, le parcours moyen des particules dans un milieu hétérogène est plus important, comparé à un milieu homogène.

En ce qui concerne la tortuosité, l'iontophorèse a révélé une anisotropie des mesures de quelques structures du cerveau comme le corps calleux, l'hippocampe ou encore les couches du cervelet. Les mesures de tortuosité effectuées dans le corps calleux ont donné des valeurs de 1.46 et 1.71 dans les directions parallèle et perpendiculaire à l'axe des fibres respectivement [Vorisek and Sykova \(1997\)](#).

**Pathologie** Dans le tissu pathologique, comme dans le cas de l'ischémie sévère, une diminution rapide du volume extracellulaire de 22% à 5% avec une augmentation simultanée de la tortuosité de 1.5 à 2.2 ont été détectés. Dans ce cas précis, la variation de la tortuosité dépend de celle du volume extracellulaire. Ceci n'est pas une généralité, la tortuosité peut varier par exemple suite au changement de la viscosité du milieu liée à la présence de macromolécules dans l'espace extracellulaire. Notons par ailleurs que les fractions du volume extracellulaire et la tortuosité peuvent simultanément changer sans variation d'ADC. C'est le cas par exemple d'une étude réalisée chez le rat traumatisé par [Vorisek et al. \(2002\)](#) où une augmentation de la fraction du volume extracellulaire varie de 21% à 27% accompagnée d'une augmentation de la tortuosité de 1.57 à 1.83 et où aucune variation d'ADC n'a été relevée.

### 2.3.1.2 Anisotropie de la substance blanche

Les premières études de la diffusion dans le système nerveux chez l'homme et les animaux ([Moseley et al. \(1990a\)](#); [Hajnal et al. \(1991\)](#); [Moseley et al. \(1991\)](#); [King et al. \(1991\)](#); [Howe et al. \(1992\)](#)) ont montré que contrairement à la substance grise, la diffusion de l'eau était anisotrope. Des rapports entre les ADC parallèles et perpendiculaires avaient été trouvés de l'ordre de 2 à 4 pour des temps de diffusion entre 20 à 40 ms. Les mesures réalisées ont montré que cette anisotropie était très similaire sur une grande variété de fibres. Pour comprendre l'origine de l'anisotropie de la diffusion dans la substance blanche, plusieurs hypothèses avaient été avancées questionnant sur le rôle de certaines structures orientées de la substance blanche comme la membrane axonale, les microtubules ou encore les neurofilaments. L'idée sous-jacente est que ces structures pourraient former des barrières

non aléatoires qui entraveraient la diffusion et seraient à l'origine des différences entre l'ADC parallèle et perpendiculaire.

Les travaux menés par Beaulieu et al ont étudié le rôle des microtubules en utilisant la vinblastine, une toxine qui dépolymérise les microtubules et inhibe le transport axonal rapide. [Beaulieu and Allen \(1994\)](#) ont montré dans des nerfs excisés, que l'anisotropie de la diffusion de l'eau n'est pas affectée dans ce cas ce qui suggère que les microtubules ne contribuent pas à l'anisotropie dans la substance blanche.

Par ailleurs, pour s'affranchir de la membrane axonale, une expérience a été réalisée dans l'axone géant du calamar ayant un diamètre de  $500\ \mu\text{m}$  environ. Le rapport entre ADC parallèle et perpendiculaire trouvé égal à 1.2, est assez faible montrant que la diffusion de l'eau à l'intérieur de l'axoplasme est quasi isotrope. Ainsi les neurofilaments et les microtubules qui constituent les composants anisotropes de l'axoplasme ne sont pas à l'origine de l'anisotropie dans la substance blanche.

Un autre paramètre largement étudié ces derniers temps et susceptible d'expliquer l'anisotropie dans la substance blanche est la présence de myéline qui recouvre les axones. Des études réalisées sur des nerfs comme le nerf trigeminal ou nerf optique qui sont myélinisés et sur le nerf olfactif qui n'est pas myélinisés n'ont pas montré de différence d'anisotropie ([Beaulieu and Allen \(1994\)](#)). Ce résultat qui montre d'une façon robuste que la myéline n'est pas un élément responsable de l'anisotropie dans la substance blanche est davantage confirmé par les travaux de [Wimberger et al. \(1995\)](#); [Prayer et al. \(2001\)](#) qui ont montré que la diffusion est anisotrope dans la substance blanche chez le jeune rat avant la myélinisation des fibres.

En définitive, il est actuellement admis que l'anisotropie de la diffusion de l'eau dans la substance blanche est strictement en relation avec l'agencement des fibres axonales composant les faisceaux de fibres.

### 2.3.2 Méthodes de modélisation du signal RMN

Depuis les années 1990, l'IRM de diffusion a pris une place importante dans l'examen clinique. Malgré les nombreuses difficultés techniques provenant notamment des courants de Foucaults et d'une demande importante en terme d'intensité de gradients de champ magnétique, auxquelles s'ajoutent les problèmes intimement liés au mouvement du patient, l'IRM de diffusion demeure encore aujourd'hui en pleine expansion grâce à sa sensibilité unique aux changements microscopiques du milieu suite à l'apparition d'une pathologie. Les premières applications cliniques de l'IRM de diffusion ont été la détection précoce de l'œdème cérébral survenant après une ischémie cérébrale [Moseley et al. \(1990b\)](#).

Au cours des études visant à expliquer les changements des ADC observés dans différentes pathologies cérébrales, plusieurs mécanismes physiologiques sont apparus comme prenant une part plus ou moins importantes dans ce rôle. L'interaction entre les compartiments cellulaires est complexe et se caractérise par la fraction volumique des différents



compartiments, la perméabilité des membranes cellulaires, les temps d'échanges entre compartiments ou encore la tortuosité extracellulaire.

Cette problématique est à l'origine d'un nombre important de modèles, qui ont été développés pour comprendre l'interaction entre les changements des paramètres de l'IRM de diffusion et ceux du milieu tissulaire modifiés par une pathologie. Récemment, [Yablonskiy and Sukstanskii \(2010\)](#) ont publié un article de revue sur les différents modèles existants pour décrire l'atténuation du signal RMN de diffusion.

Le défi auquel font faces tous les champ d'application de l'IRM biomédicale est de relier les paramètres mesurés en IRM aux propriétés morphologiques et physiologiques des tissus étudiés. Ceci est particulièrement vrai dans le cadre de l'imagerie de diffusion dans la mesure où les tissus cérébraux sont associés à des changements importants et réversibles de l'ADC en relation avec l'état pathologique.

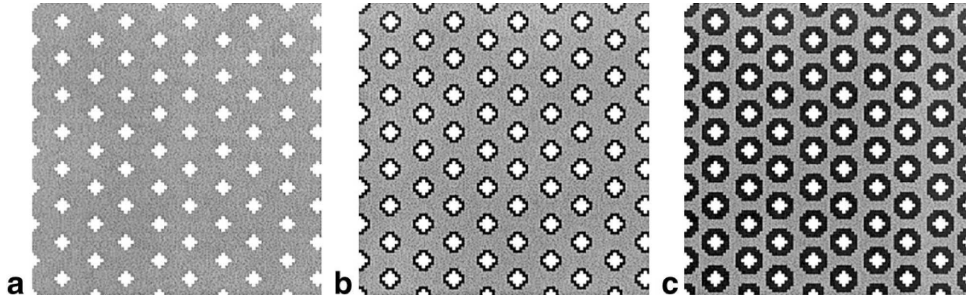
Deux types d'approches ont été développés pour analyser le signal RMN pondéré en diffusion dans des modèles de tissu cérébral: les modèles analytiques et les modèles numériques.

### 2.3.2.1 Modèles analytiques

Les modèles analytiques sont basés sur la modélisation du processus de diffusion dans une géométrie pour obtenir une solution exacte ou approximative des équations de diffusion et permettre l'estimation de signal RMN de diffusion. Les modèles analytiques sont appropriés pour analyser le signal.

[Sen and Basser \(2005\)](#) développent une solution analytique basée sur une approche thermodynamique de la diffusion pour calculer les coefficients de diffusion apparent parallèle et perpendiculaire à un faisceau d'axones myélinisés et régulièrement espacés selon un arrangement carré ou hexagonal. En faisant varier les paramètres de la géométrie, ils analysent les résultats obtenus pour différentes configurations permettant de simuler diverses perturbations physiologiques telles que l'œdème vasogénique, l'œdème cytotoxique ou une dé-myélinisation (qui se manifeste dans la sclérose en plaque).

Pour caractériser la diffusion dans la substance blanche du cerveau, [Assaf et al. \(2004\)](#) proposent un modèle analytique de la diffusion de l'eau dans un tissu de substance blanche. Ce modèle suppose la présence de deux compartiments: l'espace extra-axonal et l'espace intra-axonale. Dans l'espace extra-axonal, la diffusion des molécules est entravée. C'est-à-dire que les molécules d'eau ont une diffusion réduite par la présence des parois mais elles ne sont pas piégées à l'intérieur d'un compartiment. Dans l'espace intra-axonale, la diffusion des molécules d'eau est restreinte à l'intérieur du compartiment. Des données expérimentales sont acquises pour des valeurs de  $b$  élevées sur un échantillon formé par un croisement de fibres préparé à partir de moelle épinière de cochon excisée. L'atténuation du signal est ajustée sur le modèle de diffusion entravée et restreinte (modèle CHARMED: Composite hindered and restricted model of diffusion).



**Figure 2.8** – Section du réseau hexagonal de cylindres pour modéliser la substance blanche avec la myéline [Hwang et al. \(2003\)](#). La fraction volumique  $f$  est le ratio entre les fractions volumiques de l'espace intracellulaire sur l'espace intracellulaire est vaut: a -  $f = 0.10$ , b -  $f = 0.13$ , c -  $f = 0.20$ .

### 2.3.2.2 Modèles numériques

Les modèles numériques simulent le processus de diffusion soit par une solution numérique des équations de diffusion dans un environnement connu soit par une approche Monte Carlo. Bien que les solutions numériques ne permettent pas d'avoir l'approche "d'ajustement" permise par les solutions analytiques, celles-ci permettent néanmoins d'étudier des environnements qui s'apparentent d'avantage à la complexité des tissus biologiques.

Dans les travaux de [Hwang et al. \(2003\)](#), une simulation du signal RMN pondéré en diffusion a été développée selon la méthode des différences finis. L'évolution de l'aimantation transversale est simulée en discrétisant le signal RMN sur une grille cartésienne de taille  $96 \times 96$  qui constitue le modèle de substance blanche. Les opérateurs de dérivation de la deuxième loi de Fick (équation 1.3) sont discrétisés sur la grille cartésienne pour simuler la diffusion de l'aimantation. Le modèle de tissu de la substance blanche proposé contient une couche modélisant la myéline entourant les axones. Le modèle est paramétré pour trois fractions volumiques de myéline (0%, 21% et 41%) en faisant varier l'épaisseur de la gaine de myéline. Les différents modèles proposés antérieurement à ce travail [Szafer et al. \(1995\)](#); [Ford and Hackney \(1997\)](#) considéraient la couche de myéline comme une membrane infiniment fine. Bien que la couche de myéline ne contient qu'une faible quantité d'eau et est caractérisée par un temps de relaxation  $T_2$  court ( $10 - 50 \text{ ms}$  à  $1.5 \text{ T}$ , [Whittall et al. \(1997\)](#); [MacKay et al. \(2006\)](#)), elle représente une proportion non négligeable de la substance blanche. Ce modèle reste encore élémentaire dans la mesure où il est défini par sur une grille cartésienne de petite taille  $96 \times 96$  (figure 2.8).

Les travaux proposés par [Peled \(2007\)](#) utilisent des simulations Monte Carlo dans un modèle de tissu de la substance blanche considéré comme un ensemble de fibres axonales entourées d'une gaine de myéline et régulièrement espacées selon un arrangement hexagonal. Ce modèle est composé de trois compartiments, l'espace intracellulaire, la myéline et l'espace extracellulaire pour lesquelles un coefficient d'échange est défini. L'ajustement de l'atténuation du signal basé sur ce modèle est une décroissance exponentielle pour la direction perpendiculaire aux axones et un ajustement exponentiel plus une constante

dans la direction parallèle aux axones. Sous la condition d'une perméabilité réduite entre les compartiments, la constante obtenue dans la direction transversale aux axones reflète le volume relatif de l'espace intracellulaire. Les résultats de simulation montrent que la taille du compartiment extracellulaire influencent de manière importante le signal de diffusion. Ces travaux ont été un point de départ important pour la réalisation des travaux au cours de cette thèse.

[Hall and Alexander \(2009\)](#) ont mis en place des simulations Monte Carlo dans un modèle de substance blanche composé uniquement de compartiments intracellulaire et extracellulaire et dont les diamètres des axones sont repartis selon une distribution Gamma. Les cylindres modélisant les axones peuvent être gonflés réduisant ainsi l'espace extracellulaire. Au fur et à mesure que les cylindres gonflent, ils se superposent, mimant une déformation des compartiments intracellulaire et extracellulaire. Les valeurs d'ADC obtenues dans ce type de modèle sont comparées aux résultats d'un modèle analytique. Lorsque les cylindres ne se superposent pas, les résultats issus de la simulation et du modèle analytique sont en accord. Cependant, à mesure que les cylindres gonflent et se superposent de plus en plus, l'ADC issu des simulations Monte Carlo diminue plus rapidement que l'ADC du modèle analytique. Ce résultat montre que les simulations Monte Carlo sont capables de modéliser de façon subtiles des effets sur le signal de diffusion dans un milieu complexe tel que les tissus de substance blanche.

[Assaf et al. \(2008\)](#); [Barazany et al. \(2009\)](#) proposent un modèle analytique pour mesurer la distribution des diamètres axonaux dans un tissu. Cette nouvelle approche appelée AxCaliber est une extension du modèle numérique CHARMED proposé par [Assaf and Bassar \(2005\)](#). Le modèle numérique suppose que la distribution des tailles d'axones suit une distribution Gamma. Le signal est mesuré pour plusieurs temps de diffusion compris entre 10 *ms* et 150 *ms* et plusieurs amplitudes de gradient de diffusion dans la direction perpendiculaire à l'axe des axones. Des mesures effectuées sur plusieurs types de tissus (nerf optique, nerf sciatique et moelle épinière de porc) ont montré une bonne corrélation avec la distribution obtenu à partir de microscopie électronique. Cette méthodologie a été appliquée sur le corps calleux du cerveau de rat *in vivo* pour extraire la distribution des axones dans cette région [Barazany et al. \(2009\)](#). Une des limitations de cette méthode est la nécessité de connaître *a priori* la direction des fibres afin d'appliquer les gradients de diffusion perpendiculairement à ces fibres.

# SIMULATION DE LA DIFFUSION DANS LE CERVEAU



---

---

# CHAPITRE 3

---

## Implémentation de nouveaux modèles numériques du tissu cérébral et simulation Monte Carlo de la diffusion

### Sommaire

---

<b>3.1 Simulation numérique du signal RMN sensibilisé à la diffusion</b>	<b>52</b>
3.1.1 Simulation Monte Carlo du mouvement Brownien . . . . .	52
3.1.2 Déplacement dans un gradient de champ magnétique . . . . .	59
3.1.3 Simulation Monte Carlo: conditions de validité . . . . .	61
<b>3.2 Modélisation du tissu cérébral . . . . .</b>	<b>63</b>
3.2.1 Modèle de substance blanche . . . . .	65
3.2.2 Modèle de substance grise . . . . .	68
3.2.3 Modèle mixte . . . . .	69
3.2.4 Modèle composite . . . . .	69
<b>3.3 Considérations pratiques des simulations liées aux modèles géométriques . . . . .</b>	<b>73</b>
3.3.1 De la maille élémentaire au modèle géométrique . . . . .	73
3.3.2 Paramètres géométriques interdépendants: méthode d'ajustement	75
3.3.3 Répartition des particules dans les compartiments . . . . .	76
3.3.4 Affectation d'une particule dans un compartiment . . . . .	77
3.3.5 Modélisation des échanges . . . . .	78
<b>3.4 Synthèse . . . . .</b>	<b>80</b>

---

Le coefficient de diffusion reflète la microstructure et sa valeur est directement liée aux différentes propriétés du milieu. Expérimentalement, le coefficient de diffusion apparent est porteur d'un ensemble d'informations toutes liées au milieu mais qui sont difficiles à filtrer.

C'est dans ce contexte qu'un simulateur numérique pour établir la pondération du signal RMN à la diffusion a été généré. Ce simulateur est composé de deux algorithmes. Un premier algorithme décrit le signal RMN sensibilisé à la diffusion moléculaire. Comme la diffusion est un mouvement incohérent, la simulation est de type Monte Carlo. Pour opérer un déplacement élémentaire, la position de chaque particule est calculée de manière aléatoire. Pour optimiser le temps de calcul lié au nombre important d'opération effectuées, le code a été écrit en langage C et interfacé avec Matlab pour une simplicité d'utilisation.

Le deuxième algorithme génère des modèles de géométrie des structures cérébrales sous forme de compartiment. On introduit ensuite les contraintes relatives au calcul de la position de la particule. Ces contraintes dépendent de la géométrie à sonder, à savoir le nombre de compartiments, la répartition dans ces compartiments, de leur forme, de leur taille, de leur organisation et leur densité.

## 3.1 Simulation numérique du signal RMN sensibilisé à la diffusion

### 3.1.1 Simulation Monte Carlo du mouvement Brownien

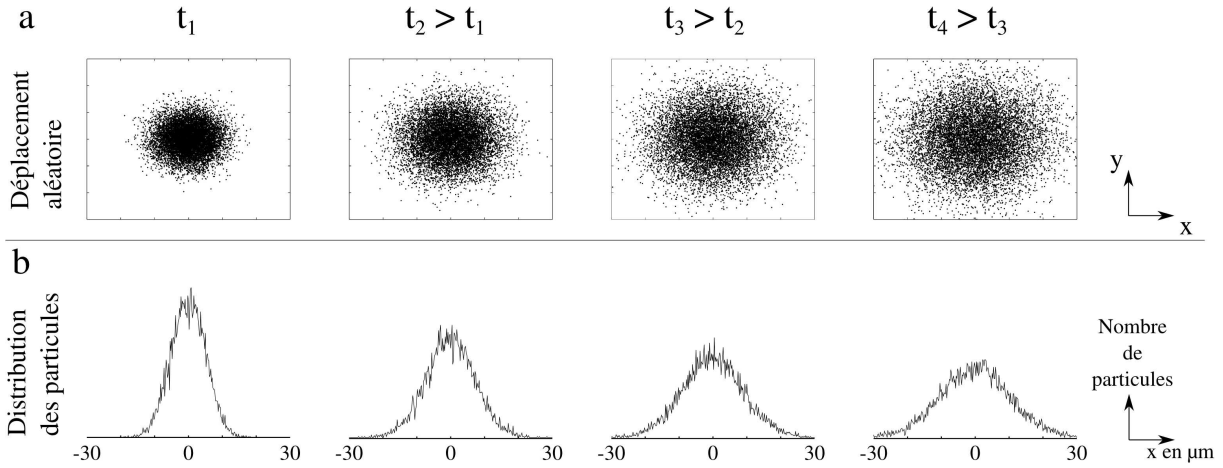
#### 3.1.1.1 Déplacement gaussien

Si l'on considère un ensemble de  $N$  particules à l'instant  $t = t_0$  concentrées en une position unique  $r_0$ , alors sous l'effet du phénomène de diffusion, chaque particule  $i$  se déplace vers une nouvelle position  $r_i$  ( $r_i = r_0 + \delta r$ ) à l'instant  $t = t_0 + \Delta t$ . Statistiquement, le déplacement d'ensemble des particules est nul. En d'autres termes, la moyenne arithmétique des positions  $\langle r_i - r_0 \rangle$  est nulle. Pour caractériser ce mouvement aléatoire, il est nécessaire de considérer la moyenne quadratique des déplacements de l'ensemble des particules  $\langle (r_i - r_0)^2 \rangle$ .

En effet, le déplacement quadratique moyen est proportionnel au temps. Ce résultat s'exprime mathématiquement par la relation d'Einstein:

$$\langle (r_i - r_0)^2 \rangle = 6D_0\Delta t \quad (3.1)$$

La répartition des particules au cours du temps suit la loi gaussienne. La figure 3.1 illustre ce phénomène à différents instants.



**Figure 3.1** – a - Représentation 2D des positions après un déplacement simulé par la méthode Monte Carlo de  $10^4$  particules pour quatre valeurs successives de temps. Les particules sont initialement positionnées au point d'origine  $O$ . b - Fonction de répartition des particules le long de l'axe  $x$  pour des temps de plus en plus long. On constate que la répartition des particules s'élargit au cours du temps selon une forme gaussienne dont la largeur à mi-hauteur augmente.

La simulation Monte Carlo du phénomène de diffusion est accomplie par une marche aléatoire d'un ensemble de particules dans un environnement  $3D$ . Le temps total de diffusion  $T$  est simulé par une succession de  $N_{pas}$  pas de temps élémentaire  $\delta t = T/N_{pas}$ . À chaque pas de temps, les particules sont déplacées d'une distance  $\delta r$  dans une direction choisie aléatoirement.

Dans un espace tridimensionnel, la distance de déplacement élémentaire  $\delta r$  de la simulation est donnée par la relation d'Einstein:

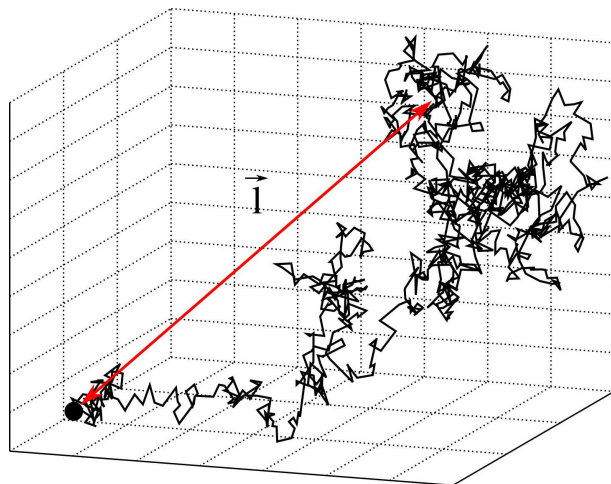
$$\delta r = \sqrt{6D_0\delta t}$$

La figure 3.2 illustre la marche aléatoire d'une particule pour une succession de 500 déplacements.

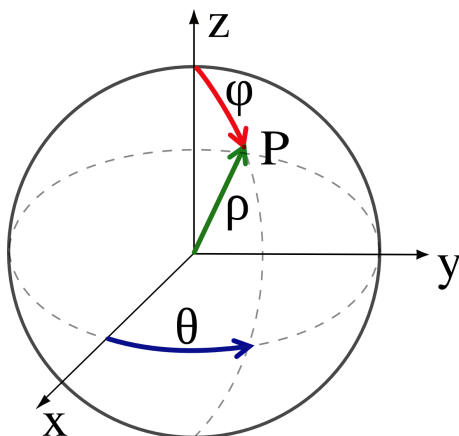
Selon les résultats de la figure 3.1, on constate que la simulation du phénomène de diffusion avec une marche aléatoire utilisant une distance élémentaire constante suit une loi gaussienne de distribution si un grand nombre de pas et un grand nombre de particules sont mis en jeu. Ainsi selon le théorème central limite qui affirme que toute somme de variables aléatoires converge vers une loi gaussienne, il n'est pas nécessaire d'introduire une marche aléatoire avec une distribution gaussienne des distances élémentaires de déplacement. Cette propriété est vérifiée dans la mesure où le déplacement des particules est simplifié à un déplacement de distance élémentaire constante. Par conséquent, les calculs numériques sont simplifiés et le temps total de simulation est diminué.

Cependant, il est important de noter que cette propriété nécessite un nombre de pas élémentaire  $N_{pas}$  élevé défini par un nombre au dessous duquel la distribution gaussienne n'est plus vérifiée. Ce point sera discuté lors de l'évaluation des simulations Monte Carlo.





**Figure 3.2** – Visualisation 3D d’une marche aléatoire (500 pas) pour simuler la diffusion moléculaire dans un milieu libre. Le déplacement total de la particule entre sa position initiale et sa position finale est donné par le vecteur  $\vec{l}$ .



**Figure 3.3** – Représentation en coordonnées sphériques de la position d’un point  $P$  en fonction de la distance  $\rho$  et des angles  $\theta$  et  $\varphi$ .

### 3.1.1.2 Direction de déplacement

Dans un espace tridimensionnel, la direction de déplacement des particules pour un pas de temps  $\delta t$  doit être choisie de façon aléatoire et équiprobable. Pour simplifier cette procédure de calcul, il est utile de se placer dans un système de coordonnées sphériques ( $\rho$ ,  $\theta$  et  $\varphi$ ) pour définir la direction de déplacement d’une particule (figure 3.3). Dans notre cas, la distance  $\rho$  est donnée par le déplacement élémentaire  $\delta r$ . L’angle de longitude  $\theta$  est défini sur l’intervalle  $[0, 2\pi]$  et l’angle de colatitude  $\varphi$  est défini sur l’intervalle  $[0, \pi]$ . La direction de déplacement est alors déterminée aléatoirement par les angles  $\theta$  et  $\varphi$ .

Mathématiquement, les densités de probabilités des variables aléatoires  $\theta$  et  $\varphi$  qui donneront une probabilité égale de se retrouver sur un point quelconque de la sphère sont les suivantes:

$$\begin{cases} f_{\theta}(\theta) = \frac{1}{2\pi} & 0 < \theta < 2\pi \\ f_{\varphi}(\varphi) = \frac{\sin(\varphi)}{2} & 0 < \varphi < \pi \end{cases}$$

L’angle  $\theta$  est une variable aléatoire uniforme sur l’intervalle  $[0, 2\pi]$ . Il est calculé à partir

d'une variable  $u_1$  uniforme sur l'intervalle  $[0, 1]$  donnée par la fonction aléatoire "rand" sous Matlab. Dans ce cas, l'angle  $\theta$  est donné par  $2\pi u_1$ .

Pour une densité de probabilité  $f_\varphi(\varphi) = \frac{\sin(\varphi)}{2}$ , on vérifie *a posteriori* que le changement de variable  $\varphi = \arccos(2u_2 - 1)$  est la fonction recherchée où  $u_2$  est une seconde variable aléatoire uniforme sur  $[0, 1]$ . Le déplacement  $(\delta x, \delta y, \delta z)$  d'une particule positionnée en un point de coordonnées  $(x, y, z)$  peut alors être calculé à partir du tirage de deux variables aléatoires  $u_1$  et  $u_2$  sur l'intervalle  $[0, 1]$  comme suit:

$$\begin{cases} \delta x = \delta l \times \cos\theta \times \sin\varphi \\ \delta y = \delta l \times \sin\theta \times \sin\varphi \\ \delta z = \delta l \times \cos\varphi \end{cases}$$

En remplaçant les angles  $\theta$  et  $\varphi$  par leur expression en fonction des variables  $u_1$  et  $u_2$ , on obtient:

$$\begin{cases} \delta x = \delta l \times \cos(2\pi u_1) \times \sin(\arccos(2u_2 - 1)) \\ \delta y = \delta l \times \sin(2\pi u_1) \times \sin(\arccos(2u_2 - 1)) \\ \delta z = \delta l \times \cos(\arccos(2u_2 - 1)) \end{cases}$$

D'un point de vue algorithmique, en posant  $v = 2u_2 - 1$ , l'équation s'écrit sous sa forme la plus simple :

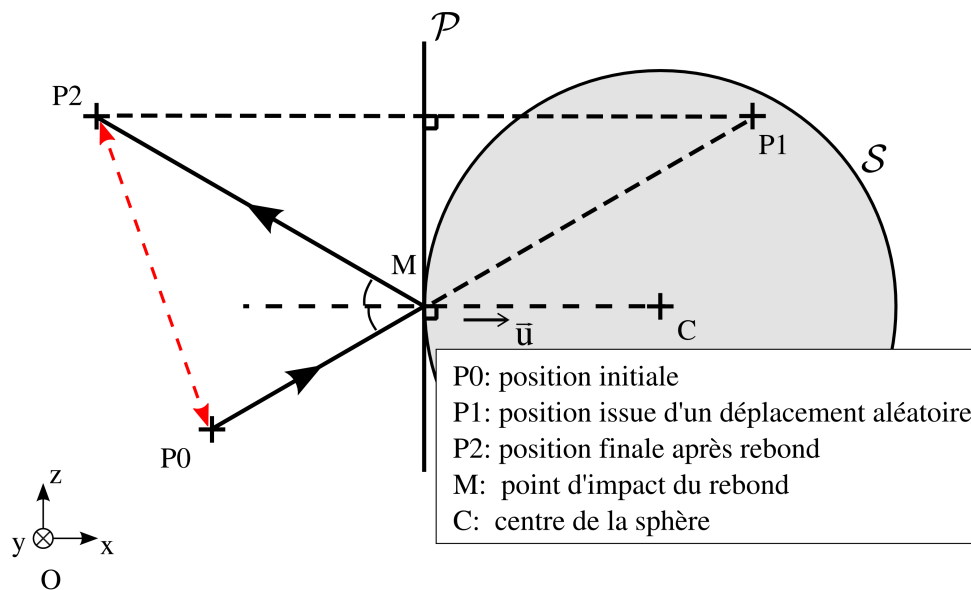
$$\begin{cases} \delta x = \delta l \times \cos(2\pi u_1) \times \sqrt{1 - v^2} \\ \delta y = \delta l \times \sin(2\pi u_1) \times \sqrt{1 - v^2} \\ \delta z = \delta l \times v \end{cases}$$

Ces calculs sont effectués pour tous les déplacements de toutes les particules et peuvent donc correspondre à une quantité d'opération de l'ordre de  $10^8$  (1000 déplacements de  $10^5$  particules).

### 3.1.1.3 Réflexion sur les parois

Les simulations Monte Carlo de la diffusion par RMN sont particulièrement utiles pour comprendre le comportement du signal dans des géométries présentant des obstacles qui entravent le mouvement aléatoire des particules. L'interaction des particules avec les parois de la géométrie modifie le déplacement de ces particules. Dans notre algorithme, la direction de déplacement de la particule qui heurte une paroi est modifiée selon le principe de la réflexion optique (figure 3.4).

Les modèles géométriques utilisés dans ce travail sont constitués de cylindres et de sphères. Ces modèles sont présentés en détail dans le paragraphe 3.2. Nous présentons ici les équations permettant d'obtenir la position finale d'une particule après réflexion sur une paroi.



**Figure 3.4** – Représentation géométrique de la position après réflexion sur une paroi sphérique. Ici, la particule se trouve en dehors du compartiment sphérique.

**Réflexion sur une paroi sphérique** Au cours d'un déplacement aléatoire, une particule se trouvant initialement à la position  $P_0$  est déplacée vers une position  $P_1$ . Si la particule n'a pas changé de compartiment ( $P_0$  et  $P_1$  sont situés dans le même compartiment) alors la position finale de la particule est la position  $P_1$ . Dans le cas où la position  $P_1$  est située dans un autre compartiment que la position  $P_0$ , un calcul de la position  $P_2$  après réflexion sur la paroi est opéré.

Le principe de ce calcul de réflexion (qui consiste à conserver la particule dans son compartiment initial) est illustré dans la figure 3.4. Le point  $M$  est défini par l'intersection du segment  $[P_0P_1]$  et du compartiment sphérique  $\mathcal{S}$ . Le plan tangent au point  $M$  de la sphère est défini par le plan  $\mathcal{P}$ . Le point recherché  $P_2$  est le point symétrique de  $P_1$  par rapport au plan  $\mathcal{P}$ .

En considérant le vecteur unitaire  $\vec{u} = \vec{MC}/R$  où  $R$  est le rayon de la sphère  $\mathcal{S}$ , on obtient la position recherchée  $P_2$  par l'expression vectorielle:

$$\vec{OP}_2 = \vec{OP}_1 - 2(\vec{u} \cdot \vec{MP}_1) \vec{u} \quad (3.2)$$

où  $O$  est le centre du repère  $(O, x, y, z)$  de la géométrie. Dans cette expression, nous devons déterminer les coordonnées du vecteur  $\vec{MP}_1$ .

**Détermination des coordonnées du vecteur  $\vec{MP}_1$**  Les positions  $P_0$  et  $P_1$  sont définies par les coordonnées  $(x_0, y_0, z_0)$  et  $(x_1, y_1, z_1)$ , respectivement. Soit  $R$  le rayon et  $C = (x_C, y_C, z_C)$  le centre de la sphère  $\mathcal{S}$ . On note  $(x, y, z)$  les coordonnées de  $M$  à définir. Pour simplifier, on pose les paramètres suivants:

$$\begin{cases} a = x_1 - x_0 \\ b = y_1 - y_0 \\ c = z_1 - z_0 \end{cases} \text{ et } \begin{cases} d = x_0 - x_c \\ e = y_0 - y_c \\ f = z_0 - z_c \end{cases} \quad (3.3)$$

On introduit également  $\lambda$ , un paramètre sans dimension:

$$\lambda = \frac{x - x_0}{a} \quad (3.4)$$

D'un point de vue géométrique, le paramètre  $\lambda$  correspond à la fraction de distance  $\frac{P_0M}{P_0P_1}$ .

L'équation de la droite  $(P_0P_1)$  est donnée par:

$$\begin{cases} \frac{x - x_0}{a} = \frac{y - y_0}{b} \\ \frac{x - x_0}{a} = \frac{z - z_0}{c} \end{cases} \quad (3.5)$$

L'équation de la sphère est donnée par:

$$(x - x_c)^2 + (y - y_c)^2 + (z - z_c)^2 = R^2 \quad (3.6)$$

En utilisant les termes  $d$ ,  $e$  et  $f$ , l'équation 3.6 peut s'écrire:

$$(x - x_0 + d)^2 + (y - y_0 + e)^2 + (z - z_0 + f)^2 = R^2 \quad (3.7)$$

Les équations 3.5 et 3.7 conduisent à:

$$(x - x_0 + d)^2 + \left(\frac{b}{a}(x - x_0) + e\right)^2 + \left(\frac{c}{a}(x - x_0) + f\right)^2 = R^2 \quad (3.8)$$

En remplaçant  $\frac{x - x_0}{a}$  par  $\lambda$  et après simplification, il vient:

$$(a^2 + b^2 + c^2)\lambda^2 + 2(ad + be + cf)\lambda + (d^2 + e^2 + f^2 - R^2) = 0 \quad (3.9)$$

Cette expression est une équation du second degré où  $\lambda$  est une inconnue. Dans une forme simplifiée, cette expression s'écrit:

$$\alpha\lambda^2 + 2\beta\lambda + \gamma = 0 \quad (3.10)$$

où l'on pose les paramètres suivants:

$$\begin{cases} \alpha = a^2 + b^2 + c^2 \\ \beta = ad + be + cf \\ \gamma = d^2 + e^2 + f^2 - R^2 \end{cases}$$

Les deux solutions de cette équation sont données par:

$$\begin{cases} \lambda_1 = \frac{-\beta + \sqrt{\Delta}}{\alpha} \\ \lambda_2 = \frac{-\beta - \sqrt{\Delta}}{\alpha} \end{cases} \quad (3.11)$$

avec  $\Delta$  le discriminant réduit de l'équation du second degré:  $\Delta = \beta^2 - \alpha\gamma$ . Ce discriminant est toujours positif. D'un point de vue géométrique, les deux solutions trouvées correspondent aux deux points définis par l'intersection de la droite  $(P_0P_1)$  et de la sphère  $\mathcal{S}$ . Sur les deux solutions  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$  possibles, celle qui nous intéresse est celle qui est comprise dans l'intervalle  $[0, 1]$  car elle correspond à un point  $M$  situé entre  $P_0$  et  $P_1$ . Dans le cas où les deux solutions  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$  sont dans cet intervalle, la solution est donnée par la plus petite des deux valeurs car elle correspond à la première intersection avec la paroi sphérique. Supposons que  $\lambda_1$  soit cette solution, nous pouvons écrire:

$$P_0\vec{M} = \lambda_1 P_0\vec{P}_1$$

ou encore

$$M\vec{P}_1 = (1 - \lambda_1) P_0\vec{P}_1 \quad (3.12)$$

Connaissant les coordonnées des points  $P_0$  et  $P_1$  et la valeur du paramètre  $\lambda_1$ , les coordonnées du vecteur  $M\vec{P}_1$  peuvent être calculées. L'expression 3.4 nous permet alors de calculer les coordonnées de la position finale  $P_2$  après rebond.

**Réflexion sur une paroi cylindrique** Le cas de la réflexion d'une particule sur un cylindre s'obtient de la façon suivante. Étant donné que l'axe des cylindres de la géométrie sont orientés dans la direction  $z$ , le calcul de la réflexion d'une particule est obtenu en considérant une réflexion uniquement dans le plan  $(O, x, y)$ . La position en  $z$  d'une particule réfléchi par un cylindre dont l'axe est orienté selon  $z$  n'est pas affectée, comme le montre la figure 3.5. La coordonnée  $z_2$  de la position  $P_2$  n'est pas affectée par le rebond et, est donc égale à la coordonnée  $z_1$  de la position  $P_1$ .

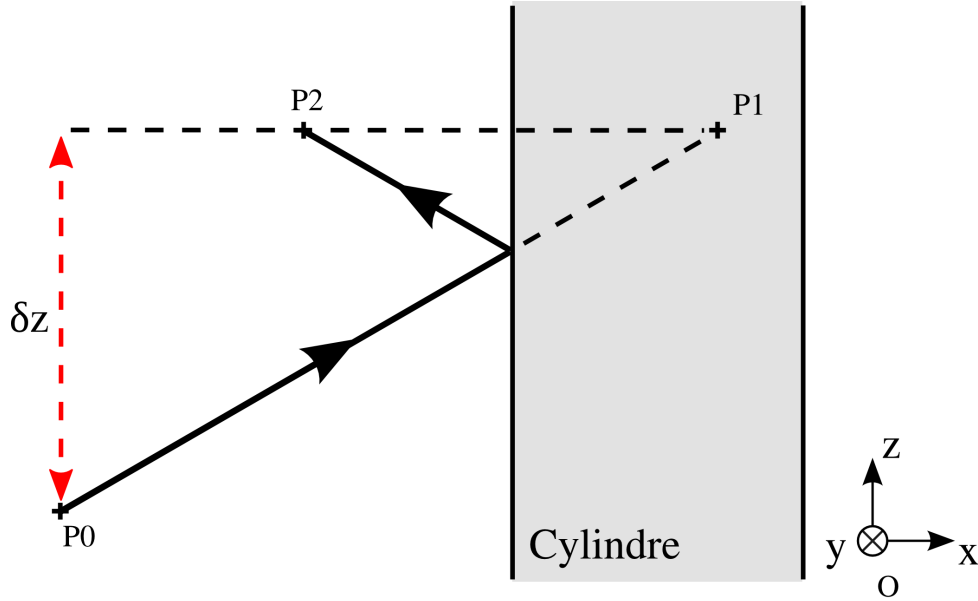
Les calculs s'obtiennent donc en simplifiant les équations obtenues avec une sphère à un espace à deux dimensions où le compartiment sphérique se résoud à un simple cercle. En utilisant les mêmes paramètres que dans le cas d'une réflexion sur la sphère, soit:

$$\begin{cases} a = x_1 - x_0 \\ b = y_1 - y_0 \end{cases} \quad \text{et} \quad \begin{cases} d = x_0 - x_c \\ e = y_0 - y_c \end{cases}$$

$$\lambda = \frac{x - x_0}{a}$$

L'équation de la droite  $(P_0P_1)$  dans le plan  $(O, x, y)$  s'écrit:

$$\frac{x - x_0}{a} = \frac{y - y_0}{b} \quad (3.13)$$



**Figure 3.5** – Représentation géométrique de la position après réflexion sur une paroi cylindrique. Ici, la particule se trouve en dehors du compartiment cylindrique.

L'équation du cercle dans le plan  $(O, x, y)$  est donnée par:

$$(x - x_c)^2 + (y - y_c)^2 = R^2 \quad (3.14)$$

En combinant les équations 3.13 et 3.14 et après simplification, l'équation du second degré dans le cas d'une réflexion sur un cylindre devient:

$$(a^2 + b^2) \lambda^2 + 2(ad + be) \lambda + (d^2 + e^2 - R^2) = 0 \quad (3.15)$$

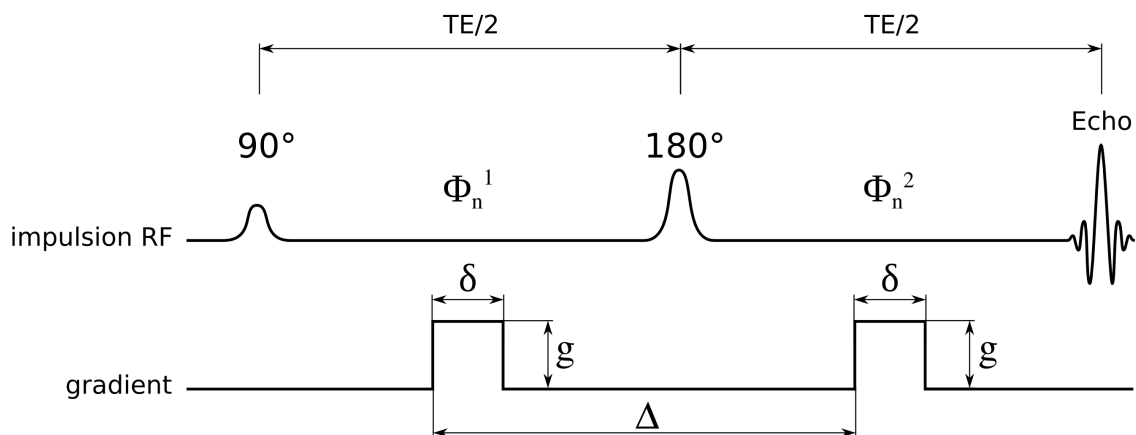
La solution de cette équation donne la valeur de  $\lambda$  qui détermine les coordonnées  $x_2$  et  $y_2$  de position finale  $P_2$  de la particule après réflexion sur la paroi à partir de l'expression 3.12.

## 3.1.2 Déplacement dans un gradient de champ magnétique

### 3.1.2.1 Gradient de diffusion et calcul de phase

Au cours de l'application des gradients de diffusion, le spin de chaque particule est déphasé en fonction de sa position comme nous l'avons vu dans le chapitre 1.2.2. Le déphasage accumulé par le spin d'une particule est calculé à partir de la somme des positions de ce spin au cours de l'application des gradients de diffusion.

En enregistrant cette somme pour chaque particule, il est alors possible de calculer l'atténuation du signal. Cette atténuation dépend de l'amplitude des gradients de diffusion. Ainsi dans une séquence PGSE de type écho de spin avec des gradients appliqués de part et d'autre de l'impulsion RF  $180^\circ$  (figure 3.6), la phase totale accumulée  $\phi_n^T$  pour



**Figure 3.6** – Séquence Stejskal et Tanner: deux impulsions de gradients d’amplitude  $g$ , de durée  $\delta$  et séparés d’une durée  $\Delta$  sont placés de part et d’autre d’une impulsion de refocalisation dans une séquence écho de spin.

une particule  $n$  est la différence entre les phases accumulées pendant l’application du premier gradient de diffusion  $\phi_n^1$  et du deuxième gradient de diffusion  $\phi_n^2$ :

$$\phi_n^T = \phi_n^2 - \phi_n^1$$

Dans ce cas, les phases  $\phi_n^1$  et  $\phi_n^2$  s’écrivent:

$$\begin{aligned} \phi_n^1 &= \gamma \vec{g} \delta t \sum_i^{N_\delta} \vec{r}_i & (0 < t < \delta) \\ \phi_n^2 &= \gamma \vec{g} \delta t \sum_i^{N_\delta} \vec{r}_i & (\Delta < t < \Delta + \delta) \end{aligned} \quad (3.16)$$

où  $\gamma$  est le rapport gyromagnétique,  $\vec{g}$  définit l’amplitude et la direction du gradient de diffusion,  $\delta t$  est le temps élémentaire et  $N_\delta$  est le nombre de pas pendant le temps d’application des gradients de diffusion  $\delta$ .

La phase  $\phi_n^1$  est obtenue par la somme des positions de la particule  $n$  durant le temps compris entre 0 et  $\delta$ . La phase  $\phi_n^2$  est obtenue par la somme des positions de la particule  $n$  durant le temps compris entre  $\Delta$  et  $\Delta + \delta$ .

De façon indépendante au calcul des phases de chaque particule, le facteur de gradient  $b$  est donné par:

$$b = \gamma^2 g^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad (3.17)$$

Ainsi, la phase totale  $\phi_n^T$  accumulée par une particule  $n$  est fonction du facteur de gradient  $b$  par l’intermédiaire des paramètres de la séquence PGSE.

### 3.1.2.2 Calcul de l’atténuation du signal

À partir de l’ensemble des phases accumulées  $\phi_n^T$  par chaque particule  $n$  au cours de la simulation, le signal pondéré en diffusion est donné par la somme vectorielle des  $N$  spins correspondant à une valeur de  $b$  donnée:

$$S(b) = \left| \sum_{n=1}^N e^{-j\phi_n^T} \right| \quad (3.18)$$

Ainsi, nous sommes en mesure de calculer l'atténuation du signal après avoir simulé le déplacement des particules dans un modèle géométrique donné. En choisissant une ou plusieurs valeurs de  $b$  et le nombre de directions de gradient de diffusion, nous pouvons représenter l'atténuation du signal en fonction de  $b$  dans une direction donnée ou bien résoudre l'équation du tenseur de diffusion et obtenir les valeurs propres, les vecteurs propres, la FA et tous les autres indices disponibles à partir du tenseur de diffusion.

### 3.1.3 Simulation Monte Carlo: conditions de validité

Pour simuler la diffusion des particules dans un milieu libre ou compartimenté, plusieurs paramètres propres aux simulations Monte Carlo interviennent dans le déplacement des particules et doivent être déterminés préalablement. Ils influencent la précision des résultats de simulation. Dans ce paragraphe, nous nous proposons de déterminer dans quelles conditions les simulations doivent être réalisées pour obtenir des résultats suffisamment précis et fiables.

#### 3.1.3.1 Nombre de particules

Pour évaluer l'influence du nombre de particules, le déplacement quadratique moyen a été calculé dans un milieu libre en faisant varier le nombre de particules. Dans cette expérience numérique, le pas de temps élémentaire  $\delta t$  et  $D_0$  ont été fixés à  $10 \mu s$  et  $2.0 \times 10^{-3} mm^2/s$  respectivement. Le déplacement élémentaire  $\delta r$  est égal à  $0.35 \mu m$  et a été calculé selon la loi d'Einstein (équation 3.1). La théorie de la marche aléatoire nous permet de prédire le déplacement quadratique moyen effectué par l'ensemble des particules pour un nombre  $N_{pas}$  donné par la relation suivante:

$$\sqrt{\langle r^2 \rangle} = \sqrt{N_{pas}} \delta r \quad (3.19)$$

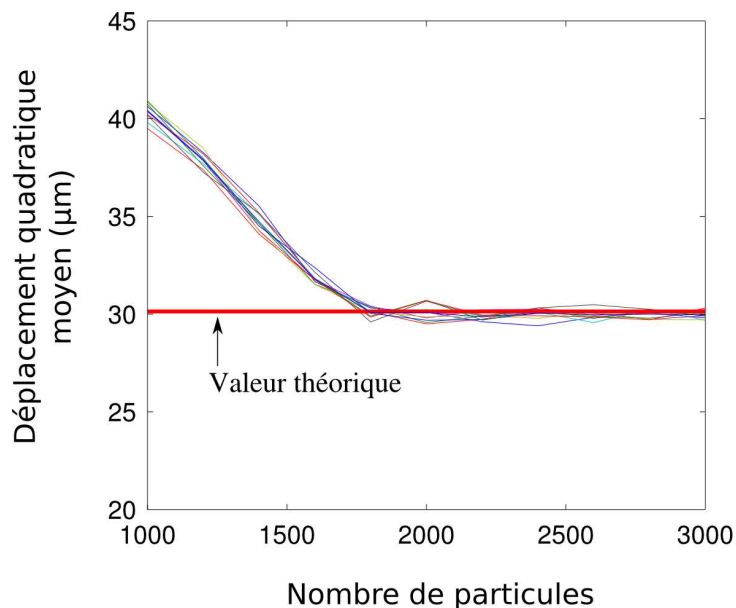
En choisissant un nombre  $N_{pas}$  de 7500 pour l'expérience numérique, le déplacement quadratique moyen attendu est:

$$\sqrt{\langle r^2 \rangle} = 30.05 \mu m$$

Les résultats de la figure 3.7 montrent que la simulation Monte Carlo doit mettre en jeu un nombre suffisant de particules. Un minimum de 2000 particules est nécessaire dans un milieu libre.

L'influence du nombre de particules sur le calcul d'ADC a été également évaluée. Les paramètres de simulations sont  $\delta t = 10 \mu s$ ,  $N_{pas} = 2000$  et  $D_0 = 2.0 \times 10^{-3} mm^2/s$ .





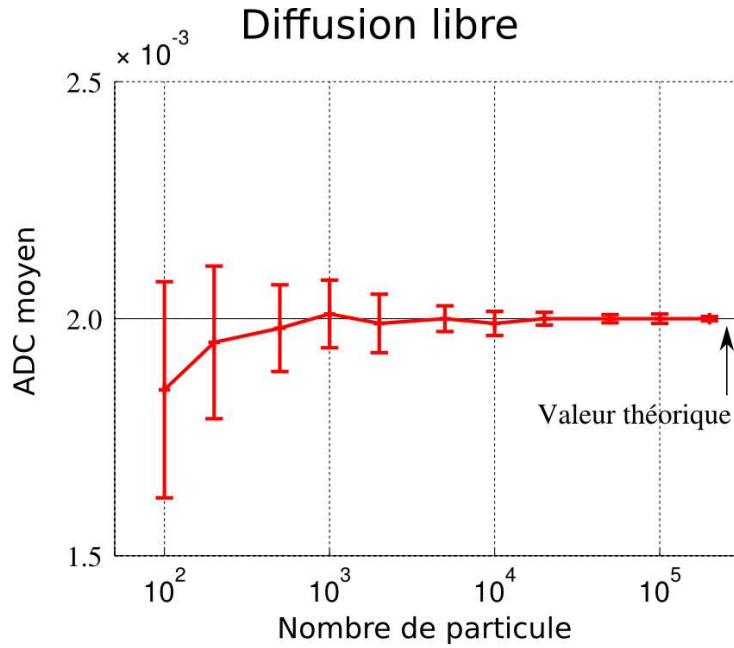
**Figure 3.7** – Déplacement quadratique moyen obtenu en fonction du nombre de particules lors d’une diffusion libre où le déplacement élémentaire est de  $0.35 \mu\text{m}$  et le nombre de pas total est fixé à 7500. La valeur théorique du parcours moyen calculée selon la loi d’Einstein est de  $30.05 \mu\text{m}$ . Pour un nombre de particule inférieur à 2000, le parcours moyen d’une simulation est supérieur au parcours moyen théorique. Au delà de 2000 particules, le parcours moyen simulé devient proche de la valeur théorique attendue.

Les gradients de diffusion sont définis par  $\delta = 5 \text{ ms}$  et  $\Delta = 20 \text{ ms}$ . Les ADC sont obtenus par résolution du tenseur de diffusion dans 6 directions et plusieurs valeurs de  $b$  ( $[500, 1000, 1500, 2000, 3000] \text{ s/mm}^2$ ). L’ADC moyen correspond à la moyenne des trois valeurs propres issues du tenseur de diffusion. Chaque simulation caractérisée par  $N$  particules est répétée 20 fois pour un calcul d’écart type. Les résultats sont reportés sur la figure 3.8. Étant donné que la simulation est réalisée dans un milieu libre, l’ADC calculé doit être égal au coefficient de diffusion libre  $D_0 = 2.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Les résultats montrent que pour un nombre de particules inférieur à  $10^3$ , l’ADC calculé sous-estime la valeur théorique. D’autre part, plus le nombre de particules est important, plus l’écart type obtenu sur la mesure d’ADC devient petit.

Ainsi, dans toutes les simulations réalisées dans cette thèse, nous avons utilisé un nombre de particule de  $10^5$ . Ce nombre de particule est un bon compromis entre la précision des calculs et le temps de calcul total.

### 3.1.3.2 Nombre de pas

Le déplacement des particules est calculé pendant un temps total  $T$ . Ce temps total est discrétisé en  $N_{pas}$  déplacements élémentaires ( $N_{pas} = T/\delta t$ ). Plus  $N_{pas}$  est important, plus le temps de simulation sera grand. Pour étudier l’influence de ce paramètre, nous avons réalisé une simulation avec  $10^4$  particules,  $D_0 = 2.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  et les paramètres temporels des gradients de diffusion de  $\delta = 5 \text{ ms}$  et  $\Delta = 20 \text{ ms}$ . Les simulations sont effectuées pour plusieurs valeurs du temps élémentaire  $\delta t$  (entre  $2 \mu\text{s}$  et  $5 \text{ ms}$ ) et le nombre



**Figure 3.8** – Simulation Monte Carlo effectuée dans un milieu libre. ADC moyen en fonction du nombre de particules (échelle logarithmique). L'écart type est calculé à partir de 20 simulations différentes.

de pas élémentaire  $N_{pas}$  varie entre 4 et  $10^4$ . Les simulations sont répétées 20 fois afin de calculer l'écart type sur la mesure d'ADC.

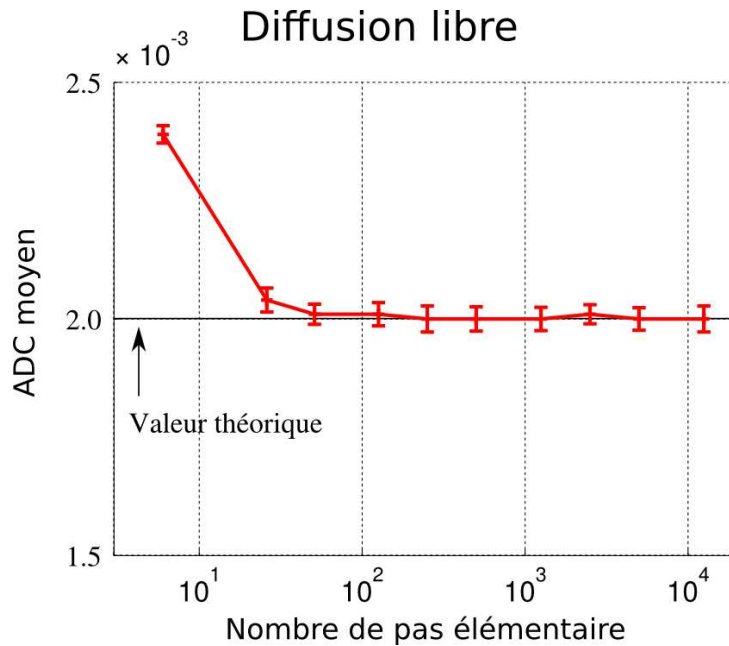
Les résultats de la figure 3.9 montrent que l'estimation de l'ADC tend vers la valeur théorique à partir de 100 pas élémentaires. L'écart type mesuré sur la valeur d'ADC ne dépend pas du nombre de pas élémentaire de la simulation. La surestimation de la valeur d'ADC retrouvée pour un nombre faible de pas élémentaire est systématique pour l'ensemble des simulations effectuées. Dans l'ensemble des simulations effectuées, le pas de temps élémentaire choisi est  $\delta t = 10 \mu s$ , ce qui assure un nombre de pas élémentaire supérieur à 100 si le temps total est supérieur à 1 ms.

### 3.1.3.3 Tableau récapitulatif

Dans le tableau 3.1 figure la liste des paramètres de diffusion Monte Carlo. On distingue les paramètres à ajuster par l'utilisateur lors du lancement d'une simulation et les paramètres dérivés ou secondaires qui sont calculés à partir des paramètres à ajustés.

## 3.2 Modélisation du tissu cérébral

L'objectif des simulations a été dans un premier temps orienté vers l'exploration de la substance blanche pour comprendre le comportement du signal RMN de diffusion en fonction des paramètres d'acquisition et des propriétés du milieu exploré. En imagerie chez le petit animal, l'analyse du signal est effectuée pixel par pixel dont la taille varie entre  $250 \mu m$  et  $60 \mu m$ . Ainsi, selon la dimension des structures imagées en relation avec

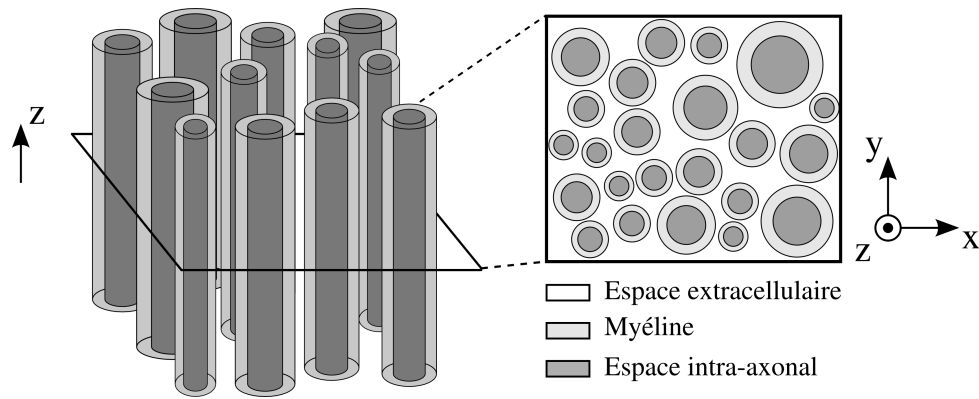


**Figure 3.9** – Simulation Monte Carlo effectuée dans un milieu libre. ADC moyen en fonction du nombre de pas élémentaire  $N_{pas}$  (échelle logarithmique). L'écart type est calculé à partir des résultats de 20 simulations différentes.

Paramètres à ajuster	Définition	Valeur par défaut	Unité
$D_0$	Coefficient de diffusion libre	2.0	$\mu m^2/ms$
$N$	Nombre de particules	$10^5$	-
$\delta t$	Temps élémentaire	$10^{-2}$	$ms$
$\delta$	Temps d'application des gradients	5	$ms$
$\Delta$	Temps de séparation des gradients	20	$ms$

Paramètres calculés	Définition	Valeur par défaut	Unité
$T = \Delta + \delta$	Temps total	25	$ms$
$N_{pas} = \frac{\delta t}{T}$	Nombre de pas élémentaire	2500	-
$\delta r = \sqrt{6D_0\delta t}$	Distance élémentaire	0.346	$\mu m$

**Tableau 3.1** – Liste des paramètres utilisés dans les simulations et valeurs par défaut utilisées dans les simulations Monte Carlo.



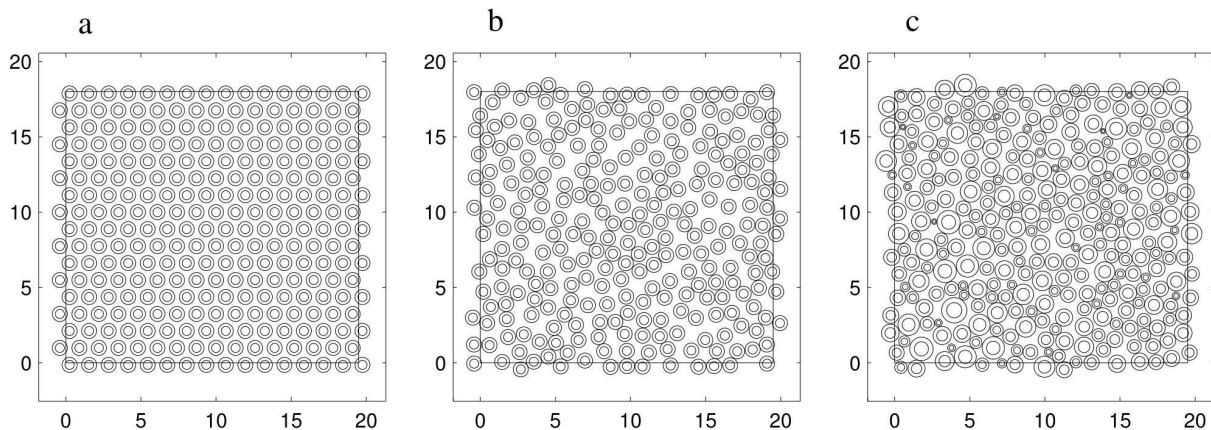
**Figure 3.10** – Schéma représentant un modèle d'un paquet de fibres de la substance blanche formée par des cylindres adjacents et orientés dans une même direction (ici  $z$ ). Le plan transversal du modèle permet de représenter la répartition des cylindres et les différents espaces ainsi formés (intra-axonal, myéline et extracellulaire).

la résolution de l'image, le signal peut provenir d'une structure hétérogène dans laquelle différentes organisations cellulaires sont possibles. Afin de comprendre l'influence d'une structure hétérogène sur la détermination de la valeur maximale du DTI et de son vecteur propre associé, nous avons créé un modèle de tissu cérébral composé d'une fraction de substance blanche et d'une fraction de substance grise. Dans la partie qui suit, nous présentons les différents modèles développés au cours de cette thèse: les modèles de substance, les modèles de substance grise et enfin les modèles de substance mixte et composite.

### 3.2.1 Modèle de substance blanche

La substance blanche est constituée d'un ensemble de fibres où chaque fibre est composée d'un axone myélinisé. Ainsi, chaque fibre est donc modélisée par deux cylindres concentriques droits et parallèles. Le cylindre externe définit la gaine de myéline entourant l'axone représenté par le cylindre interne. Le modèle géométrique de la substance blanche est composé d'un ensemble de ces cylindres parallèlement agencés dans l'espace formant un paquet de fibres (figure 3.10). Trois compartiments sont à considérer dans cette géométrie: le compartiment intra-axonal, le compartiment de la myéline et le compartiment extracellulaire. Dans ce modèle, le diamètre des axones (cylindre interne), l'épaisseur de la gaine de myéline et les fractions volumiques propres à chacun des trois compartiments sont les paramètres relatifs à la géométrie.

La géométrie peut également être modélisée par différentes répartitions spatiales des fibres. Ces fibres peuvent être régulièrement espacées selon une configuration hexagonale ou bien aléatoirement réparties dans le volume. D'autre part, le diamètre axonal peut être identique pour l'ensemble des fibres. Il est également possible de définir une répartition des diamètres d'axones dans ce modèle. Nous allons définir les trois différents modèles de substance blanche qui seront ensuite utilisés dans les simulations numériques présentées au chapitre 4.



**Figure 3.11** – Schéma des différents modèles de substance blanche (échelle en  $\mu\text{m}$ ). *a* - Modèle ordonné formé par des fibres de diamètres identiques ( $1 \mu\text{m}$ ) réparties de manière hexagonale. *b* - Modèle désordonné formé par des fibres de diamètres identiques ( $1 \mu\text{m}$ ) réparties aléatoirement. *c* - Modèle aléatoire formé par des fibres de diamètres différents (moyennes  $1 \mu\text{m}$ ) réparties aléatoirement.

### 3.2.1.1 Modèle ordonné

L'empilement ordonné du modèle est réalisé selon un réseau hexagonal dans le plan (figure 3.12). Ce type d'arrangement permet d'obtenir l'empilement le plus compact pour un ensemble de cylindres de même diamètre. Dans ce réseau, la compacité qui correspond au taux d'occupation maximal de l'espace est égale à  $\frac{\pi}{2\sqrt{3}} \simeq 0.907$ . Ceci signifie que l'espace intracellulaire peut atteindre une fraction d'environ 90%. En réduisant la taille du diamètre des axones tout en gardant une distance entre les centres des axones constantes, l'espace extracellulaire peut être diminué et ajusté pour une valeur comprise entre 0% et 90%. Ce paramètre est d'une extrême importance pour modéliser finement la substance blanche dans le cerveau.

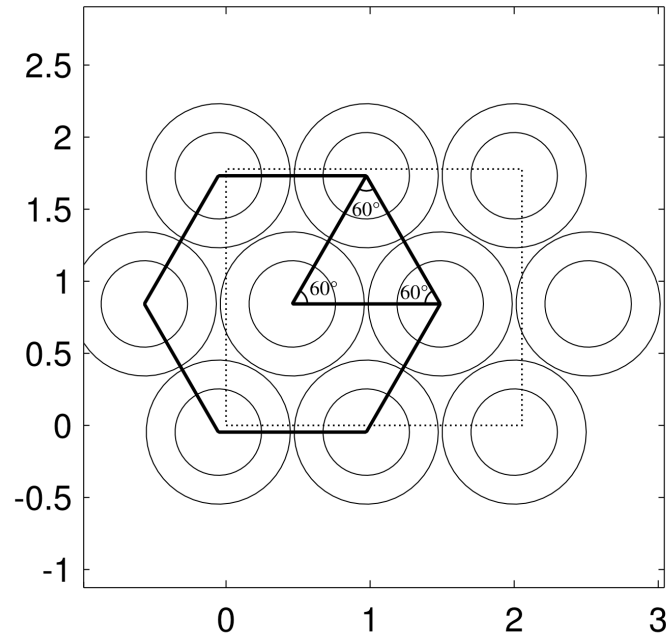
### 3.2.1.2 Modèle désordonné

Un empilement désordonné des fibres est modélisé. Cependant, à diamètre constant, ce type de modèle ne permet pas un remplissage compact de l'espace. Dans ce cas, on ne peut pas atteindre des fractions de volume extracellulaire inférieures à 45% environ sans que les axones ne se superposent. Afin de pouvoir utiliser ce modèle avec des fractions volumiques extracellulaires de l'ordre de celles trouvées dans la substance blanche ( $\simeq 20\% - 30\%$ ), le programme doit permettre la superposition de la gaine de myéline entre deux axones adjacents. L'espace extracellulaire peut être alors réduit jusqu'à atteindre des fractions volumiques extracellulaires de 10% comme le montre la figure 3.13.

### 3.2.1.3 Modèle aléatoire

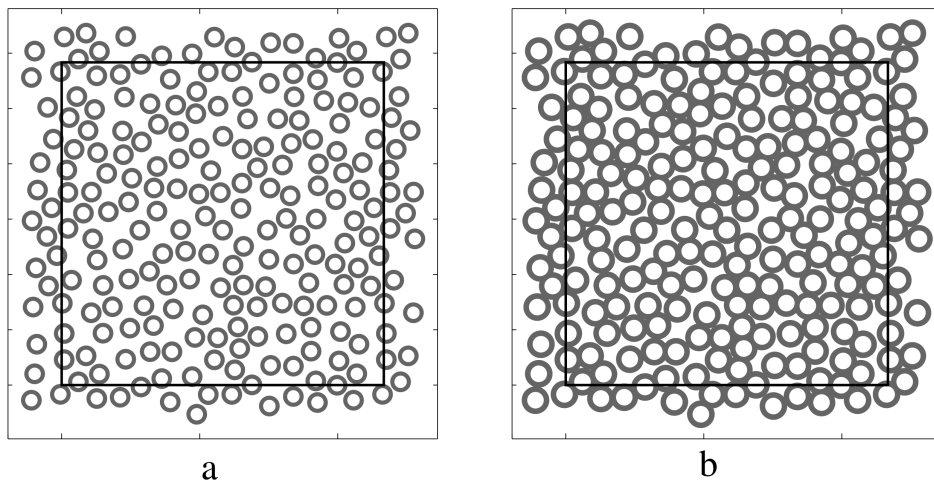
Nous avons élaboré un modèle aléatoire. Selon les observations faites par microscopie électronique, le modèle le plus réaliste consiste à utiliser un empilement désordonné des

## Modèle ordonné de substance blanche



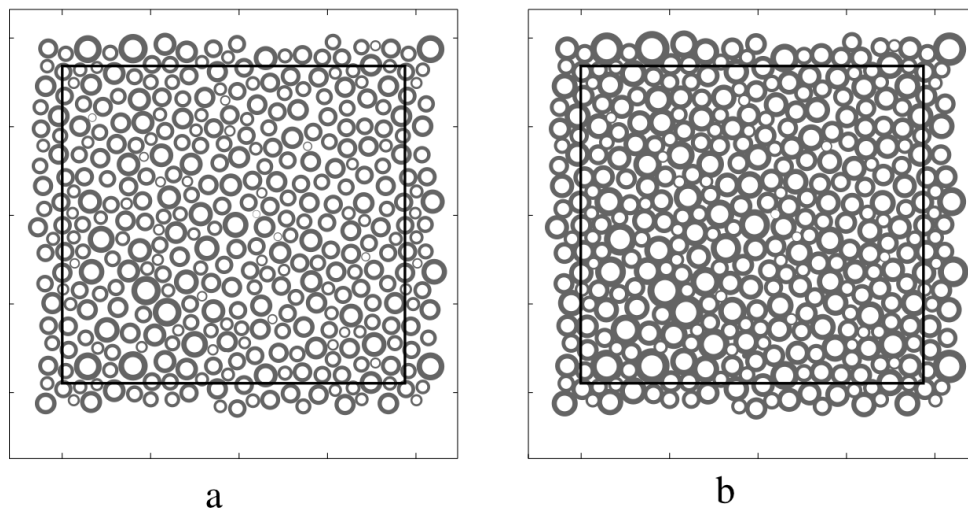
**Figure 3.12** – Schéma du modèle ordonné de substance blanche. Les fibres sont réparties selon une maille hexagonale permettant un remplissage compact de l'espace lorsque les cylindres ont un diamètre identique.

## Modèles désordonnés de substance blanche



**Figure 3.13** – Modèle désordonné de substance blanche formé par des fibres de diamètres identiques. En gris est représenté la gaine de myéline qui entoure les axones. La superposition de la gaine de myéline entre des axones adjacents permet de réduire de façon importante le volume extracellulaire afin d'obtenir une fraction extracellulaire proche de 20%.

### Modèles aléatoires de substance blanche



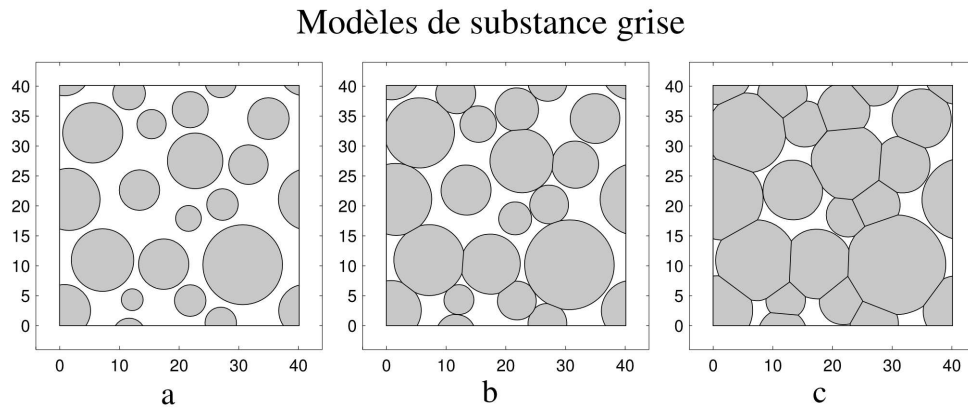
**Figure 3.14** – Modèles aléatoires de substance blanche formé par des fibres de différents diamètres. En gris est représentée la gaine de myéline qui entoure les axones. a - Modèle aléatoire où les axones ne se superposent pas. La fraction volumique extracellulaire peut atteindre 30%. b - Modèle aléatoire comportant des superpositions des gaines de myéline entre des axones adjacents. Ceci permet de réduire le volume extracellulaire davantage qui peut atteindre une fraction de 10%.

axones avec des diamètres de différentes tailles. Il est alors possible d’obtenir des fractions volumiques extracellulaires de l’ordre de 30% sans superposition de la myéline des fibres adjacentes. Ce modèle est intéressant dans la mesure où il semble représenter de façon plus précise la complexité du tissu de substance blanche.

### 3.2.2 Modèle de substance grise

Dans les tissus du système nerveux, le tissu de la substance grise est composé principalement des corps cellulaires des neurones ainsi que de cellules gliales. La modélisation de ce tissu est réalisée en remplissant l’espace avec des sphères. Comme dans le cas du modèle de substance blanche, ces sphères peuvent être positionnées de façon aléatoire ou ordonnée, et leur diamètre peut être identique ou non.

**Volume extracellulaire dans la substance grise** Lorsqu’on considère une géométrie composée de sphères de même diamètre, l’arrangement le plus compacte sans recouvrement des sphères est obtenu pour les réseaux cubiques à face centrée et hexagonal. Dans ces deux cas, la compacité est de  $\frac{\pi}{2\sqrt{3}} \simeq 0.74$ . Ainsi, il n’est pas possible d’obtenir une fraction intracellulaire supérieure à 74% et extracellulaire inférieure à 26% comme c’est le cas dans la substance grise cérébrale (fraction volumique extracellulaire de l’ordre de 20%). Afin de pallier à ce problème, nous avons choisi de modéliser des sphères qui s’intersectent. En partant d’une géométrie obtenue comme nous le décrivons dans le paragraphe 3.3.1, un second algorithme permet d’effectuer une opération simulant “un gonflement” des cellules. D’une manière générale, ce gonflement permet de diminuer l’espace extracellulaire de la



**Figure 3.15** – Modèles de substance grise sans “gonflement” des cellules (a), avec un gonflement des cellules réduit (b) et un gonflement des cellules important (c). L’espace extracellulaire est d’autant plus réduit que les cellules se chevauchent entre elles.

géométrie. En conséquence, certaines cellules vont se chevaucher, il est alors nécessaire de gérer le déplacement des particules dans ce type de géométrie. Ce type de gonflement à été proposé par [Hall and Alexander \(2009\)](#) dans le cas de la substance blanche. Dans ce travail, nous avons généralisé ce modèle aux sphères afin de pouvoir réduire l’espace extracellulaire dans la substance grise.

### 3.2.3 Modèle mixte

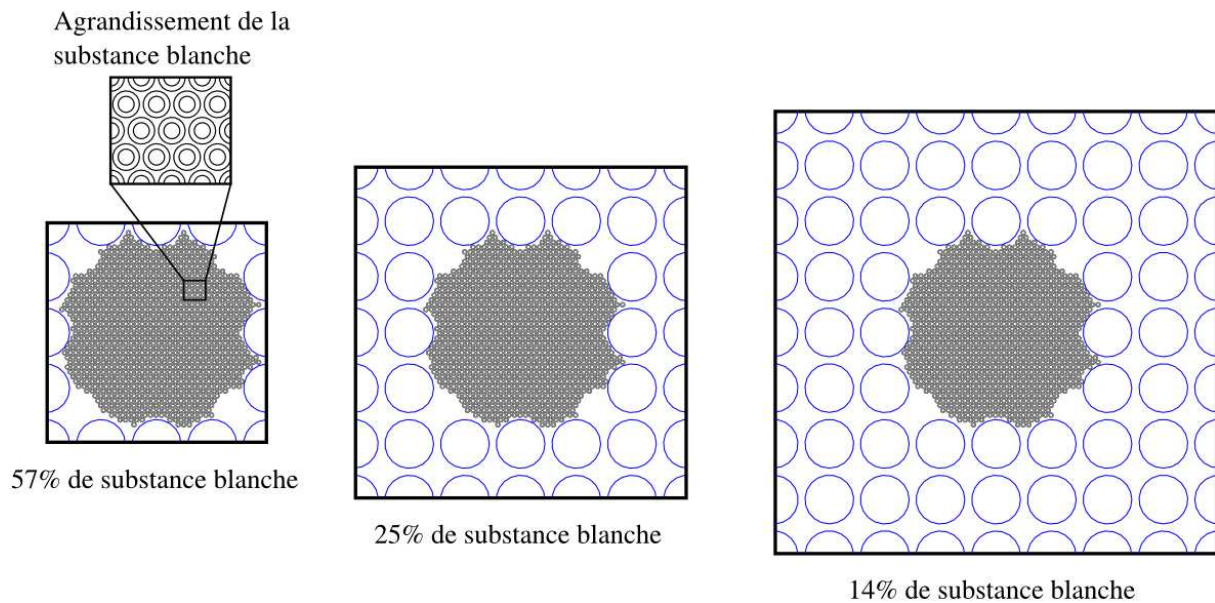
Pour tenir compte de la structure complexe et hétérogène du cerveau, nous avons modélisé une géométrie contenant un faisceau de fibres entouré par des sphères représentant les corps cellulaires. Ce modèle dit modèle mixte est composé à la fois de substance blanche et de substance grise.

Nous caractérisons ce modèle par sa fraction volumique de substance blanche par rapport au volume total. La figure 3.16 présente trois modèles avec des fractions volumiques de substance blanche de 57%, 25% et 14%. Cette variation est obtenue en augmentant la taille de la maille élémentaire par la présence d’un plus grand nombre de sphères. Le nombre de cylindres composant le faisceau de fibres est gardé constant quelle que soit la fraction volumique. Les cylindres représentant les fibres axonales ont un diamètre de  $1\ \mu m$  et sont ordonnés de façon hexagonale. Les sphères représentant les corps cellulaires ont un diamètre de  $10\ \mu m$  et sont ordonnés selon un réseau cubique centré. Dans ce modèle, l’espace extracellulaire est de 30%, aussi bien autour des cylindres qu’around des sphères.

### 3.2.4 Modèle composite

La modélisation des tissus cérébraux à travers les différents modèles présentés ci-dessus permet de faire varier un certain nombre de paramètres afin de réaliser des modèles les plus réalistes possibles. Le choix de formes géométriques simples telles que les cylindres et les sphères ont permis de développer un algorithme très rapide. L’inconvénient majeur de





**Figure 3.16** – Modèles de substance mixte pour différentes fractions volumiques du faisceau de substance blanche entouré par des cellules de la substance grise.

ce type de géométries est la flexibilité partielle pour la réalisation de nouveaux modèles plus complexe tendant vers une description plus complète du cerveau. Ainsi, dans les différents modèles de substance blanche que nous avons développés, l'ensemble des fibres sont alignées selon une même direction définie dans notre cas par l'axe  $z$ . D'autre part, dans le modèle de substance mixte, la variation du rapport substance blanche / substance grise n'est pas totalement satisfaisant. Avec ce modèle, il n'est pas possible d'atteindre des fractions supérieures à 57% sans changer ni la taille des sphères ni le faisceau de substance blanche comme le montre la figure 3.16.

Dans cette partie, nous proposons un nouveau modèle, dit modèle composite, basé sur une nouvelle idée qui consiste à fusionner des résultats de plusieurs simulations pour simuler un modèle plus complexe. Ce modèle numérique possède l'avantage d'être simple à générer, minimisant d'une façon générale le temps de calcul de l'ensemble des simulations.

#### 3.2.4.1 Principe du modèle composite

Le principe du modèle composite repose sur l'analyse d'une simulation qui résulte de la fusion d'un ensemble de simulations indépendantes. Le rationnel de ce modèle tient compte d'une propriété du mouvement Brownien modélisé par la simulation Monte Carlo: chaque particule se déplace aléatoirement et de façon indépendante des autres particules.

Tenant compte de cette remarque, l'idée que nous proposons est de rassembler les vecteurs positions des particules provenant de simulation dans différentes géométries. À partir de ces vecteurs positions qui constituent le modèle composite, on peut calculer l'atténuation du signal RMN de diffusion dans un gradient de champ magnétique.

Ainsi, dans le cas d'une géométrie composée de deux géométries simples, on obtient une simulation dans laquelle une partie des particules s'est déplacée dans une géométrie 1 et

une autre partie des particules s'est déplacée dans une géométrie 2.

Le modèle composite est donc un assemblage de plusieurs modèles géométriques qui sont explorés par les particules au cours de la simulation Monte Carlo. Une hypothèse sous-jacente au modèle composite est que chaque particule explore une seule géométrie au cours de la diffusion. Les différentes géométries sont donc indépendantes les unes des autres sans échange de particule.

Dans les deux paragraphes suivants, nous présentons les deux modèles composites que nous avons réalisés et dont les résultats sont donnés dans le chapitre 4.

### 3.2.4.2 Modèle composite de substance blanche

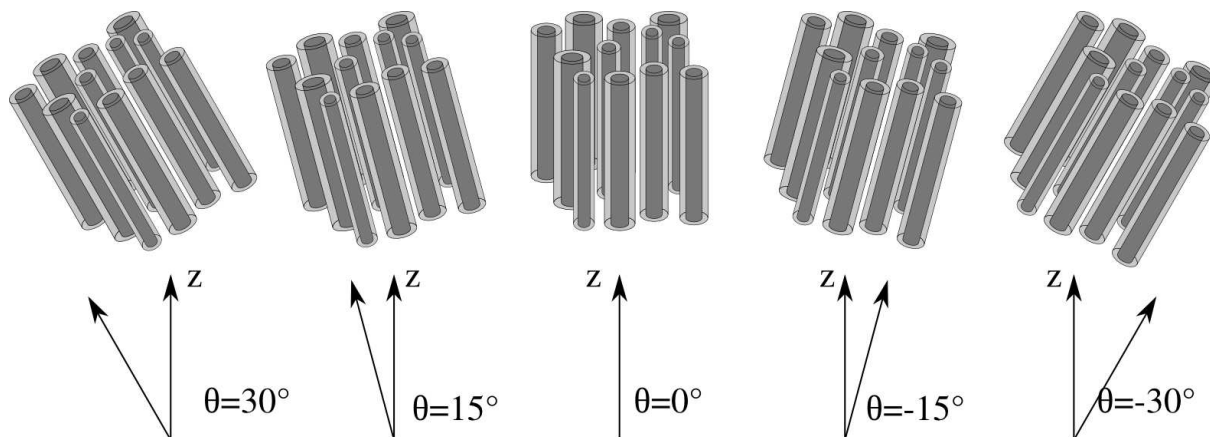
Le modèle composite de substance blanche simule des faisceaux de fibres avec des orientations différentes. L'orientation de chaque faisceau (représenté par un modèle géométrique) est défini par un angle  $\theta$  entre l'axe des cylindres et la direction  $\vec{z}$ . Les modèles géométriques de substance blanche sont créés avec des cylindres tous orientés dans la direction  $\vec{z}$  ( $\theta = 0^\circ$ ). Pour obtenir les résultats de simulation Monte Carlo dans une géométrie dont l'axe ne serait pas orienté selon  $\vec{z}$ , on simule tout d'abord la diffusion dans la géométrie de référence ( $\theta = 0^\circ$ ). À l'issue de cette simulation, le vecteur position de chaque particule est obtenu par une rotation d'angle  $\theta \neq 0^\circ$ . Cette procédure est équivalente à une simulation qui serait effectuée dans une géométrie inclinée d'un angle  $\theta$ , simulation que nous ne sommes pas mesure de faire avec notre algorithme.

Le modèle composite de substance blanche que nous proposons consiste à réaliser plusieurs simulations dans plusieurs modèles de substance blanche. Ces modèles ont une forme identique mais l'orientation du faisceau est différent pour chaque modèle (figure 3.17). Les simulations ainsi réalisées permettent de calculer le signal dans une géométrie où les fibres ne sont pas toutes alignées dans la direction  $z$ . Le tableau 3.2 récapitule la composition des modèles composites de substance blanche utilisés dans le chapitre 4.

### 3.2.4.3 Modèle composite de substance mixte

Comme nous l'avons décrit dans le paragraphe modèle mixte, nous avons réalisé un modèle comportant de la substance grise traversée par un faisceau de substance blanche. En faisant varier la taille du faisceau de substance blanche, nous avons réalisé différentes géométries dans lesquelles la fraction volumique de substance blanche varie de 0% à 57%. Étant donnée la taille des sphères dans le modèle mixte, il n'était pas possible de créer un modèle dans lequel la fraction volumique de substance blanche est supérieure à 57%.

En utilisant le principe de la simulation du modèle composite, nous avons pu créer un modèle composite de substance mixte dans lequel il devient facile de faire varier la fraction volumique de substance blanche entre 0% et 100%. La variation de la fraction de substance blanche est réalisée en concaténant plusieurs fois les simulations dans la substance blanche et dans la substance grise pour obtenir la fraction volumique souhaitée.



**Figure 3.17** – Modèle composite de substance blanche formé par plusieurs modèles de substance blanche ordonnée dont l’axe du faisceau de fibres est incliné par rapport à l’axe  $z$ . Pour simplifier le schéma, uniquement cinq modèles différents ont été représentés alors que dans les simulations onze modèles différents sont assemblés.

Modèle composite											
Écart	Orientation de l’axe pour chacun des onze modèles: $\theta$										
5°	-2.5°	-2°	-1.5°	-1°	-0.5°	0°	0.5°	1°	1.5°	2°	2.5°
10°	-5°	-4°	-3°	-2°	-1°	0°	1°	2°	3°	4°	5°
20°	-10°	-8°	-6°	-4°	-2°	0°	2°	4°	6°	8°	10°
40°	-20°	-16°	-12°	-8°	-4°	0°	4°	8°	12°	16°	20°
60°	-30°	-24°	-18°	-12°	-6°	0°	6°	12°	18°	24°	30°
80°	-40°	-32°	-24°	-16°	-8°	0°	8°	16°	24°	32°	40°
100°	-50°	-40°	-30°	-20°	-10°	0°	10°	20°	30°	40°	50°
120°	-60°	-48°	-36°	-24°	-12°	0°	12°	24°	36°	48°	60°
140°	-70°	-56°	-42°	-28°	-14°	0°	14°	28°	42°	56°	70°

**Tableau 3.2** – Définition des modèles composites de substance blanche. Onze modèles de substance blanche avec des directions différentes permettent de définir un modèle composite caractériser par l’angle “écart” qui correspond à l’angle entre les deux modèles les plus inclinés.

Il est également important de remarquer que le temps de simulation dans un modèle de substance mixte est beaucoup plus long à cause du nombre importants d'éléments (cylindres et sphères) dans ce type de géométrie. Ainsi, l'intérêt d'utiliser le principe du modèle composite réside également dans un gain de temps de simulation très important.

À titre d'exemple, pour une valeur de fraction volumique de substance blanche donnée, le modèle composite nécessite un temps de calcul d'environ 30 minutes (20 minutes pour le modèle de substance blanche et 10 minutes pour le modèle de substance grise) alors que le modèle mixte nécessite un temps de calcul pouvant aller jusqu'à 1440 minutes (modèle mixte composé de 4444 éléments). Des données de temps de simulations sont résumées dans le tableau 3.3 à la fin de ce chapitre.

## 3.3 Considérations pratiques des simulations liées aux modèles géométriques

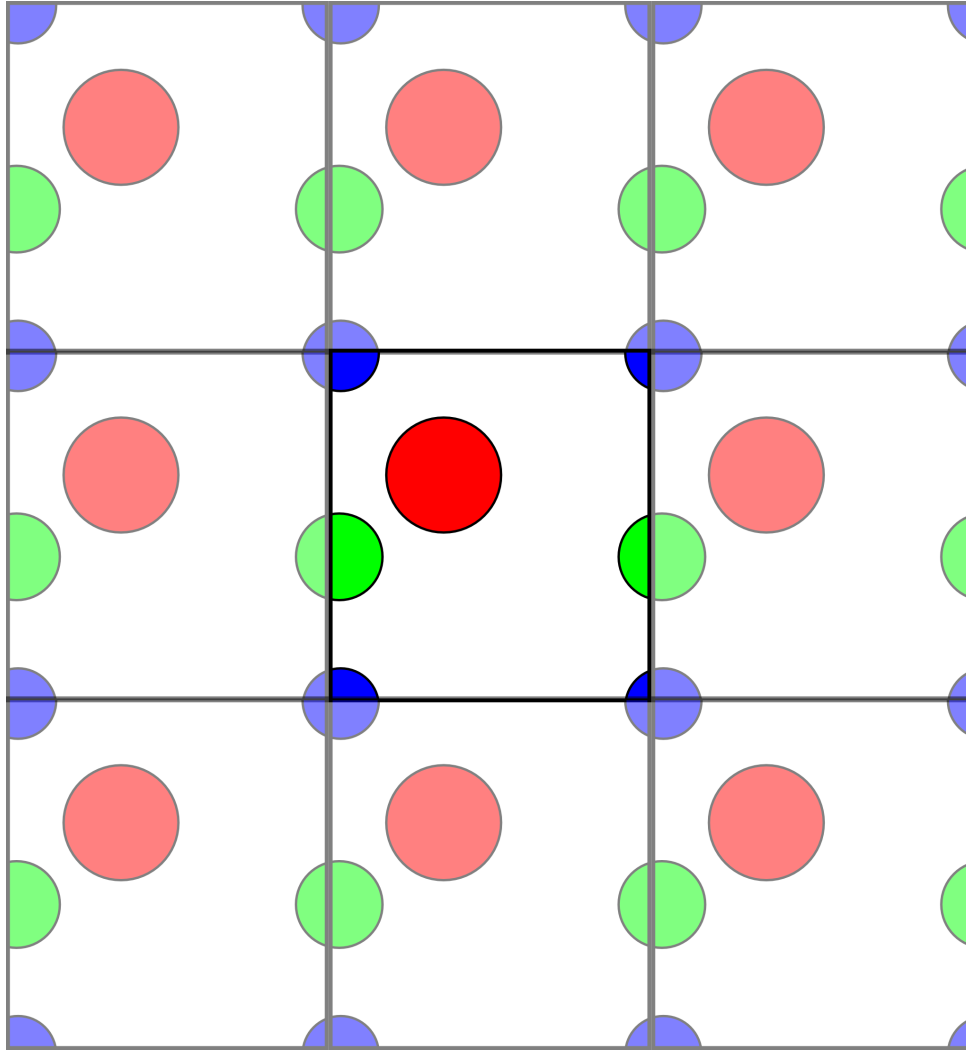
### 3.3.1 De la maille élémentaire au modèle géométrique

Quel que soit le modèle géométrique (substance blanche, substance grise, substance mixte, ordonné ou non), les paramètres impliqués pour le générer permettent de définir une maille élémentaire. Comme le montre la figure 3.18, la maille élémentaire permet de créer une géométrie de taille infinie. Cette maille est définie par:

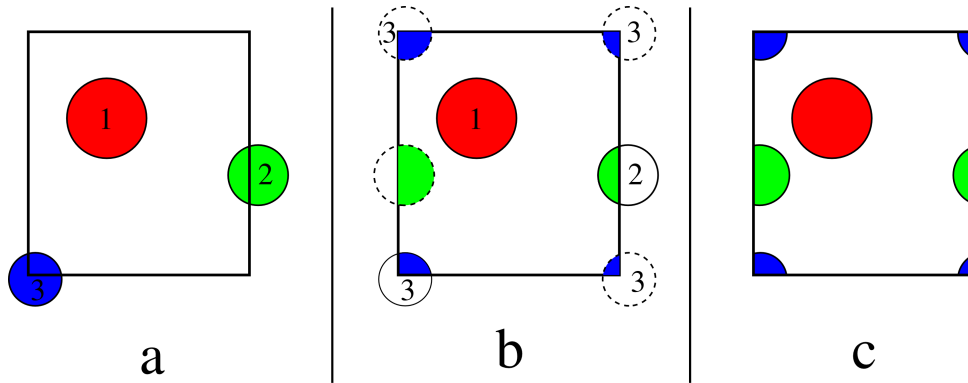
1. sa taille définissant le bord de la maille
2. un nombre fini d'éléments (cylindres et/ou sphères)
3. les coordonnées spatiales et la taille de chaque élément (coordonnées du centre et rayon). Les coordonnées du centre de la sphère sont données par une position tridimensionnelle  $(x, y, z)$  alors que les coordonnées du centre d'un cylindre sont données par une position bidimensionnelle  $(x, y)$  alignant le cylindre dans la direction  $z$ .

Notons que pour générer une maille élémentaire, les coordonnées des éléments sont calculées dans le cas d'un arrangement ordonné et sont tirées aléatoirement dans le cas d'un arrangement désordonné.

En pratique, les éléments sont placés séquentiellement dans la géométrie. Pour chaque nouvel élément placé, deux tests sont effectués. Un premier test permet de détecter si le nouvel élément recouvre une partie d'un autre élément déjà présent dans la maille élémentaire. Si c'est le cas, son rayon est conservé mais un nouveau centre lui est attribué aléatoirement. Cette opération est répétée autant de fois que nécessaire jusqu'à ce que le nouvel élément arrive à trouver un emplacement libre dans la maille élémentaire. Un second test permet de détecter si le nouvel élément recouvre un bord de la maille élémentaire (figure 3.19). Dans ce cas, l'élément est dupliqué sur le bord opposé. Cette duplication



**Figure 3.18** – Schéma montrant la géométrie formée par une maille élémentaire. La partie centrale correspond à la maille élémentaire. En juxtaposant, cette maille, on définit la géométrie infinie du modèle.



**Figure 3.19** – Schéma montrant la réplique des éléments positionnés en bordure de la géométrie. a - Les cercles 1, 2 et 3 en trait plein sont positionnés aléatoirement. b - Les cercles en pointillés sont générés par réplique des cercles principaux lorsque ceux-ci sont positionnés en bordure de la géométrie. c - La maille élémentaire est obtenue après la réplique des éléments positionnés en bordure de géométrie.

permet de s'assurer que la maille élémentaire permet de générer une géométrie continue par répétition de celle-ci dans les trois directions spatiales.

La géométrie formée par cette procédure permet de prendre en compte ce qui se passe lorsqu'une particule quitte la maille élémentaire. L'utilisation d'une géométrie périodique permet de former une géométrie de taille infinie. La position réelle des particules (dans le milieu infini) est utilisée pour le calcul du déphasage des spins. Cependant, pour calculer le rebond sur les parois de la géométrie, c'est la position équivalente située à l'intérieur de la maille élémentaire qui est utilisée. Cette position équivalente est obtenue à partir de la position réelle modulo la taille de la maille élémentaire.

### 3.3.2 Paramètres géométriques interdépendants: méthode d'ajustement

Les modèles sont caractérisés par les fractions volumiques des différents compartiments qui les composent et par le rayon moyen des fibres et/ou des sphères. Dans un modèle ordonné dont le diamètre des éléments est constant, la fraction volumique extracellulaire peut être calculée par des considérations géométriques. Par exemple, dans le cas d'un modèle hexagonal de substance blanche (figure 3.12), on peut déterminer la relation géométrique suivante:

$$d = \sqrt{\frac{\pi r^2}{(1 - f_{extracell}) \cos(30^\circ)}}$$

où  $f_{extracell}$  est la fraction volumique extracellulaire,  $r$  est le rayon des fibres et  $d$  est l'espacement entre les centres de deux fibres consécutives. À partir de cette expression, la fraction volumique extracellulaire peut être déterminée par le choix de la distance  $d$ .

Cependant, dans le cas des modèles désordonnés et aléatoires, il n'est plus possible de

prédire les valeurs du diamètre moyen et de la fraction volumique extracellulaire avant la génération du modèle. Afin de contrôler ces deux valeurs indépendamment, nous changeons certains paramètres de la géométrie après que celle-ci ait été générée. Nous décrivons ici comment contrôler le diamètre moyen et la fraction volumique extracellulaire de la géométrie indépendamment l'un de l'autre.

### 3.3.2.1 Diamètre des compartiments

Une homothétie multiplie les distances d'un objet sans changer sa forme. Elle est caractérisée par un facteur d'homothétie  $k$ . La modification du diamètre moyen d'une géométrie peut être effectuée par l'application d'une homothétie d'un facteur  $k$ . La valeur de  $k$  doit être le rapport entre le diamètre moyen voulu et le diamètre moyen de la géométrie avant modification. L'homothétie a pour effet de modifier le diamètre de chaque élément, la taille de la maille élémentaire et la position de chaque élément du facteur  $k$  par rapport au centre du repère dans la géométrie (ce centre se trouve dans le coin en bas à gauche d'une géométrie). Ainsi, la forme de la géométrie est préservée, les fractions volumiques sont identiques et le diamètre moyen est modifié.

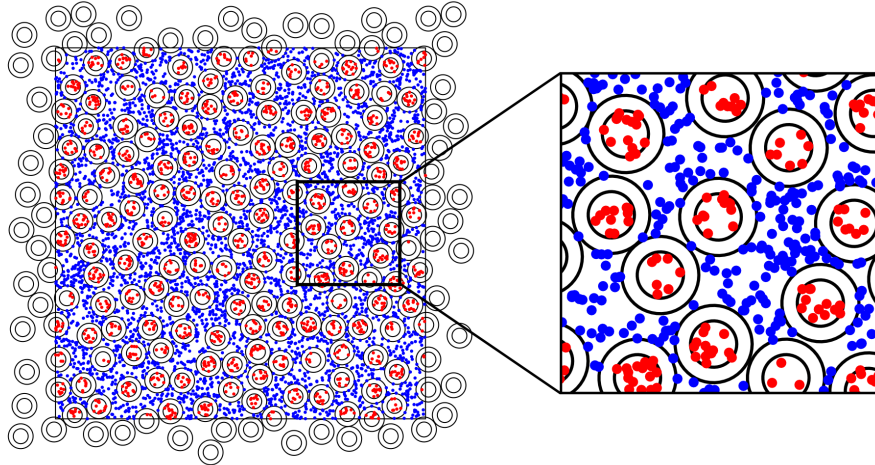
### 3.3.2.2 Fraction volumique extracellulaire

Pour modifier la fraction volumique extracellulaire sans changer le diamètre moyen de la géométrie, on applique une homothétie à la géométrie de la même façon que pour changer le diamètre moyen. Cependant, dans ce cas, nous faisons en sorte de conserver le diamètre des éléments à leur valeur initiale. Dans ce cas, les fractions volumiques de la géométrie sont modifiées sans changer le diamètre moyen des éléments.

Lorsqu'on souhaite diminuer la fraction volumique extracellulaire, il est possible qu'un certain nombre d'éléments commencent à se superposer. Ce cas ne pose pas de problème particulier car nous avons mis en place une méthode qui permet de mimer une déformation des éléments lorsqu'ils se superposent. Cette déformation est produite par la méthode utilisée pour le déplacement des particules dans ce contexte que nous décrivons au paragraphe 3.3.4. C'est uniquement lors de cette étape que des superpositions peuvent se produire puisque nous n'avons pas rendu cela possible lors de la génération des mailles élémentaires.

### 3.3.3 Répartition des particules dans les compartiments

Avant de lancer une simulation pour calculer le signal RMN de diffusion, la géométrie et le nombre de particules sont préalablement définis. Pour répartir ces particules dans les différents compartiments (intra-axonal, intra-soma et extracellulaire), la fraction volumique de chaque compartiment est calculée à partir des données de la géométrie. Ces données correspondent à l'ensemble des positions des sphères et/ou des cylindres de la géométrie



**Figure 3.20** – Schéma montrant la répartition de 5000 particules dans un modèle de substance blanche désordonné. Les particules en rouge sont situées dans le compartiment intra-axonal et les particules en bleu sont situées dans le compartiment extracellulaire.

ainsi que de leur diamètre respectif. On obtient ainsi les fractions volumiques intra-axonal, intra-soma et extracellulaire. À partir de ces valeurs, on affecte à chaque compartiment la même fraction de particule que sa fraction volumique. Pour cela l’algorithme est bâti de la façon suivante.

Supposons que l’espace extracellulaire possède une fraction volumique  $f_{extracell}$  de 0.2 et que le nombre de particules totales est  $N = 10^5$ . Le nombre de particules à placer dans l’espace extracellulaire est  $N_{extracell} = N \times f_{extracell} = 2 \times 10^4$ . Pour placer ces  $2 \times 10^4$  particules dans l’espace extracellulaire, on procède de la façon suivante. Une position est attribuée de façon aléatoire aux  $N_{extracell}$  particules dans la géométrie. Les particules étant situées dans l’espace extracellulaire sont conservées à cette position. Pour les particules ne se trouvant pas dans l’espace extracellulaire, une nouvelle position leur est attribuée aléatoirement. Cette procédure est réalisée autant de fois que nécessaire jusqu’à ce que l’ensemble des  $N_{extracell}$  particules soit positionnées dans le compartiment extracellulaire. La même démarche est ensuite réalisée pour les deux autres compartiments. On obtient ainsi une répartition des particules homogène dans l’ensemble des compartiments (figure 3.20).

Dans nos simulations, le compartiment de la myéline est considéré comme ne participant pas au signal RMN car la valeur de  $T_2$  intrinsèque à ce compartiment est faible. Peled considère une valeur de  $T_2 = 10\text{ ms}$  pour les molécules d’eau liées dans la myéline de la substance blanche Peled (2007). Par conséquent et pour simplifier les calculs, aucune particule n’est placée dans le compartiment de la myéline.

### 3.3.4 Affectation d’une particule dans un compartiment

Comme nous l’avons annoncé précédemment, une des étapes de calcul consiste à déterminer le compartiment auquel appartient une particule définie par sa position, c’est-à-dire



ses coordonnées dans le modèle géométrique. Sachant que l'ensemble des positions des éléments de la géométrie sont connues, on compare la position de la particule à celles des éléments de la géométrie. Dans le cas d'un élément sphérique, la comparaison est effectuée en trois dimensions, c'est-à-dire avec les coordonnées  $x$ ,  $y$  et  $z$  de la position de la particule et du centre de la sphère. Dans le cas d'un cylindre, la position de la particule est comparée à la position du cylindre dans le plan  $(x, y)$  sachant que les cylindres sont orientés dans la direction  $z$ . Si la distance ainsi calculée est plus petite que le rayon de l'élément (sphère ou cylindre), la particule est définie comme appartenant à cet élément. Dans le cas où la particule n'appartient à aucun élément de la géométrie, elle est considérée comme appartenant au compartiment extracellulaire.

**Éléments superposés** Dans le calcul permettant la détermination du compartiment auquel appartient une particule, une étape supplémentaire est nécessaire dans le cas où la géométrie considérée est formée d'éléments superposés (paragraphe 3.3.2.2). Dans ce cas, la particule peut appartenir à deux compartiments distincts si elle se situe dans le volume d'intersection de deux sphères. Le compartiment auquel elle appartient est déterminé en considérant le plan formé par l'intersection de deux sphères. En calculant le produit scalaire  $I\vec{C}_1.I\vec{P}_0$ , le signe permet de déterminer le côté auquel appartient le point  $P_0$ . Si le produit scalaire est positif, la particule appartient à la sphère  $\mathcal{S}_1$  dans le cas contraire, la particule appartient à la sphère  $\mathcal{S}_2$ .

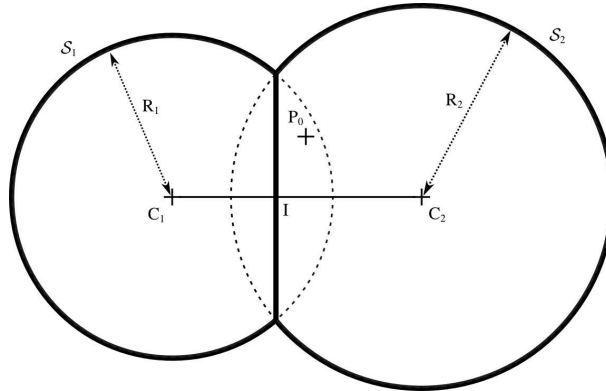
Au cours de leur déplacement, les particules rebondissent sur les parois des éléments. Pour des éléments superposés, c'est le plan d'intersection qu'ils forment qui définit une nouvelle barrière dans la géométrie. Les coordonnées du points  $I$  sont nécessaires et peuvent être calculées grâce à la distance  $\bar{C}_1I$ . Celle-ci est obtenue à partir de la distance  $C_1C_2$  et des rayons  $R_1$  et  $R_2$  par la formule:

$$\bar{C}_1I = \frac{C_1\bar{C}_2^2 + R_1^2 - R_2^2}{2C_1\bar{C}_2} \quad (3.20)$$

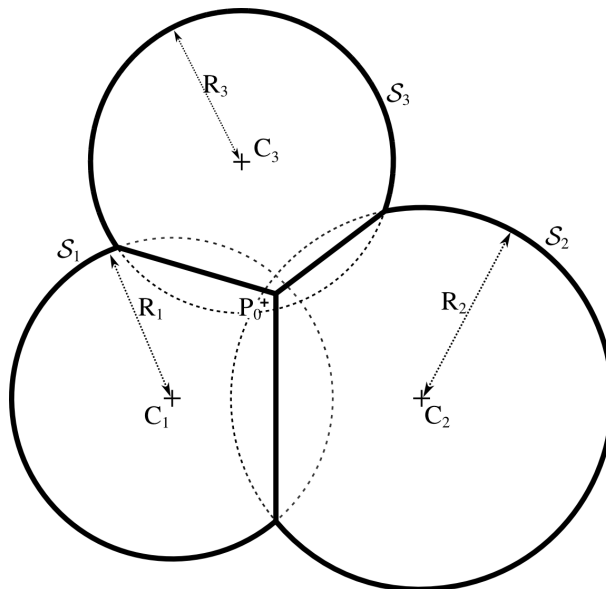
Dans certains cas, lorsque la fraction volumique extracellulaire est très réduite, trois compartiments peuvent être superposés formant une zone où une particule se trouve à l'intérieur des trois sphères simultanément. Dans ce cas précis, la procédure effectuée se base sur le principe présenté dans le cas à deux compartiments superposés. On considère tout d'abord les sphères 1 et 2, pour lesquelles on détermine si la particule appartient à l'une ou à l'autre des sphères. Supposons que la particule est du côté de la sphère 1, on détermine alors si la particule appartient à la sphère 1 ou 3. Le résultat final permet d'obtenir le compartiment dans lequel la particule est située.

### 3.3.5 Modélisation des échanges

Nous avons introduit les échanges dans le modèle de substance grise. Ceci signifie que des particules peuvent passer du compartiment extracellulaire vers le compartiment intra-



**Figure 3.21** – Schéma montrant l'intersection entre deux sphères. Le plan formé par l'intersection des deux sphères permet de définir la paroi qui sépare les deux compartiments dans le modèle. Le point  $I$  correspond à l'intersection entre le plan et la droite formée par les centres des sphères  $C_1$  et  $C_2$ . Dans le schéma, le point  $P_0$  se trouve à l'intérieur des deux sphères mais du point de vue de l'algorithme, il appartient au compartiment  $S_2$ . La partie des sphères en pointillé ne forment plus une barrière à la diffusion.



**Figure 3.22** – Schéma montrant l'intersection entre trois sphères. Trois plans sont formés entre les sphères deux à deux. Les particules sont soumises à une géométrie formée par ces nouvelles barrières.

soma et vice-versa. Ces échanges sont régis par une probabilité de passage d'un compartiment à l'autre. Cette probabilité est constante et identique pour toutes les particules au cours de la simulation. Elle est donnée par une valeur  $p$  comprise entre 0 et 1. Le processus d'échange est le suivant. Au cours d'un déplacement élémentaire, lorsqu'une particule rencontre une paroi, soit elle est réfléchi sur cette paroi tel que décrit au paragraphe 3.1.1.3, soit elle traverse la paroi sans être déviée le long de son chemin. Le choix entre ces deux possibilités est obtenu en tirant un nombre aléatoire entre 0 et 1, et ce nombre est comparé à la probabilité de passage  $p$ . Cette méthode de modélisation des échanges a été proposée par Peled (2007) dans des simulations numériques de la substance blanche. Nous l'appliquons ici aux échanges entre l'espace extracellulaire et les sphères du modèle mais nous gardons les fibres de substance blanche toujours imperméables. D'autres modèles d'échange plus complet existe et notamment une publication récente analyse le modèle de Kärger dans des simulations Monte Carlo de la diffusion Fieremans et al. (2010).

## 3.4 Synthèse

Tous les outils de simulations présentés dans ce chapitre ont été développés au cours de ces travaux de thèse. Ces outils peuvent être divisés en trois parties distinctes et correspondent aux trois étapes nécessaires pour l'obtention des résultats d'une simulation du signal RMN de diffusion dans un modèle donné:

1. la création d'un modèle géométrique qui représente un environnement de tissu cérébral. Il s'agit de créer un modèle à partir d'une organisation spatiale des éléments dans une maille élémentaire pour former la géométrie finale. Un fichier contenant l'ensemble des paramètres relatifs à la géométrie est enregistré et constitue une donnée en entrée pour la simulation Monte Carlo.
2. la modélisation de la diffusion des particules au sein de cette géométrie. Pour cela, il faut définir la valeur des paramètres de simulation qui sont résumés dans le tableau 3.1 et indiquer le fichier du modèle géométrique à utiliser. Un fichier de sortie contient l'ensemble des paramètres initiaux de la simulation et du modèle géométrique, et les vecteurs positions de toutes les particules qui permettront le calcul de la phase du signal.
3. le calcul de l'atténuation du signal en fonction du paramétrage des gradients de diffusion: le nombre et l'orientation des gradients de diffusion, et la valeur de  $b$ . Les courbes obtenues sont ensuite ajustées avec un modèle pour extraire les paramètres souhaités (ADC, paramètres du DTI).

L'ensemble de ces outils sont accompagnés d'un manuel d'utilisation pour permettre une prise en main rapide. Émilie Langard, en stage de master 2, a utilisé ces outils pour simuler certains résultats qui seront présentés dans le chapitre 4.

Modèle	Nombre d'éléments	$N$	$N_{pas}$	Temps de simulation
Milieu libre	0	$10^3$	2500	1.8 s
Milieu libre	0	$10^5$	2500	172 s
Milieu libre	0	$10^5$	5000	388 s
Substance blanche ordonnée	24	$10^5$	2500	20 min
Substance blanche désordonnée	220	$10^5$	2500	132 min
Substance grise ordonnée	14	$10^5$	2500	9 min
Substance mixte	2576	$10^5$	1500	770 min
Substance mixte	4444	$10^5$	1500	1440 min

**Tableau 3.3** – Temps de calcul des simulations donnés pour différents modèles de tissu cérébral en fonction de nombre de particules  $N$ , du nombre de pas élémentaire  $N_{pas}$  et du nombre d'éléments (sphères et cylindres) dans la géométrie. Les simulations sont effectuées sur un ordinateur équipé d'un processeur 64 bits Intel Xeon à 3.2 Ghz (4 CPU) et de 16 Go de mémoire RAM.

Le temps de simulation dépend à peu près linéairement du nombre de particules et du nombre de pas élémentaire. D'autre part, le temps de calcul dépend également fortement du nombre d'éléments inclus dans la géométrie. À titre indicatif, le tableau 3.3 indique les temps de calcul de simulation effectués avec différents paramètres.



---

---

# CHAPITRE 4

---

## Résultats des simulations dans des modèles du tissu cérébral et données *in vivo*

### Sommaire

---

<b>4.1</b>	<b>Modèles de substance blanche</b>	<b>84</b>
4.1.1	Compartimentation et origine	84
4.1.2	Influence du diamètre des axones	89
4.1.3	Influence du volume extracellulaire	90
4.1.4	Influence du temps de diffusion	93
4.1.5	Influence de la dispersion angulaire des axones	93
<b>4.2</b>	<b>Modèles de substance grise</b>	<b>96</b>
4.2.1	Compartimentation et facteur de gradient	96
4.2.2	Influence de la géométrie	99
4.2.3	Influence du temps de diffusion	101
4.2.4	Échange	101
<b>4.3</b>	<b>Modèles de substance mixte</b>	<b>103</b>

---

Potentiellement, une expérience RMN de diffusion, permet d'accéder à l'imagerie des microstructures cérébrales et à leur organisation, mais des questions concernant l'interprétation des signaux mesurés, en relation avec les paramètres expérimentaux et le milieu exploré, demeure complexe.

Ce chapitre, présente des études avec des résultats de simulations qui s'appuient sur les modèles géométriques que nous avons développés, décrits dans le chapitre 3. L'ensemble des études présentées dans ce chapitre, ont été orientées pour répondre à des questions qui permettraient d'interpréter le signal RMN de diffusion ou encore pour valider le modèle géométrique. Il s'agit de pouvoir clarifier et discerner le rôle des paramètres d'acquisition et ceux relatifs à la géométrie de l'échantillon pour cerner leur influence et contribution au signal RMN de diffusion.

Un aspect intéressant des simulations est le fait de pouvoir analyser le signal provenant de chaque compartiment séparément et de façon indépendante, ce qui expérimentalement n'est pas possible. Les résultats numériques permettent ainsi d'identifier la contribution de chacun des compartiments au signal total.

Comme les paramètres d'acquisition sont intimement liés aux paramètres de la géométrie du milieu, la problématique est complexe et peut être abordée de plusieurs façons. Dans un milieu hétérogène comme le cerveau, il est très difficile de parler de temps de diffusion ou encore de facteur  $b$ , sans évoquer la compartimentation et la restriction ou encore de discuter l'orientation des gradients sans évoquer l'anisotropie géométrique du milieu. Ce chapitre présente des résultats de simulation issus d'un modèle géométrique donné, susceptible de traiter spécifiquement un paramètre que ce soit un paramètre lié à l'acquisition du signal RMN de diffusion ou encore à la géométrie du modèle.

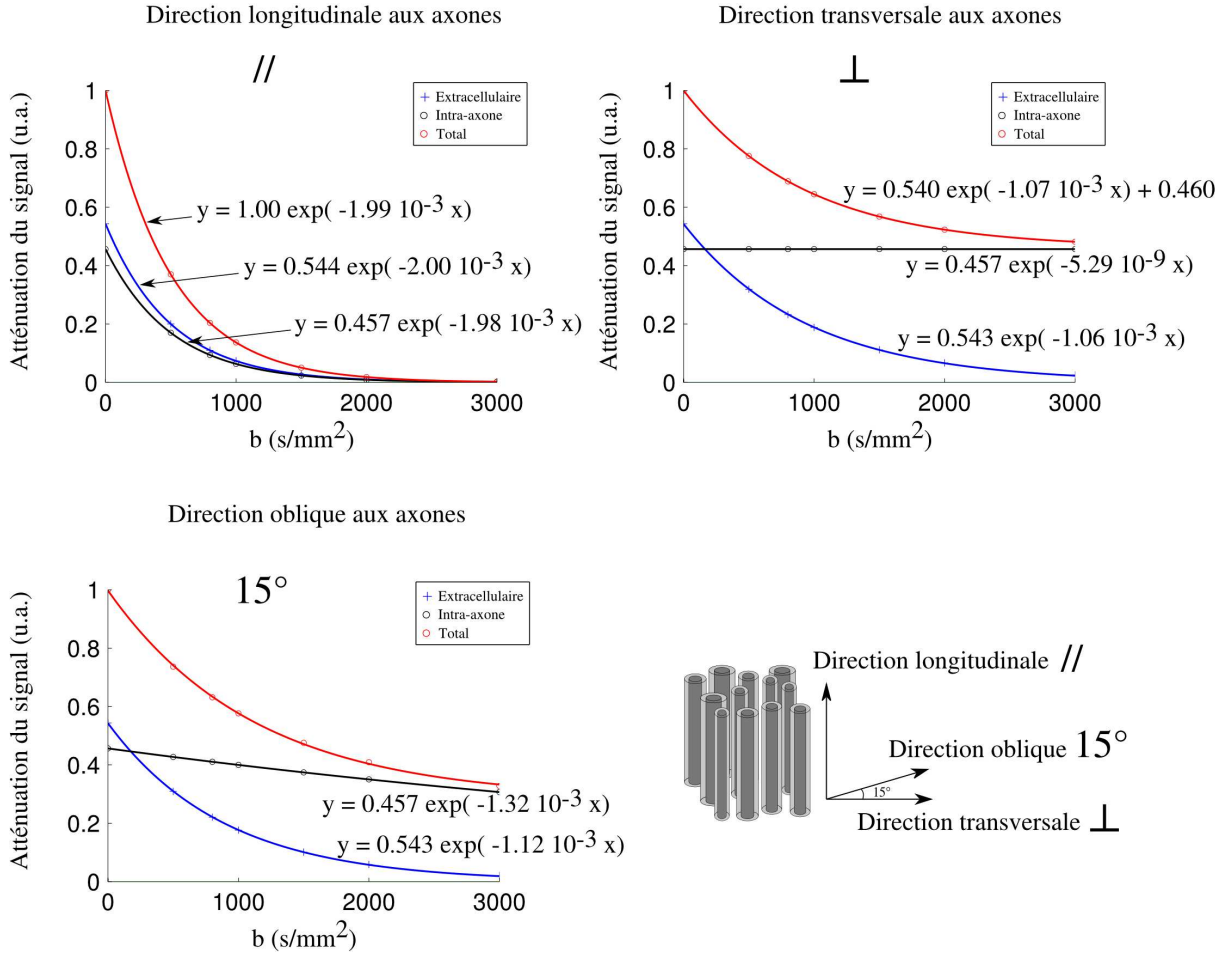
Par ailleurs, il nous a semblé judicieux que les résultats de simulation soient complétés pour comparaison avec des données *in vivo*. Ce chapitre présente également des résultats d'expériences *in vivo* sur cerveau de rat réalisées au cours de cette thèse.

## 4.1 Modèles de substance blanche

### 4.1.1 Compartimentation et origine

Dans cette section, nous étudions les relations entre les paramètres d'acquisition de l'imagerie de diffusion et les paramètres du DTI pour différents modèles géométriques de substance blanche.

Ici, nous étudions le modèle ordonné de substance blanche où trois compartiments sont considérés: l'espace extracellulaire, l'espace intra-axonale et la myéline. Le diamètre des fibres est fixé à  $1\ \mu m$ , la fraction volumique extracellulaire est de 30%, la fraction volumique intra-axonale de 25.5% et la myéline de 44.8%. Comme le temps de relaxation de l'eau dans la myéline est très court, de l'ordre de  $10\ ms$  [Peled \(2007\)](#), sa contribution au



**Figure 4.1** – Atténuation du signal en fonction de  $b$  dans un modèle de substance blanche dans le cas de trois directions de gradient de diffusion: parallèle, oblique et perpendiculaire à l'axe des axones. Les simulations ont été réalisées avec un temps de diffusion de 20 ms.

signal RMN de diffusion est nulle. Pour simuler simplement ce cas, nous n'affectons pas de particules au compartiment de la myéline et nous ne considérons que deux compartiments.

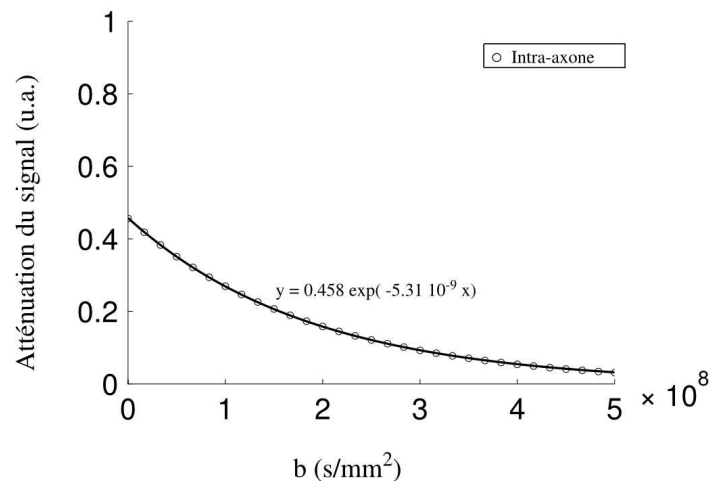
La figure 4.1 montre l'atténuation du signal en fonction de  $b$  variant entre 0 et 3000 s/mm<sup>2</sup> en provenance des différents compartiments. Trois orientations des gradients de diffusion sont étudiées: une orientation perpendiculaire à l'axe des axones, une orientation écartée de 15° et enfin une orientation parallèle.

Lorsque le gradient de diffusion est dans la direction parallèle à l'axe des axones, la décroissance du signal est mono-exponentielle pour les deux compartiments et pour le signal total. Dans cette direction, les particules ne sont pas restreintes au cours de leur déplacement et le coefficient de diffusion apparent est égal à  $D_0 = 2.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , celui introduit dans les paramètres initiaux de la simulation. Le signal total est donc une décroissance exponentielle dont l'ADC est égale à  $D_0$ .

Lorsque le gradient de diffusion est dans la direction perpendiculaire à l'axe des axones, les signaux des compartiments intra-axonale et extracellulaire sont très différents. Dans le compartiment extracellulaire, la décroissance est mono-exponentielle avec un ADC de  $1.06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} < D_0$ . Les particules extracellulaires se trouvent dans un espace plus



Signal intra-axonal dans un modèle de substance blanche

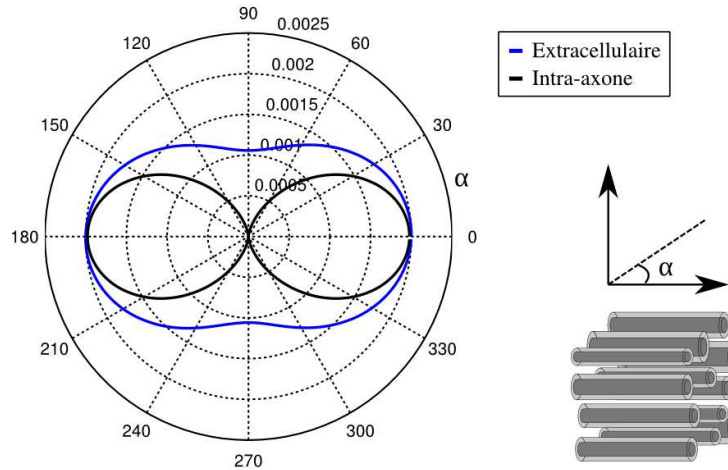


**Figure 4.2** – Atténuation du signal des particules intra-axonales pour une gamme de valeurs de  $b$  compris entre 0 et  $5 \times 10^8 s/mm^2$  dans un modèle de substance blanche et dans une direction de gradient de diffusion transversale aux axones.

ou moins restreint et expérimentent les parois des compartiments. Dans le cas de particules du compartiment intra-axonal, on n’observe aucune atténuation du signal. Celui-ci demeure constant pour des valeurs de  $b$  comprises entre 0 et  $3000 s/mm^2$ . La valeur d’ADC obtenue est donc très faible. Ainsi la gamme de  $b$  utilisée ne permet pas de détecter une atténuation du signal. En revanche, lorsque la gamme de  $b$  est beaucoup plus importante ( $[0 - 5 \times 10^8] s/mm^2$ ), on observe une décroissance exponentielle (figure 4.2). Notons que pour une valeur de  $b$  bien supérieure à  $3000 s/mm^2$ , la contribution du signal extracellulaire est nulle. Par conséquent, le signal total correspond au signal intra-axonal. Expérimentalement, il n’est pas souvent envisageable d’utiliser des gammes de  $b$  très élevées et les valeurs usuelles utilisées sont souvent inférieures à  $2000 s/mm^2$ . Ainsi lorsque le gradient est appliqué transversalement aux axones, le signal intra-axonal est une constante et l’atténuation du signal total est exclusivement due à la diffusion dans le milieu extracellulaire.

Dans le modèle de substance blanche et pour chaque compartiment, on constate que l’ADC varie de sa valeur maximale lorsque le gradient est parallèle aux axones à une valeur minimale lorsque le gradient est perpendiculaire aux axones. Ainsi, dans une direction de  $15^\circ$  par rapport à l’axe des axones (figure 4.1), les valeurs d’ADC sont comprises entre ces deux valeurs extrêmes. La figure 4.3 donne l’ADC en fonction de l’orientation des gradients de diffusion pour les deux compartiments intra-axonal et extracellulaire. D’une façon générale, lorsque la direction du gradient est parallèle à l’axe des axones, les ADC sont égaux à  $D_0$  dans les deux compartiments. La différence entre les ADC des deux compartiments se creuse lorsque les gradients s’écartent de cette direction vers la direction transversale. D’autre part, la variation d’ADC avec la direction du gradient est bien plus importante dans le cas du compartiment intra-axonal.

Dans tous les modèles de substance blanche, le signal total est une contribution des dif-



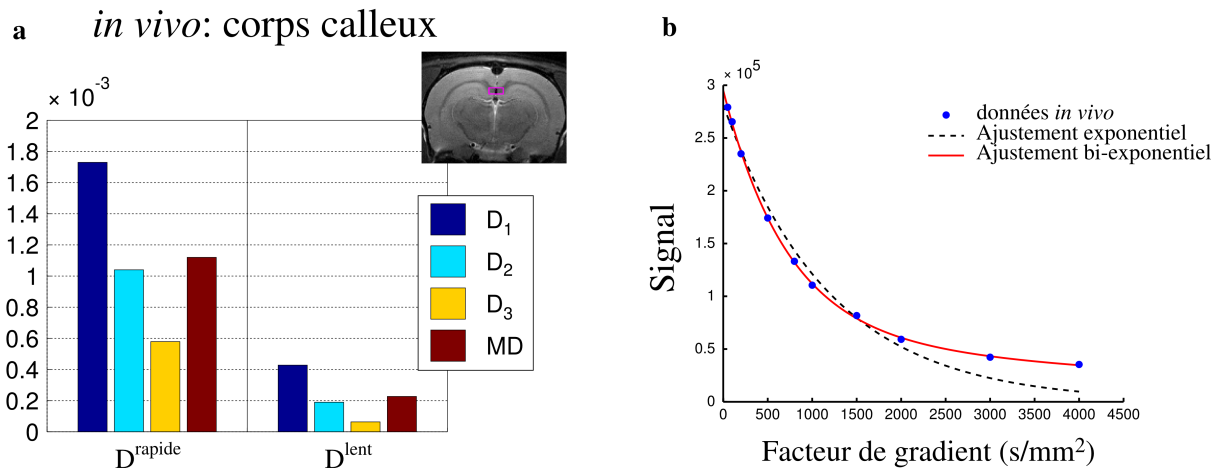
**Figure 4.3** – ADC en coordonnées polaires en fonction de la direction du gradient de diffusion dans un modèle de substance blanche, pour les particules intra-axonale et extracellulaire. L'angle  $\alpha = 0^\circ$  correspond à la direction parallèle à l'axe des cylindres dans le modèle de substance blanche.

férents compartiments. Si l'on analyse l'intensité du signal à  $b = 0 \text{ s/mm}^2$  (figure 4.1), à la composante de la diffusion correspond 46% de l'intensité du signal total. Une première interprétation de cette valeur nous laisserait supposer que 46% correspondrait à la fraction volumique intra-axonale. Or il n'en est rien à cause du compartiment de myéline qui ne contribue pas au signal total. Il est donc important de souligner que l'interprétation du signal à  $b = 0 \text{ s/mm}^2$ , avec une analyse multi-compartimentale n'est pas simple. En effet, il est totalement faux en réalisant une simple analyse compartimentale d'assigner les valeurs maximales à  $b = 0 \text{ s/mm}^2$  au volume de tout l'échantillon intra et extracellulaire. Nous avons ici un exemple type où des molécules d'eau occupant un compartiment supplémentaire, celui de la myéline ne contribuant pas au signal RMN à cause de la faible relaxation  $T_2$  Peled (2007).

Notons, et d'une façon générale, que les intensités obtenues à  $b = 0 \text{ s/mm}^2$  dépendent de la relaxation transversale  $T_2$  intrinsèque à chaque compartiment. Dans nos simulations, nous avons considéré que cette valeur était identique pour les compartiments intra-axonal et extracellulaire. À notre connaissance, dans la littérature, aucune mesure n'a encore permis de trancher sur l'existence d'une valeur intrinsèquement différente bien que cela puisse être le cas.

Les résultats présentés ici sont issus d'un modèle ordonné de substance blanche unique. Des résultats similaires ont été obtenus dans les autres modèles de substance blanche (désordonnés et aléatoires). Nous avons constaté que le comportement du signal en provenance des différents compartiments demeure identique. Ces résultats ne sont pas illustrés ici et montrent l'intérêt d'utiliser des modèles géométriques simples.

Toujours dans le même ordre d'idée, nous avons réalisé cette fois-ci une expérience DTI *in vivo* sur cerveau de rat où nous avons analysé le signal par un ajustement bi-exponentiel. Les expériences ont été acquises par imagerie spectroscopique avec une séquence STEAM pour plusieurs valeurs de  $b$  ( $[0 - 3000] \text{ s/mm}^2$ ). La description détaillée des conditions



**Figure 4.4** – Résultats d’un ajustement bi-exponentiel du tenseur de diffusion acquis dans un voxel de spectroscopie placé au niveau du corps calleux chez le rat *in vivo*. L’atténuation du signal est mieux ajustée par une décroissance bi-exponentielle.

d’acquisition sont décrites dans l’annexe C.

Les résultats en provenance du corps calleux sont données dans la figure 4.4. L’analyse bi-exponentielle conduit à un résultat sous forme de deux tenseurs, un tenseur qui correspond à une composante rapide notée  $[D^{rapide}]$  dont les valeurs propres sont différentes, décrivant une diffusion anisotrope et un tenseur qui correspond à une composante lente  $[D^{lent}]$  dont les valeurs propres sont proches, décrivant une diffusion isotrope. L’ajustement est donc effectué à partir de l’ajustement des différents signaux  $S_i$  acquis à différentes valeurs de  $b$  et différentes directions selon l’équation suivante:

$$S_i = S_0 f \times e^{-b[D^{rapide}]} + S_0 (1 - f) \times e^{-b[D^{lent}]} \quad (4.1)$$

La question qui se pose est l’interprétation des composantes lentes et composantes rapides des deux tenseurs  $[D^{rapide}]$  et  $[D^{lent}]$ . Les valeurs propres de  $[D^{rapide}]$  sont très différentes, la composante la plus rapide devrait sans aucun doute correspondre à la diffusion de l’eau le long des axones (eau intra et extra-axonale). Si nous considérons que cette diffusion rapide se fait le long des axones, on constate que dans le plan transverse, les deux composantes médiane et minimale sont également différentes.

En se basant sur les résultats de la simulation, dans cette direction le signal intra-axonal ne contribue pas à l’atténuation du signal car la diffusion y serait restreinte, les deux composantes médiane et minimale correspondraient à une diffusion dans le compartiment extracellulaire. La différence nette de ces deux valeurs, constatée dans toutes nos expériences *in vivo*, laissent supposer une anisotropie dans le plan. L’interprétation de cette différence n’est pas simple et pourrait être liée à la micro-organisation des tissus.

À notre sens, nous pensons que “vouloir définir” une fraction volumique absolue d’un compartiment donné du tissu cérébral à partir des atténuations des signaux RMN de diffusion est très complexe. Cette interprétation nécessiterait des modèles mathématiques plus élaborés et certainement des acquisitions supplémentaires comme l’acquisition de

l'aimantation totale dans un voxel et la quantification des temps de relaxation transversale des différents compartiments. Nous insistons sur ce point car plusieurs travaux notamment ceux de [Clark and le Bihan \(2000\)](#) évoquent des contradictions et des questionnements sur des interprétations judicieuses des intensités à l'origine avec une analyse bi-compartimentale.

### 4.1.2 Influence du diamètre des axones

Dans cette simulation, dans les trois modèles que nous avons générés et qui sont décrits dans le chapitre 3, la fraction volumique extracellulaire est de 46% et le diamètre des axones varie entre  $0.4 \mu m$  et  $2.0 \mu m$ . Le choix de la gamme des diamètres des axones a été dicté par des données de microscopie électronique, dans lesquelles le diamètre des plus gros axones ne dépasse pas  $5 \mu m$  à différents niveaux du corps calleux chez le rat [Barazany et al. \(2009\)](#).

Rappelons que nous utilisons la dénomination suivante:

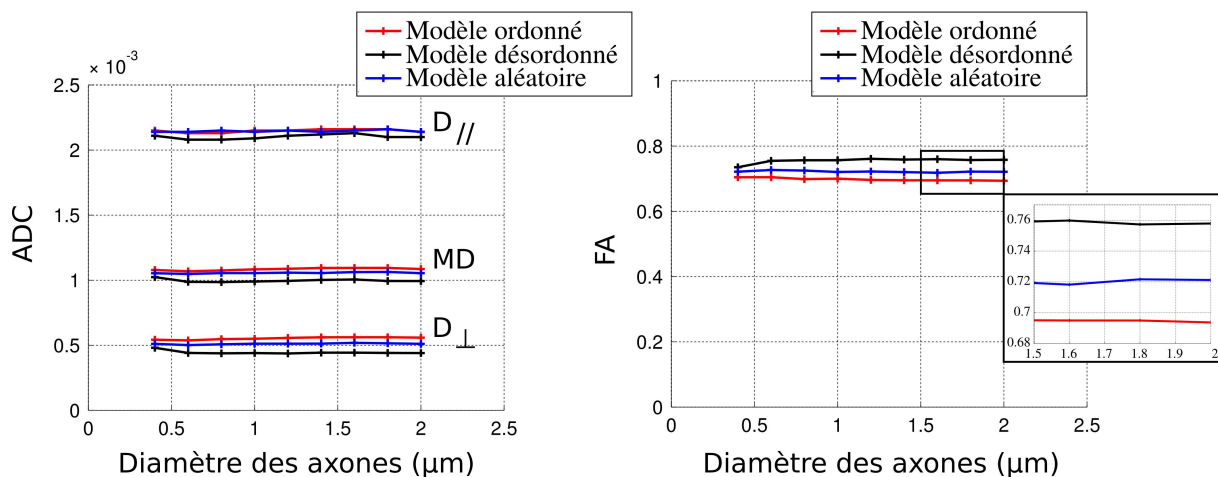
- Modèle ordonné: les axones sont agencés selon une répartition hexagonale dans la géométrie élémentaire avec un diamètre axonal identique pour tous les axones.
- Modèle désordonné: les axones sont répartis aléatoirement dans la géométrie élémentaire avec un diamètre axonal identique pour tous les axones.
- Modèle aléatoire: les axones sont répartis aléatoirement dans la géométrie élémentaire avec un diamètre axonal variable de valeur moyenne choisie.

Les résultats de la figure 4.5 montrent que les FA sont faiblement affectées par la taille des axones. Les valeurs de FA varient légèrement dans les différents modèles géométriques avec une valeur plus faible dans le modèle ordonné. Ceci signifie que l'espacement régulier du modèle ordonné permet aux particules de diffuser plus librement dans la direction perpendiculaire aux cylindres. La différence observée entre les trois modèles est discutée dans le paragraphe 4.1.3.

Dans ces simulations, les paramètres de la séquence de diffusion, temps de diffusion et valeurs de  $b$ , ont été judicieusement choisis et reflètent les pratiques expérimentales. Durant un temps de diffusion de  $20 ms$ , les spins parcourent en moyenne une distance  $\sqrt{2D_0\Delta} \approx 11 \mu m$  [Hurlimann et al. \(1995\)](#). Cette distance est supérieure à la taille des compartiments. Dans ce cas, la diffusion intra-axonale est totalement restreinte. Ce phénomène se caractérise par une atténuation extrêmement lente qui se traduit expérimentalement par un signal intra-axonale constant en fonction de  $b$  ne contribuant pas à l'atténuation du signal.

En définitive, seul le signal du milieu extracellulaire contribue à définir l'ADC qui demeure constant quelle que soit la taille des compartiments. Pour observer des modifications du signal, il faudrait être en présence d'axones avec des tailles supérieures à  $11 \mu m$  ou encore

### Modèles de substance blanche



**Figure 4.5** – Paramètres du tenseur de diffusion ( $ADC$ ,  $FA$ ) exprimés en fonction des diamètres axonaux. La fraction volumique extracellulaire est de 46%.  $D_{//} = D_1$  est la diffusivité maximale,  $D_{\perp} = (D_2 + D_3)/2$  est la diffusivité transversale et  $MD = (D_1 + D_2 + D_3)/3$  est la diffusivité moyenne.

diminuer le temps de diffusion à des valeurs inférieures à  $\Delta \ll \frac{a^2}{2D_0} \approx 1 \text{ ms}$ . Dans le paragraphe 4.1.4, nous donnerons des résultats de simulation et de données *in vivo* en fonction du temps de diffusion.

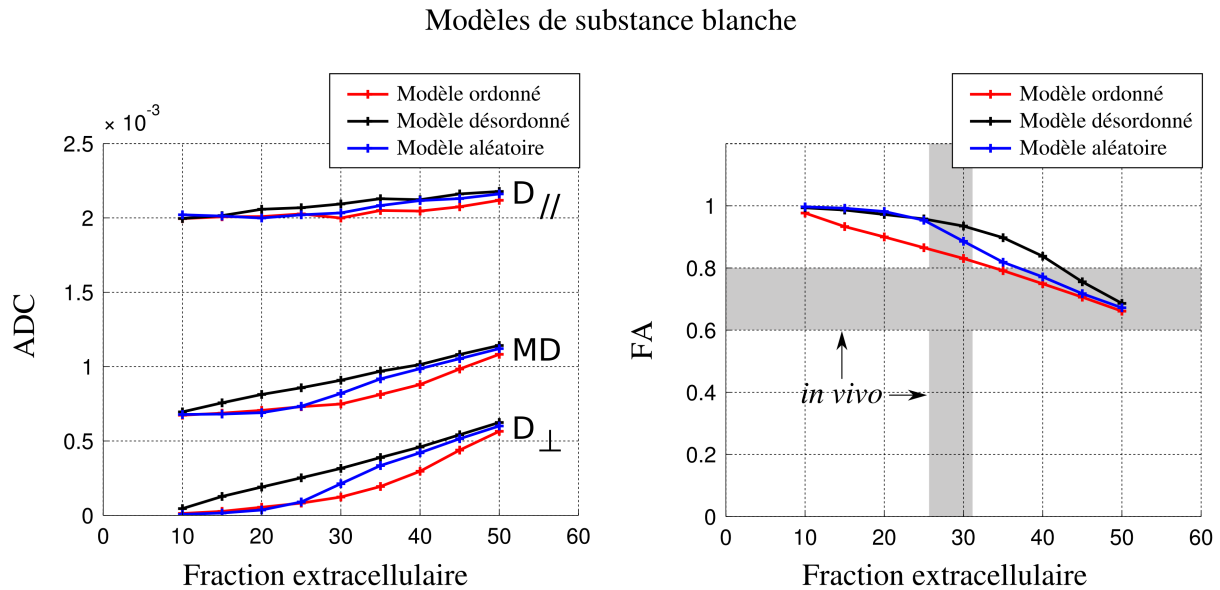
Dans certaines pathologies comme le traumatisme crânien, un gonflement des axones peut survenir [Foda and Marmarou \(1994\)](#). Cette pathologie est souvent associée à des variations d'ADC importante [van de Looij et al. \(2011\)](#). Le résultat de simulation stipule que la variation d'ADC dans la substance blanche ne serait pas due à la variation de la taille des axones mais à la réduction de l'espace extracellulaire comme nous allons le voir avec les résultats donnés dans le paragraphe suivant.

#### 4.1.3 Influence du volume extracellulaire

Dans ces simulations, on étudie l'effet du volume extracellulaire sur les paramètres du DTI et notamment sur la FA. Les expériences d'iontophorèse ont permis de mesurer des valeurs de volume extracellulaires d'environ 26% dans la substance blanche [Vorisek and Sykova \(1997\)](#). Des mesures en microscopie électronique ont permis de mesurer des valeurs comprises entre 22% et 30% dans différentes parties du corps calleux chez le rat [Mack et al. \(1995\)](#); [Kim et al. \(1996\)](#).

Les résultats de la figure 4.6 montrent une variation importante de la diffusivité transversale contrairement à la diffusivité parallèle qui varie peu. Par conséquent, la FA possède une forte sensibilité par rapport au volume extracellulaire et ceci quel que soit le modèle de substance blanche.

Quoique les valeurs de diffusivité obtenues par simulation soient surestimées par rapport aux valeurs *in vivo*, on constate dans les trois modèles numériques une forte augmentation



**Figure 4.6** – Paramètres du tenseur de diffusion ( $ADC$ ,  $FA$ ) exprimés en fonction de la fraction extracellulaire.  $D_{//} = D_1$  est la diffusivité maximale,  $D_{\perp} = (D_2 + D_3) / 2$  est la diffusivité transversale et  $MD = (D_1 + D_2 + D_3) / 3$  est la diffusivité moyenne.

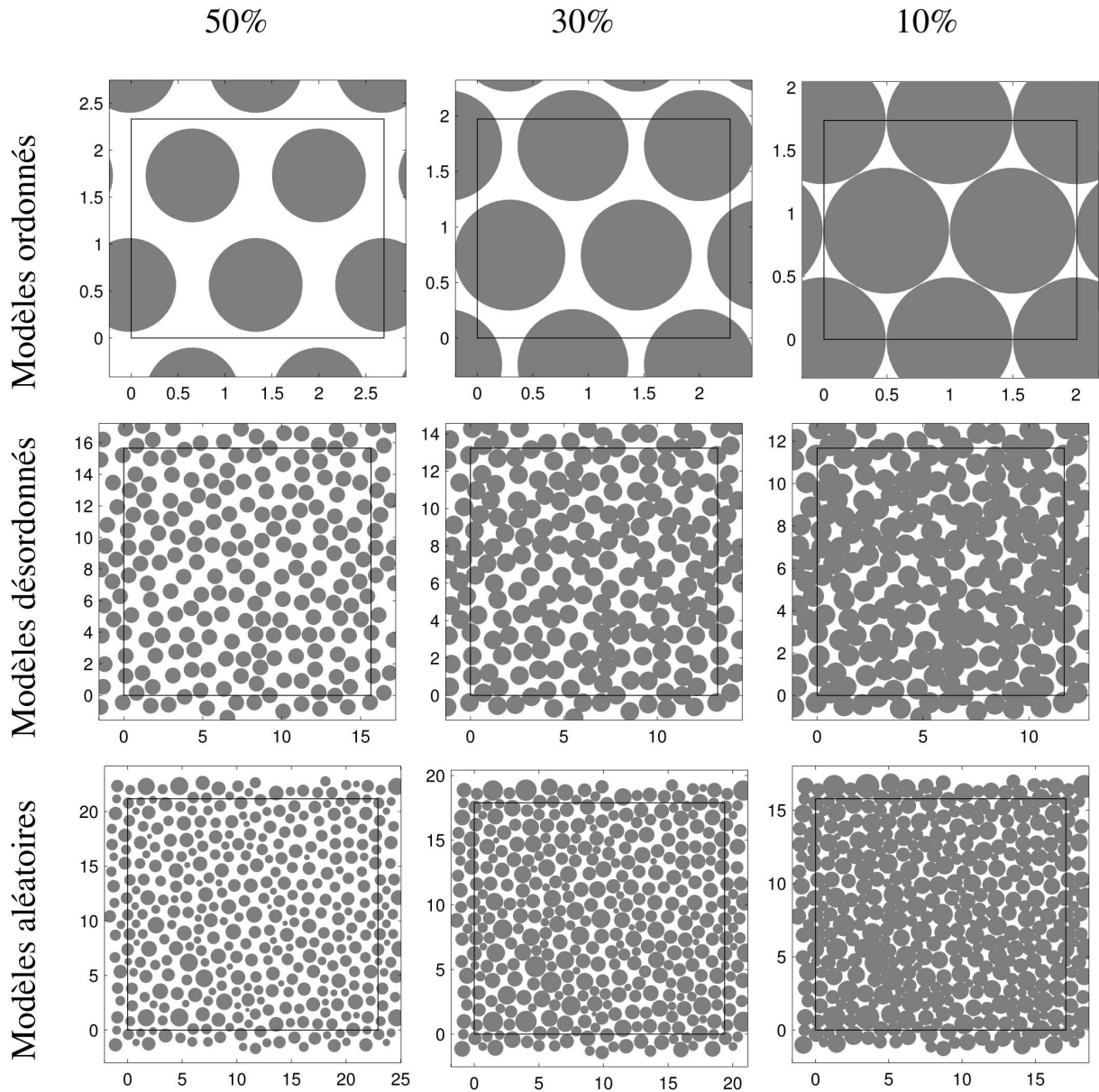
de  $FA$  en fonction de la fraction volumique extracellulaire. Pour les  $FA$  de 0.65 correspondant à des valeurs mesurées *in vivo*, la fraction volumique extracellulaire est d'environ 50%. Pour des  $FA$  de 0.90, la fraction volumique extracellulaire est de 10% dans les trois différents modèles de substance blanche (modèle ordonné, modèle désordonné et modèle aléatoire).

Cependant, il y a une différence d'évolution de la  $FA$  pour chacun des trois modèles. Cette évolution peut être expliquée par une différence importante dans ces modèles. Lorsque la fraction volumique extracellulaire est de 50%, les trois modèles sont formés par des cylindres espacés de manière importante les uns aux autres. Au fur et à mesure que la fraction extracellulaire est diminuée, les cylindres se rapprochent de plus en plus entre eux. Cependant, dans le modèle ordonné, les cylindres ne se superposent jamais même pour des fractions volumiques extracellulaires très faibles alors que pour le modèle désordonné, les cylindres commencent à se superposer pour la fraction volumique de 40% (figure 4.7). Enfin pour le modèle aléatoire, le phénomène de superposition commence pour la fraction volumique de 25%. Le rapprochement des cylindres entre eux et leur superposition forment des régions d'espace extracellulaire isolées les unes des autres formant ainsi des espaces compartimentés au sein du milieu extracellulaire. Ce phénomène est connu sous le nom de percolation et a été rapporté dans les travaux de simulations de [Hall and Alexander \(2009\)](#).

Les modèles ordonnés et aléatoires donnent des  $FA$  similaires pour les fractions volumiques comprise entre 50% et 35%. Ensuite, les valeurs de  $FA$  du modèle aléatoire augmentent plus rapidement que pour le modèle ordonné. Enfin, pour des fractions volumiques comprises entre 25% et 10%, le modèle aléatoire est équivalent au modèle désordonné.

Dans les conditions d'expérimentations usuelles, la densité axonale joue un rôle important

## Fractions extracellulaires



**Figure 4.7** – Schémas transversaux des trois modèles de substance blanche (ordonné, désordonné et aléatoire) pour trois fractions volumiques extracellulaires différentes (50%, 30% et 10%). Pour atteindre des fractions volumiques extracellulaires faibles, les cylindres représentant les axones et leur gaine de myéline sont très rapprochés et peuvent se superposer. Les modèles représentés possèdent un diamètre moyen d'axone identique, les échelles (en  $\mu m$ ) sont différentes dans les différentes géométries.

dans la valeur de FA alors que le diamètre axonal a une influence beaucoup plus faible sur ce même paramètre.

Pour des fractions de volume extracellulaire comprises entre 20% et 30% qui sont les valeurs mesurées *in vivo* dans la substance blanche, les valeurs de FA sont supérieures à 0.8. Ces valeurs de FA sont élevées par rapport aux mesures effectuées *in vivo*. Cette différence pourrait s'expliquer par l'absence de tortuosité du milieu extracellulaire dans notre modèle. Dans le milieu extracellulaire de la substance blanche, des oligodendrocytes sont présents au sein des faisceaux d'une part, et les fibres ne sont pas des cylindres droits parfaitement alignés les uns avec les autres d'autre part. Ainsi, dans le tissu *in vivo*, la diffusion des molécules d'eau pourrait être grandement entravée dans la direction longitudinale, entraînant une réduction de l'anisotropie de la diffusion. Cette géométrie plus complexe des tissus sera étudiée grâce aux modèles géométriques de substance mixte et de substance composite.

#### 4.1.4 Influence du temps de diffusion

Cette étude a été motivée pour définir le temps de diffusion optimal qui permettrait de différencier au mieux la diffusion longitudinale de la diffusion transversale dans la substance blanche. Le but est de discerner la composante maximale avec aisance afin d'aboutir à l'imagerie "fibre tracking". L'idée est que si le temps de diffusion est très court les molécules d'eau n'ont pas le temps d'expérimenter les parois présentes dans le tissu. Dans ce cas, la diffusion mesurée par RMN correspond à la diffusion intrinsèque du milieu et ne présente plus l'anisotropie liée à la géométrie des fibres.

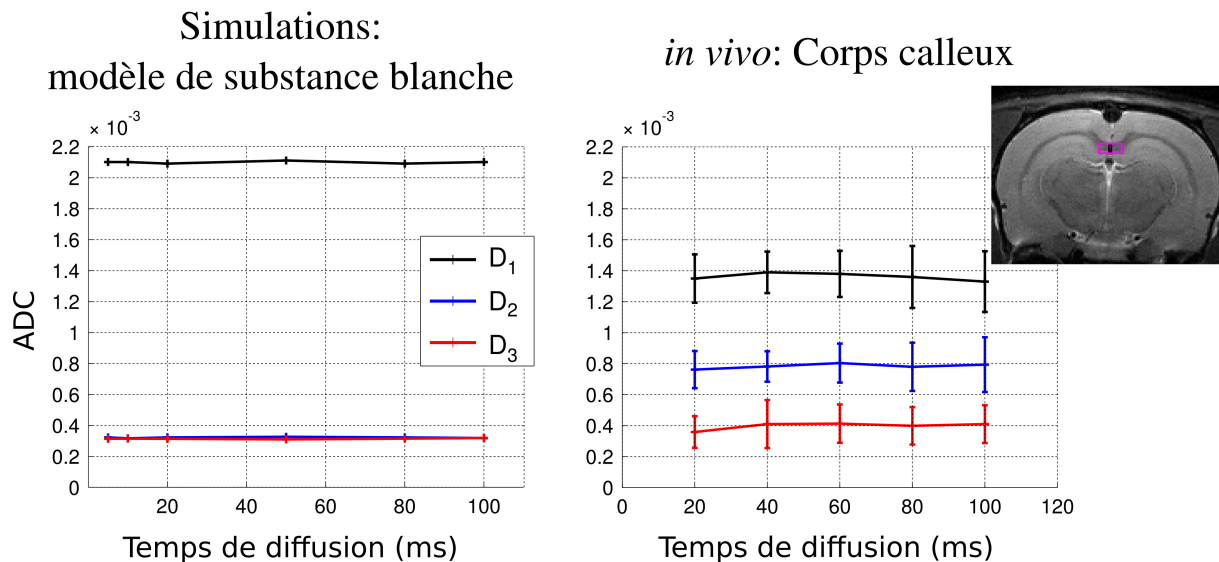
Pour aboutir à l'imagerie "fibre tracking", il est important d'utiliser un temps de diffusion suffisamment long pour que les molécules expérimentent l'anisotropie du milieu. La diffusivité longitudinale se distingue des diffusivités transversales et permet d'obtenir la direction des fibres de façon précise.

Les résultats de simulations et les données *in vivo* montrent que les diffusivités transversales et longitudinales sont indépendantes du temps de diffusion lorsque celui-ci varie de 5 ms à 100 ms (figure 4.8). Pour un temps de diffusion supérieur ou égale à 5 ms, les molécules d'eau ont donc expérimentés les parois cellulaires du tissu et son anisotropie. Ce résultat suggère d'utiliser un temps de diffusion court, favorisant ainsi le RSB de l'acquisition, sans par ailleurs affecter la différenciation des composantes longitudinales et transversales dans une expérience d'imagerie pour la reconstruction "fibre tracking".

#### 4.1.5 Influence de la dispersion angulaire des axones

Nous avons essayé d'établir l'effet que peut avoir une répartition des axes des axones dans le modèle substance blanche. Autrement dit, nous étudions la dispersion angulaire des faisceaux de fibres. Pour cela, nous utilisons le modèle composite de la substance blanche décrit dans le chapitre 3. Dans cette étude, il ne s'agit pas de simuler simplement un





**Figure 4.8** – Diffusivité longitudinale ( $D_1$ ) et transversales ( $D_2$  et  $D_3$ ) en fonction du temps de diffusion dans un modèle de substance blanche ordonné et dans une expérience RMN de diffusion *in vivo* dans le corps calleux chez le rat.

croisement de fibres. Il s’agit plutôt de simuler tout d’abord plusieurs croisements avec de légères dispersions pour comprendre son effet sur la définition de la valeur maximale des paramètres de diffusivité du DTI et sur le vecteur propre principal. Ensuite, nous étudions l’effet d’une dispersion plus importante sur l’anisotropie du milieu. Ce type de géométries peut modéliser une défasciculation des axones pour comprendre le comportement du DTI et du “fibre tracking” dans ce cas.

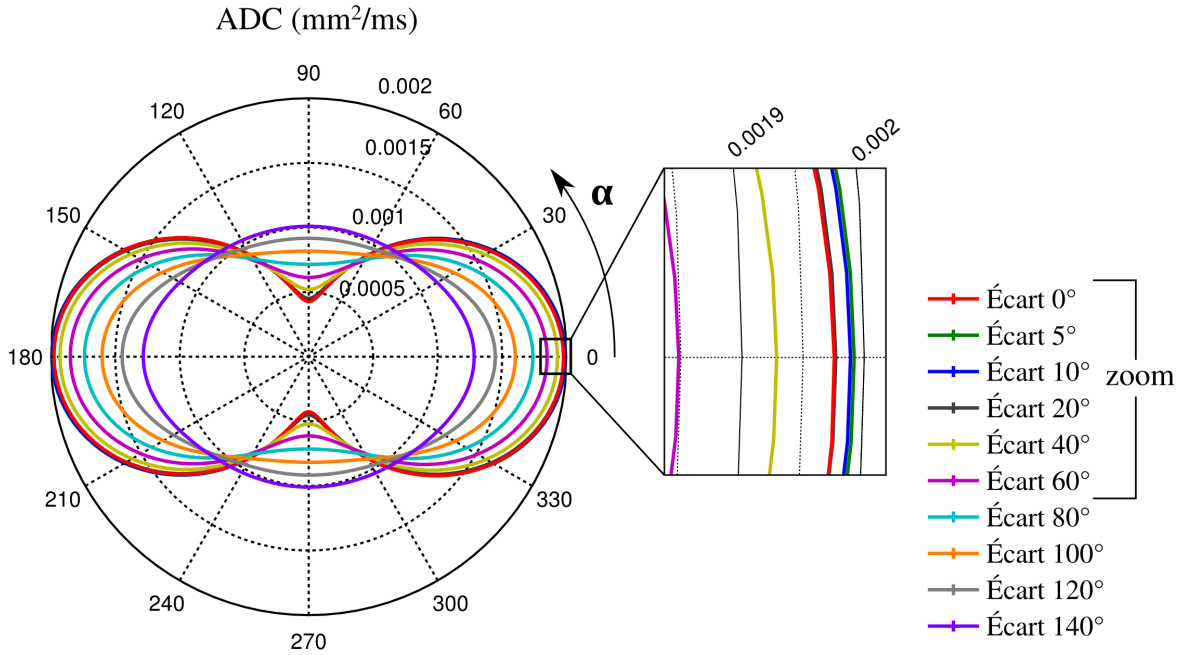
Les résultats présentés dans la figure 4.9 concernent la contribution de onze faisceaux simulés indépendamment. Chaque faisceau possède une orientation différente et l’ensemble est reparti symétriquement autour de l’axe  $\vec{z}$ . Dans cette simulation et pour chaque modèle composite caractérisé par une dispersion angulaire des faisceaux définie par un angle “écart”, plusieurs expériences ont été réalisées avec différentes orientations du gradient de diffusion. Cette orientation du gradient de diffusion est définie avec un angle  $\alpha$ . Lorsque  $\alpha = 0^\circ$ , cela correspond à une direction du gradient de diffusion dans l’axe des axones dans le modèle composite avec “écart =  $0^\circ$ ”.

Cette expérience où l’on fait varier l’orientation du gradient de diffusion a été réalisée avec un incrément de  $2^\circ$ , entre  $0^\circ$  et  $360^\circ$  pour chaque direction du gradient de diffusion.

La figure 4.9 réunit l’ensemble des résultats de simulation. On constate une forte anisotropie pour le modèle composite écart =  $0^\circ$  qui est équivalent à notre modèle de substance blanche ordonné. L’ADC à  $\alpha = 0^\circ$  est maximal, égal à  $2.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  et l’ADC à  $\alpha = 90^\circ$  est minimal, égal à  $0.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

Cette anisotropie est maintenue d’une façon quasi identique pour les modèles composites ayant un écart de  $5^\circ$  à  $20^\circ$ . Les courbes sont très proches comme le montre l’agrandissement de la figure 4.9.

En revanche, lorsque l’écart devient de plus en plus important, l’anisotropie diminue



**Figure 4.9** – ADC moyen en coordonnées polaires dans des modèles composites de substance blanche formés par une dispersion des faisceaux de fibres caractérisés par un angle “écart”.

fortement. Les modèles composites avec des écart de 120° ou 140° ont des courbes quasi circulaires. Dans ce cas, quelle que soit l’orientation du gradient de diffusion, l’ADC a presque la même valeur.

De cette expérience, nous pouvons conclure qu’une large dispersion angulaire de faisceau au sein du tissu rend le tissu davantage désordonné et isotrope. Dans une expérience DTI cela se traduit par une FA très basse.

Si maintenant on s’intéresse à la diffusivité maximale et au vecteur propre associé, les deux paramètres utilisés en imagerie “fibre tracking”, l’idée est d’évaluer l’impact de la dispersion angulaire sur l’évaluation du vecteur principal. Les résultats sont regroupés dans le tableau 4.1 et on peut constater que pour toutes les dispersions angulaires, aucune incidence significative n’affecte la définition du vecteur principal.

Ce résultat est extrêmement important car il montre que dans une expérience DTI, si des faisceaux sont dispersés avec un écart faible donné que l’on peut reporté sous forme de cône, le vecteur principal sera celui de l’axe du cône.

Cette étude utilisant le modèle composite de la substance blanche est très intéressante, elle montre la puissance du DTI pour définir l’orientation exacte du vecteur principal même en présence d’une dispersion angulaire.

Notons également que dans un voxel avec différentes orientations de fibres, autrement dit dans un voxel avec croisements, le DTI donnera comme orientation du vecteur principal l’axe du cône qui en fait ne correspondrait à aucune direction de faisceaux existants dans ce voxel.

Écart	$e_{1x}$	$e_{1y}$	$e_{1z}$	Angle $\phi$
0	0.000908	0.005234	0.999986	0.30
5	0.002141	0.002019	0.999996	0.16
10	0.002117	0.002121	0.999996	0.16
20	0.002080	0.002317	0.999995	0.18
40	0.002037	0.002639	0.999994	0.20
60	0.002023	0.002861	0.999994	0.20
80	0.002012	0.003113	0.999993	0.21
100	0.001985	0.003728	0.999991	0.24
120	0.001956	0.005395	0.999984	0.32
140	0.001967	0.010551	0.999947	0.59

**Tableau 4.1** – Orientation du vecteur propre principal  $\vec{e}_1$  dans les différents modèles composites ( $\vec{e}_1 = (e_{1x}, e_{1y}, e_{1z})$ ). L'angle  $\phi$  représente l'angle entre la direction du vecteur propre et la direction  $z$  correspondant au cône des faisceaux de fibres des modèles.

## 4.2 Modèles de substance grise

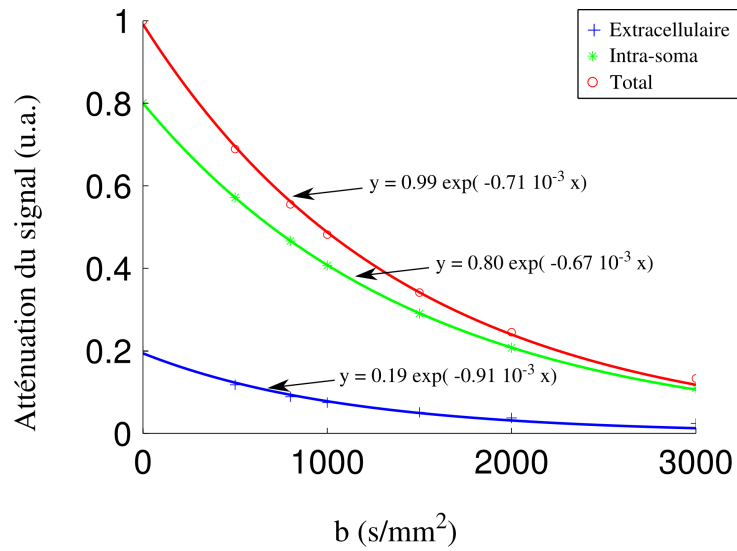
### 4.2.1 Compartimentation et facteur de gradient

Dans le modèle de substance grise que nous avons proposé, nous avons considéré deux populations de molécules d'eau, une répartie dans les compartiments sphériques de diamètre  $10 \mu m$  simulant l'eau dans les cellules et l'autre en dehors des sphères simulant le milieu extracellulaire. La figure 4.10 montre l'atténuation du signal total et aussi celle relative à chaque compartiment dans une gamme de  $b$  sur l'intervalle  $[0 - 3000] s/mm^2$ . Un ajustement mono-exponentiel s'est avéré adapté pour les deux compartiments conduisant à un ADC total estimé à  $0.71 \times 10^{-3} mm^2/s$  et des ADC intra et extracellulaire à  $0.67 \times 10^{-3} mm^2/s$  et  $0.91 \times 10^{-3} mm^2/s$  pour des fractions volumiques de 80% et 20% respectivement. Ces valeurs d'ADC intra/extra, contrairement à la substance blanche, sont assez proches entre elles.

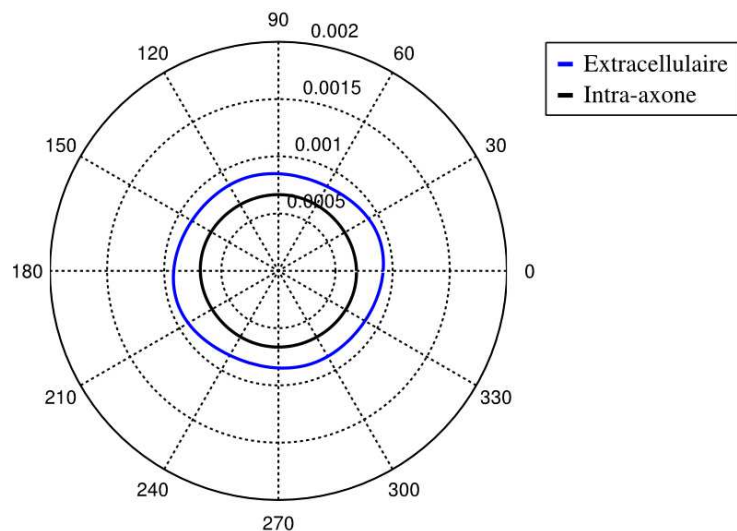
Toujours à l'aide des simulations, une étude DTI montre que pour ces deux compartiments, les valeurs propres sont très proches ( $0.712 \times 10^{-3} mm^2/s$ ,  $0.702 \times 10^{-3} mm^2/s$  et  $0.692 \times 10^{-3} mm^2/s$ ) et donc quelle que soit le compartiment, la diffusion des molécules d'eau serait isotrope. Comme le montre la figure 4.11, les valeurs d'ADC ne dépendent pas de la direction du gradient de diffusion et montre que dans les conditions expérimentales usuelles, la diffusion dans le modèle proposé peut être considérée isotrope.

Ces résultats de simulation est également constaté *in vivo*. En effet, les mesures DTI obtenues dans la substance grise tel que le cortex donne des valeurs de diffusivité de l'ordre de  $0.84 \times 10^{-3} mm^2/s$ ,  $0.73 \times 10^{-3} mm^2/s$  et  $0.53 \times 10^{-3} mm^2/s$  pour des temps de diffusion de  $40 ms$  et une gamme de  $b$  de  $0 - 4000 s/mm^2$ .

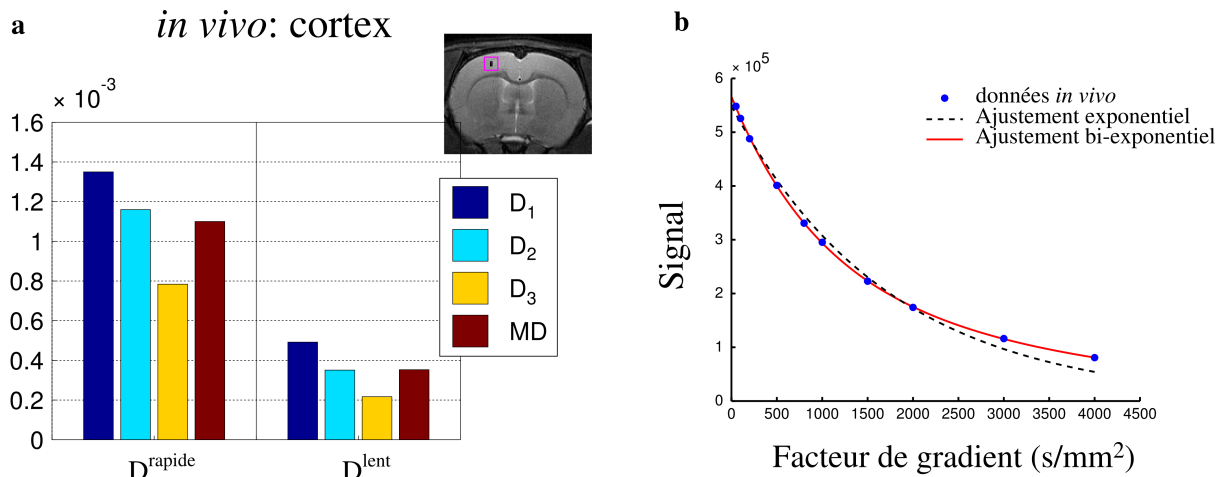
Si on analyse les valeurs des intensités à  $b = 0 s/mm^2$ , les simulations donnent d'une façon évidente les fractions volumiques simulées à savoir 20% pour le milieu extracellulaire et 80% pour le milieu intracellulaire. Dans ces simulations, nous avons considéré des



**Figure 4.10** – Atténuation du signal en fonction de  $b$  dans un modèle de substance grise.



**Figure 4.11** – ADC en coordonnées polaires en fonction de la direction du gradient de diffusion dans un modèle de substance grise pour les compartiments intracellulaire et extracellulaire.



**Figure 4.12** – Résultats d’un ajustement bi-exponentiel du tenseur de diffusion acquis dans un voxel de spectroscopie placé au niveau du cortex chez le rat *in vivo*. L’atténuation du signal est mieux ajustée par une décroissance bi-exponentielle.

temps de relaxation  $T_2$  égaux dans les deux compartiments. Cependant, si une différence de  $T_2$  existe entre les compartiments intracellulaire et extracellulaire alors le signal à  $b = 0 \text{ s/mm}^2$  ne correspond plus aux fractions volumiques des compartiments mais à des fractions volumiques pondérées par la relaxation transversale. Ce problème pourrait alors être résolu en effectuant des mesures à différents temps d’écho.

*In vivo*, les résultats d’une acquisition DTI en provenance d’un voxel dans le cortex ( $1.4 \times 1.4 \times 1.4 \text{ mm}^3$ ) obtenu avec une analyse bi-compartiment utilisant une gamme de  $b$  de  $0 - 4000 \text{ s/mm}^2$  sont présentés dans la figure 4.12. De façon identique à l’acquisition dans le corps calleux, on obtient un tenseur décrivant la diffusion rapide [ $ADC_1$ ] et un tenseur décrivant la diffusion lente [ $ADC_2$ ]. À partir de ces données, les intensités à  $b = 0 \text{ s/mm}^2$  sont de l’ordre de 70% et 30% pour les composantes rapides et lentes respectivement. Encore une fois, ces valeurs ne reflètent en aucun cas les fractions volumiques de l’eau intracellulaire et extracellulaire.

En l’absence de considération comme les temps de relaxation, les échanges de l’eau entre les compartiments ou encore l’association de l’eau à des macromolécules, il est très difficile de penser que le DTI pourrait apporter des informations sur les fractions volumiques intra/extracellulaire. Comme nous l’avons dit dans le cas de la substance blanche, d’autres acquisitions (mesures de l’aimantation totale, des différents  $T_2$ ) et d’autres modèles mathématiques multi-compartimentaux avec échange devrait être considérés pour cela.

Ainsi, d’après ces mesures *in vivo*, il devient très difficile d’affecter les composantes du DTI lente et rapide à un seul compartiment. La composante rapide reflète sans aucun doute des pools d’eau provenant aussi bien du milieu intracellulaire et extracellulaire et la composante lente à un pool d’eau qui serait davantage restreint et qui pourrait appartenir à des compartiments sub-cellulaires ou encore liés à des macromolécules et des protéines.

### 4.2.2 Influence de la géométrie

Dans cette partie, la dépendance du signal RMN de diffusion est étudiée en fonction des paramètres géométriques du modèle de substance grise. Dans la simulation, on fait varier le diamètre moyen des compartiments cellulaires de  $6\ \mu\text{m}$  à  $20\ \mu\text{m}$  et la fraction volumique extracellulaire de 15% à 50%. La figure 4.13 montre une série de simulations dans laquelle on constate que l'ADC dépend à la fois fortement du diamètre cellulaire et de la fraction volumique extracellulaire.

Les ADC moyens obtenus par simulation sont cependant plus faibles que les valeurs typiques mesurées dans le cerveau du petit animal *in vivo* (*in vivo*:  $\text{ADC} = 0.70 - 0.80 \times 10^{-3}\ \text{mm}^2/\text{s}$ ).

Si l'on considère une fraction volumique extracellulaire de 20% correspondant aux valeurs typiques mesurées *in vivo* dans le cerveau au niveau du cortex de rat, il faut considérer un diamètre des corps cellulaires de  $18 - 20\ \mu\text{m}$  pour atteindre une valeur typique d'ADC moyen de  $0.70 \times 10^{-3}\ \text{mm}^2/\text{s}$ . Ces diamètres sont des valeurs plausibles et cohérentes qui sembleraient assez élevées par rapport à la taille typique d'un soma de neurone de l'ordre de  $10\ \mu\text{m}$ .

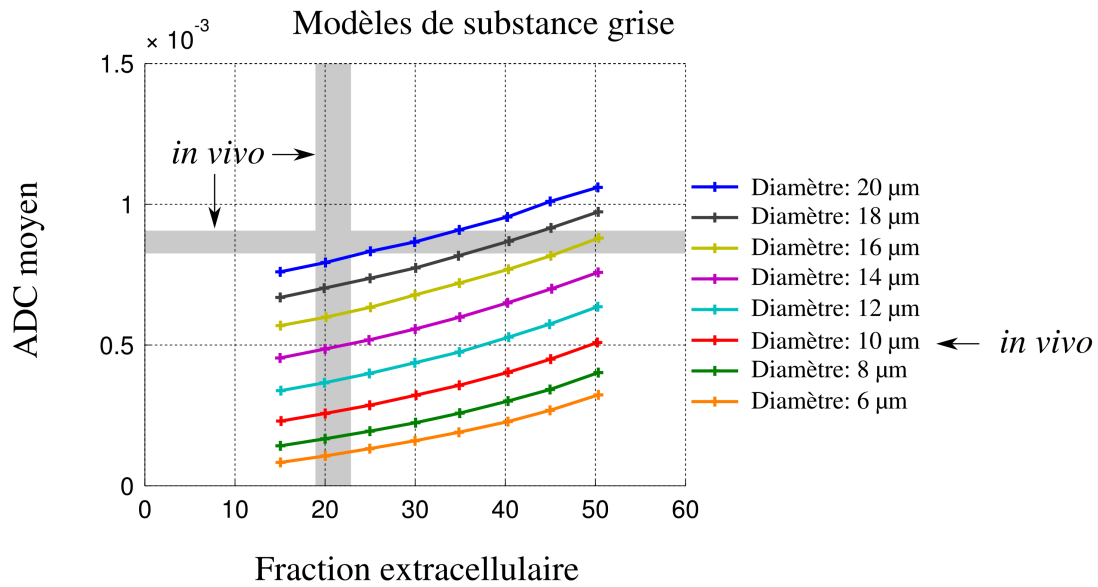
Dans une structure hétérogène contenant une distribution des cellules de différentes tailles comme cela pourrait être le cas *in vivo*, le signal RMN sera pondéré plus fortement par les cellules ayant des diamètres élevés. En effet, la contenance en molécule d'eau dans les cellules est proportionnelle au volume. Ainsi, une cellule de diamètre  $20\ \mu\text{m}$  donnera un signal 8 fois plus important qu'une cellule de diamètre  $10\ \mu\text{m}$ . Autrement dit, la présence d'une cellule de  $20\ \mu\text{m}$  serait équivalente à 8 cellules de  $10\ \mu\text{m}$ . Ainsi, la présence de cellules de tailles importantes aura pour effet de pondérer fortement le signal RMN ce qui conduirait à un ADC plus élevé.

Dans la figure 4.13, on constate qu'il faudrait la contribution de cellules de diamètre supérieur à  $20\ \mu\text{m}$  pour atteindre les conditions *in vivo* à savoir un ADC de  $0.8 \times 10^{-3}\ \text{mm}^2/\text{s}$  lorsque la fraction extracellulaire est de 20%.

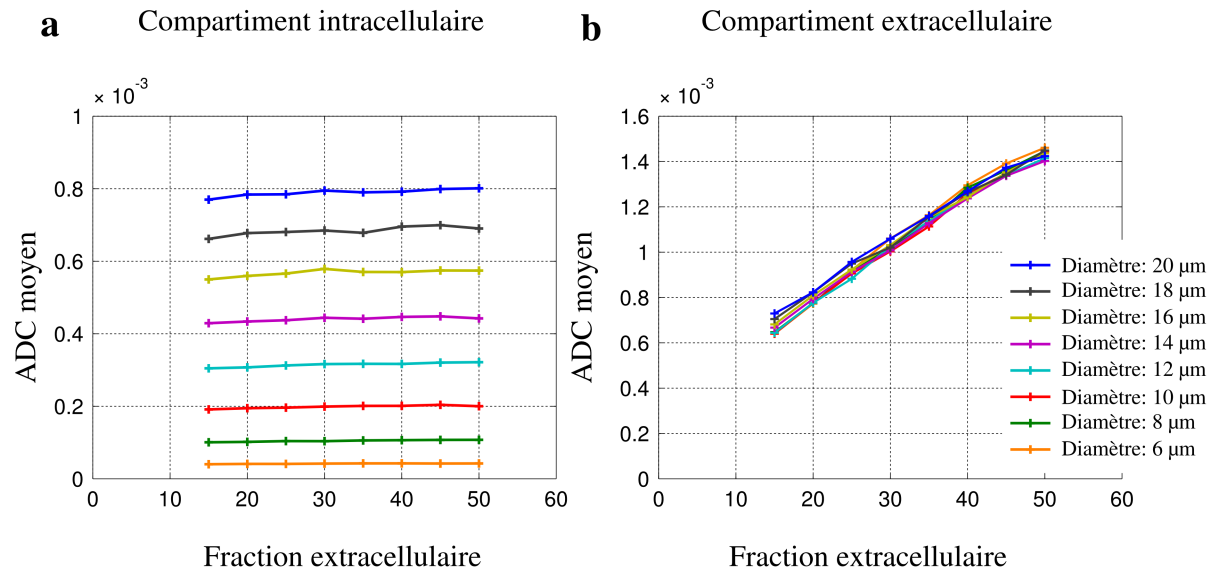
Naturellement, à une fraction extracellulaire fixe, l'ADC augmente avec le diamètre des cellules. Cette augmentation est essentiellement due à la diffusion dans le compartiment intracellulaire qui devient davantage libre (figure 4.14a).

Dans le cas où le diamètre des cellules est constant, l'augmentation de l'ADC avec la fraction volumique extracellulaire résulte d'une diffusion davantage dans le milieu extracellulaire (figure 4.14b).

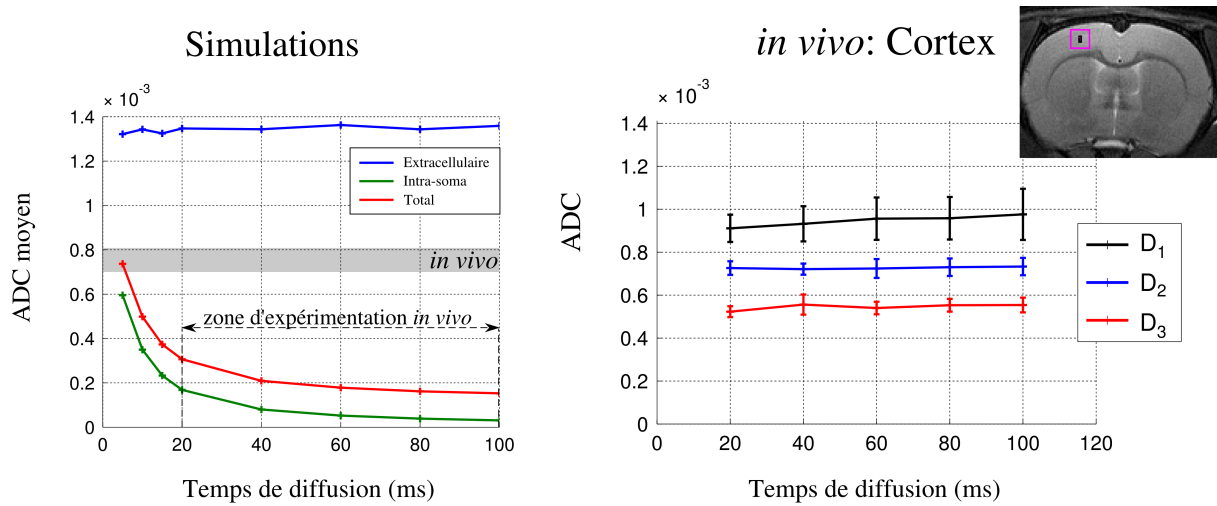
L'ensemble de ces simulations ont été réalisées avec un temps de diffusion égal à  $20\ \text{ms}$ . L'influence de ce paramètre est traité dans le paragraphe suivant.



**Figure 4.13** – ADC moyen en fonction de la fraction volumique extracellulaire et du diamètre des cellules dans des modèles de substance grise définis avec des diamètres cellulaires allant de 6  $\mu\text{m}$  à 20  $\mu\text{m}$  et une fraction volumique extracellulaire allant de 15% à 50%.



**Figure 4.14** – ADC moyen en fonction de la fraction extracellulaire et du diamètre des cellules dans des modèles de substance grise définis avec des diamètres cellulaires allant de 6  $\mu\text{m}$  à 20  $\mu\text{m}$  et une fraction volumique extracellulaire allant de 15% à 50%. a - Signal provenant du compartiment intracellulaire. b - Signal provenant du compartiment extracellulaire.



**Figure 4.15** – Simulations: ADC moyen du signal extracellulaire, intracellulaire et total en fonction du temps de diffusion dans un modèle de substance grise. In vivo: Diffusivités issues du tenseur de diffusion dans le cortex chez le rat. Les données sont acquises dans un voxel de spectroscopie avec la séquence STEAM pondérée en diffusion.

### 4.2.3 Influence du temps de diffusion

Ici, on étudie l'influence du temps de diffusion sur la mesure des ADC. L'étude par simulation a été réalisée dans le cas du modèle de substance grise avec 30% et 70% comme fraction volumique extra et intracellulaire respectivement. La taille des diamètres a été fixée à  $10 \mu m$ .

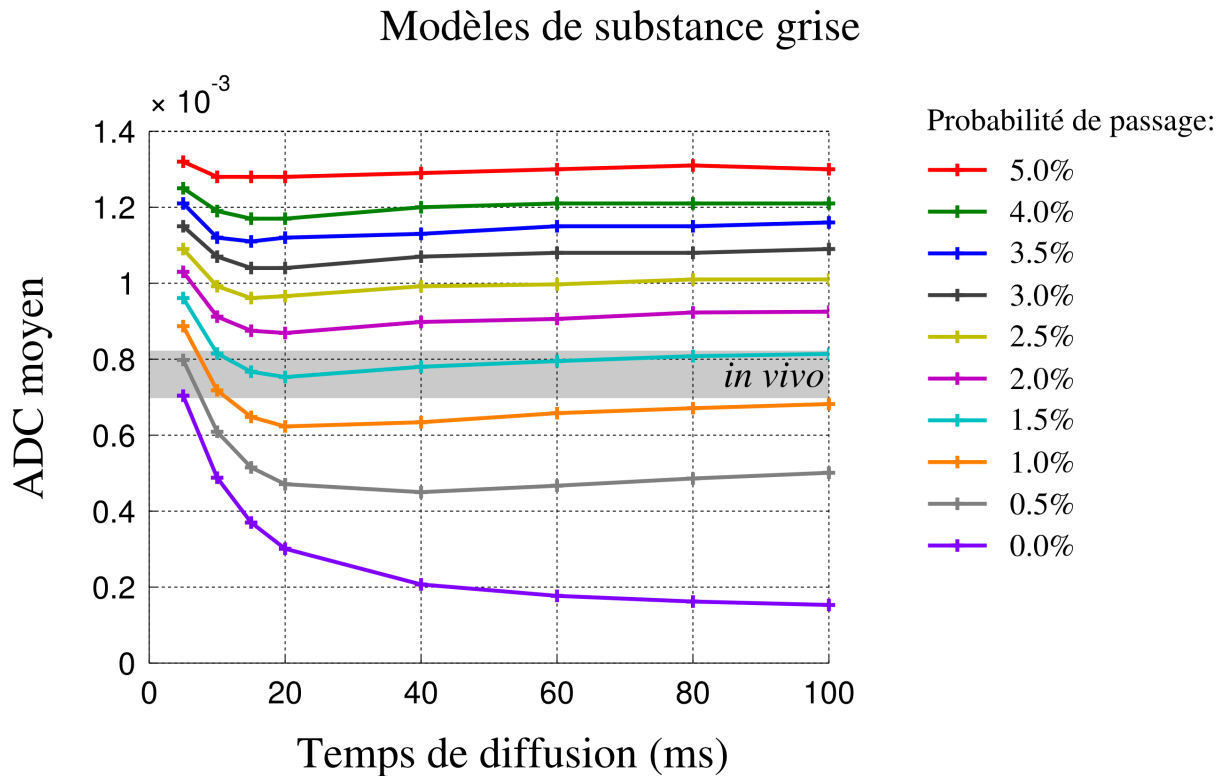
Les résultats de simulations de la figure 4.15 montrent une dépendance importante d'ADC pour des temps de diffusion compris entre  $0 ms$  et  $40 ms$ . Au delà d'un temps de diffusion de  $40 ms$ , l'ADC dépend nettement moins du temps de diffusion.

Si on observe le comportement des ADC dans les deux compartiments, la dépendance de l'ADC par rapport au temps de diffusion est essentiellement due à la diffusion de l'eau dans le milieu intracellulaire. En dehors du comportement du signal par rapport au temps de diffusion, notons surtout des valeurs très basses de l'ADC moyen ( $0.3 \times 10^{-3} mm^2/s$ ) par rapport aux valeurs *in vivo* de l'ordre de  $0.7 \times 10^{-3} mm^2/s$ . Cette incohérence des valeurs pourrait certainement résulter des phénomènes d'échange entre les deux compartiments que nous étudions dans le paragraphe suivant.

### 4.2.4 Échange

Comme nous l'avons décrit dans le paragraphe précédent, la forte dépendance de l'ADC dans la substance grise en fonction du temps de diffusion n'est pas en accord avec les mesures effectuées *in vivo*. Dans la substance grise et contrairement à la substance blanche, les échanges d'eau entre les compartiments peuvent être importants. En effet ce phénomène est connu et plusieurs travaux avaient traité cette question, comme dans le travail de Pfeuffer et al. (1998) sur les cellules gliales. Pour prendre en compte ce phénomène





**Figure 4.16** – ADC moyen en fonction de la perméabilité cellulaire dans un modèle de substance grise en fonction du temps de diffusion.

dans notre modèle de substance grise, nous avons considéré la présence d’un échange des molécules d’eau entre les compartiments intra-soma et extracellulaire.

Dans nos simulations, l’échange entre deux compartiments a été modélisé en attribuant à chaque particule rebondissant sur la paroi cellulaire une probabilité de demeurer dans le compartiment où elle se trouve ou de franchir “la barrière” pour passer dans l’autre compartiment. Ainsi, ce procédé permet de simuler des cellules nerveuses dans la substance grise avec une membrane ayant une certaine perméabilité à l’eau.

La figure 4.16 montre des simulations pour différentes valeurs de probabilité de passage. Ainsi nous constatons que lorsque la perméabilité cellulaire augmente, l’ADC moyen augmente aussi. Cet effet est cohérent car l’étendue du parcours moyen des particules devient plus important.

Par ailleurs, il est également intéressant de noter que la dépendance de l’ADC en fonction du temps de diffusion diminue fortement lorsque la probabilité de passage augmente (assimilée à une plus grande perméabilité de la paroi cellulaire). Dans ce cas, à cause de l’échange, le modèle peut être assimilé à un seul compartiment.

Ainsi avec une probabilité de passage de 1.5%, on obtient des valeurs d’ADC et leur dépendance au temps de diffusion qui concordent davantage aux expériences *in vivo*.

Pour des temps de diffusion supérieurs à 40 ms, lorsque les échanges entre les deux compartiments deviennent de plus en plus importants, l’ADC mesuré augmente.

En définitive, dans la substance grise, l’échange entre les compartiments intracellulaire

et extracellulaire contribue d'une façon non négligeable aux valeurs d'ADC mesurées. Ceci pourrait avoir un enjeu important dans la caractérisation de certaines pathologies cérébrales qui affecteraient la perméabilité des membranes cellulaires.

### 4.3 Modèles de substance mixte

Le modèle de substance grise a été généré pour répondre à des questions relatant avec l'hétérogénéité d'un voxel en imagerie du tenseur de diffusion. En IRM du petit animal *in vivo*, un voxel contient très souvent plusieurs structures cérébrales. Cette situation est souvent non souhaitée et apparaît avec l'effet du volume partiel lié aux propriétés du signal RMN lorsqu'il est échantillonné spatialement.

Dans le cas des acquisitions DTI, pour réaliser des images d'anisotropie ou encore pour aboutir à l'imagerie "fibre tracking", la question que nous posons dans cette étude est la suivante. Quelle fraction de substance grise donnée affecterait les mesures d'ADC et de FA dans un voxel sensé être de la substance blanche? Cette question devient judicieuse lorsque la taille du voxel dans l'image est importante par rapport aux structures anatomiques étudiées.

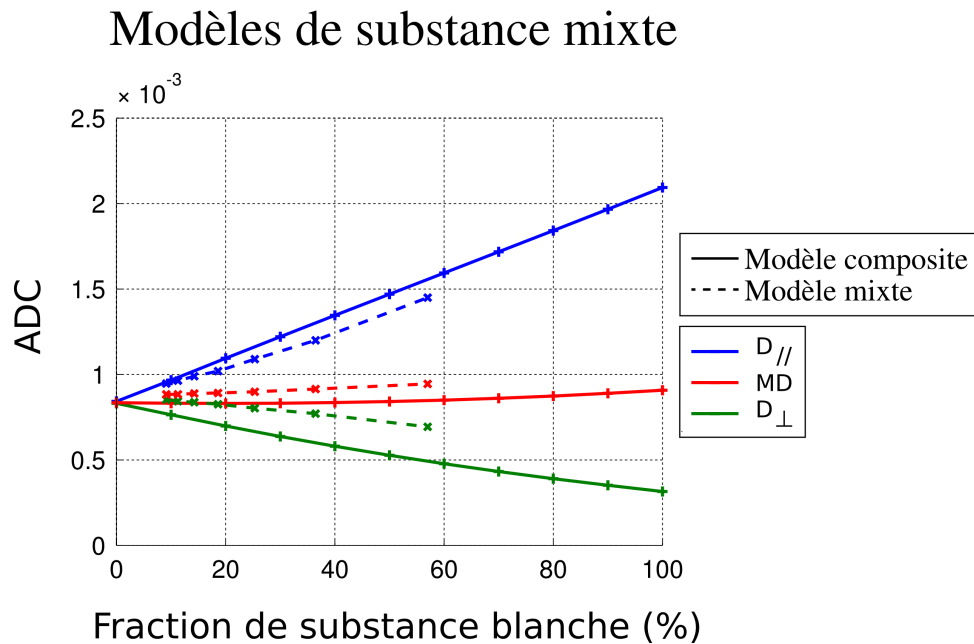
Dans le même ordre d'idée, une autre question est: si dans un voxel de substance grise un faisceau traverse le voxel, les composantes du DTI détecteront-elles la valeur maximale le long des axones?

Dans le modèle dit de substance mixte que nous avons généré, un faisceau de substance blanche a été modélisé par un ensemble de cylindres et tout autour, nous avons généré des sphères simulant la substance grise. La variation de fraction de substance blanche a été réalisée par une augmentation du nombre de sphères autour des cylindres (paragraphe 3.2.3).

Pour étudier cette problématique, nous avons également utilisé le principe du modèle composite. Dans ce cas, deux simulations indépendantes ont été réalisées, la première dans un modèle géométrique de substance blanche et la seconde dans un modèle géométrique de substance grise. La variation de la fraction de substance blanche est réalisée en concaténant les positions des particules issues de chaque simulation, un nombre de fois proportionnel à la fraction volumique de substance blanche souhaitée.

Dans les deux modèles (substance mixte et composite), la probabilité de passage de la particule a été fixée à 1.5% pour simuler l'échange entre les cellules et l'espace extracellulaire. Nous nous plaçons dans les conditions les plus réalistes que nous avons obtenues avec les résultats dans la substance grise.

Les ADC ainsi que les FA sont présentées dans les figures 4.17 et 4.18. D'une façon globale, la valeur de l'ADC parallèle augmente lorsque la fraction de substance blanche augmente, à l'opposée de la composante transversale qui diminue. Les valeurs d'ADC du modèle composite aux extrémités (0% et 100%) s'accordent parfaitement aux valeurs trouvées précédemment dans les modèles de substance blanche et substance grise correspondant.



**Figure 4.17** – ADC en fonction de la fraction volumique de substance blanche dans un modèle de substance mixte.  $D_{||} = D_1$  est la diffusion maximale,  $D_{\perp} = (D_2 + D_3) / 2$  est la diffusivité transversale et  $MD = (D_1 + D_2 + D_3) / 3$  est la diffusivité moyenne.

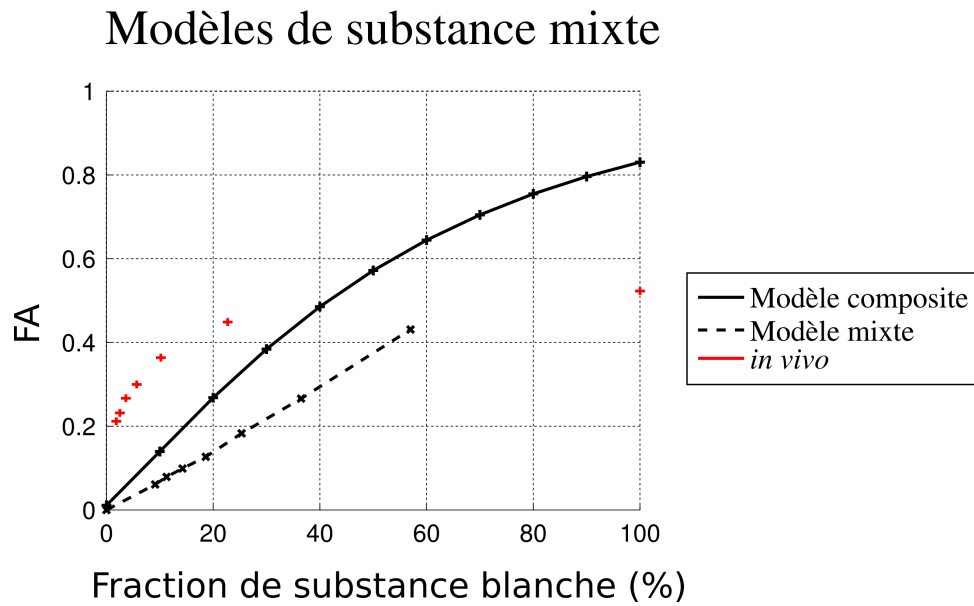
On constate surtout qu’une différence entre ADC parallèle et ADC perpendiculaire devient notable lorsque la fraction de substance blanche dépasse 15%. Ce résultat suggère que dès que dans un voxel la substance blanche est présente avec une fraction de 15% au moins, le DTI serait capable d’identifier la diffusivité maximale et de calculer correctement son vecteur propre principal. Cette tendance est observée par les deux modèles (mixte et composite).

Si on compare les résultats du modèle composite par rapport au modèle mixte, le modèle composite permet d’atteindre des fractions de substance blanche élevées ce qui n’est pas le cas de la substance de tissu mixte (comme nous l’avons expliqué au paragraphe 3.2.4 du chapitre 3).

Quoique la tendance des deux modèles est similaire, on peut néanmoins constater que dans le modèle composite, les ADC parallèles et perpendiculaires sont plus espacés que les ADC calculés avec le modèle mixte et par conséquent, la FA mesurée avec le modèle composite est supérieur à la FA mesurée dans le modèle mixte (figure 4.18).

Pour interpréter ces résultats, nous émettons quelques hypothèses en relation avec les propriétés liées à la géométrie de chaque modèle. Dans le modèle mixte, l’espace extracellulaire est formé par un assemblage des deux espaces extracellulaires, celui de la substance blanche et celui de la substance grise, qui communiquent entre eux. Dans notre modélisation, aucune contrainte n’a été introduite aux particules du milieu extracellulaire en général, la particule ne fait aucune différence entre les deux milieux extracellulaires, et va donc pouvoir explorer ces deux milieux qui ne sont pas complètement équivalents.

Par ailleurs, dans le modèle composite, les particules extracellulaires de la substance blanche et les particules extracellulaires de la substance grise sont complètement séparées.



**Figure 4.18** – *ADC en fonction de la fraction volumique de substance blanche dans un modèle de substance mixte. En rouge, des données in vivo issues d'une seule expérience.*

Aucun échange n'a lieu entre ces deux milieux.

Cette différence entre les deux modèles est fondamentale et pourrait expliquer la différence des valeurs des ADC et en particulier celui du FA, explication assez plausible car la différence provient surtout de la diffusion transversale, celle reliée au milieu extracellulaire, qui est davantage restreinte dans le modèle mixte. De plus, et dans le sens de notre argumentation, nous constatons que l'écart entre les composantes transversales dans les deux modèles, est davantage élevé pour des faibles valeurs de la fraction de substance blanche.

Des résultats *in vivo* (sur un seul animal) sont reportés sur la figure 4.18. Pour faire varier la fraction de substance blanche, un voxel est d'abord centré dans une région de la capsule externe (prolongement du corps calleux) ne contenant que de la substance blanche. Ce voxel est agrandi de plus en plus incluant les pixels avoisinants, pixel que nous considérons de la substance grise. Connaissant la taille du pixel dans l'image et selon le nombre de pixels inclus, on calcule la fraction de substance blanche. Lorsque la fraction de substance blanche est très faible, autrement dit, lorsque l'ensemble des pixels sont de la substance grise, la FA est égale à 0.2, différent de 0 obtenu par simulation. Nous avons déjà discuté cette différence entre simulation et *in vivo* (paragraphe 4.2.1). Hormis cette différence, la courbe *in vivo* a la même évolution que la courbe de simulation. On constate aussi que la valeur de FA à 100% de substance blanche n'attend pas 0.8. Cette valeur toujours inférieure aux valeurs de simulations pourrait être due à la tortuosité du milieu mais aussi à l'effet du volume partiel.



# APPLICATIONS DTI CHEZ LE RONGEUR



---

---

# CHAPITRE 5

---

## Imagerie du tenseur de diffusion à haute résolution dans un modèle de souris schizophrène

### Sommaire

---

<b>5.1</b>	<b>Un modèle de souris schizophrène</b>	<b>110</b>
<b>5.2</b>	<b>DTI chez la souris STOP-/-</b>	<b>112</b>
5.2.1	Matériels et méthodes	112
5.2.2	Acquisition DTI 2D	113
5.2.3	Acquisition DTI 3D	122
<b>5.3</b>	<b>Conclusion</b>	<b>128</b>

---



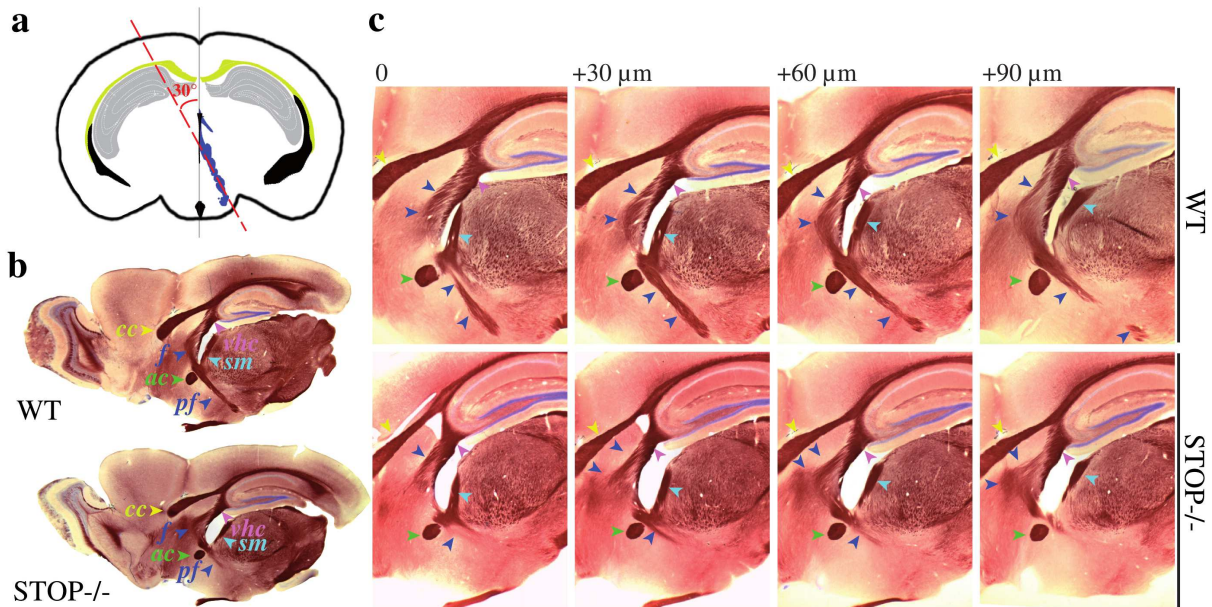
Les avancées importantes en génie génétique ont permis l'utilisation de modèles murins dans l'étude de l'implication d'un gène spécifique dans l'anatomie, le développement et les pathologies cérébrales. La recherche des modifications fonctionnelles et anatomiques suite à la suppression d'un gène ou à sa mutation revient souvent à chercher "une aiguille dans une botte de paille".

La recherche d'éventuels défauts anatomiques liés à des modèles animaux ayant des troubles comportements nécessitent des études histologiques souvent lourdes et fastidieuses. Certaines pathologies mentales sont liées à des troubles de connectivité neuronale, difficile à mettre en évidence et nécessitant des techniques de traçage sur des zones restreintes de la structure cérébrale. Dans ce contexte, un besoin important est alors apparu de disposer de techniques fiables et rapides afin de caractériser les éventuels défauts anatomiques et d'étudier leurs évolutions au cours du développement de la souris.

Les méthodes récentes d'acquisition IRM permettent d'obtenir des données en trois dimensions avec des hautes résolutions spatiales et différents types de contraste. C'est ainsi qu'en neurosciences, lorsque l'IRM est possible, une étude de repérage préliminaire permettrait de guider l'étude histologique. C'est dans ce contexte que des efforts méthodologiques et technologiques accrus ont été fournis. Ce chapitre décrit un travail en collaboration avec une équipe de l'Institut des Neurosciences de Grenoble, l'équipe "Physiopathologie du Cytosquelette" dirigée par Annie Andrieux. C'est dans le cadre d'un projet de recherche conduit par Jean-Christophe Deloulme sur un modèle murin de troubles mentaux liés à la schizophrénie nous avons développé la méthodologie DTI haute résolution *ex vivo* chez la souris.

## 5.1 Un modèle de souris schizophrène

Le modèle de souris schizophrène est basé sur l'invalidation du gène codant pour les protéines STOP (souris STOP<sup>-/-</sup>). Ce modèle est caractérisé par des anomalies anatomiques cérébrales et plus particulièrement par une diminution de la quantité de substance blanche. Les souris STOP<sup>-/-</sup> sont dépourvues de microtubules stables neuronaux comme non neuronaux. Cette modification spectaculaire de la stabilité des microtubules n'a pas de conséquences catastrophiques pour l'organogénèse et la viabilité des souris et aucun défaut anatomique évident n'a été observé dans le système nerveux des souris STOP<sup>-/-</sup>. Cependant, ces souris présentent des défauts synaptiques multiples qui affectent la plasticité synaptique à court et à long terme. Ces défauts synaptiques sont associés à des troubles multiples et sévères du comportement, de désorganisation de l'activité, d'anxiété, de retrait social sévère et d'un défaut complet à materner. Les souris STOP<sup>-/-</sup> présentent également une hyperactivité locomotrice, avec une réponse augmentée aux stress modérés. Des études de comportement ont mis en évidence l'effet bénéfique d'un traitement par neuroleptique sur l'ensemble des troubles des souris STOP<sup>-/-</sup> (Andrieux et al. (2002); Brun et al. (2005); Fradley et al. (2005)). Ces drogues sont des puissants antipsychotiques,



**Figure 5.1** – a - Schéma représentant l'inclinaison ( $30^\circ$ ) des coupes histologiques par rapport au plan médio-sagittal du cerveau. Cette inclinaison permet de visualiser le fornix dans sa partie post-commissurale. b - Coupes histologiques d'une souris WT et d'une souris STOP<sup>-/-</sup> par coloration de la myéline. c - Agrandissement au niveau de la commissure du fornix sur des coupes distantes de  $30\ \mu\text{m}$  montrant une absence quasi complète de la partie post-commissurale du fornix. Abréviations: cc - corps calleux; f - fornix; ac - commissure antérieure; pf - fornix post-commissural; sm - strie médullaire; vhc - commissure ventrale de l'hippocampe

utilisés principalement dans le traitement de certaines affections du système nerveux central tel que la schizophrénie. C'est pourquoi le modèle STOP<sup>-/-</sup> est référé comme un modèle de la schizophrénie.

**Étude des déficits neuronaux** Grâce à l'étude du modèle de souris STOP<sup>-/-</sup>, les récents travaux réalisés ont montré que la protéine STOP joue un rôle important dans la cascade moléculaire qui intervient dans la guidance axonale au cours du développement de l'embryon (résultats en voie de publication). Chez l'animal adulte, les études histologiques et biochimiques ont montré une déficience globale de substance blanche se traduisant par une diminution très significative de certains tracts neuronaux et commissures inter-hémisphériques. Le défaut majeur observé est l'absence quasi totale de la partie post-commissurale du fornix (figure 5.1). Ce tract relaie le signal de l'hippocampe vers le corps mamillaire situé dans la partie postérieure de l'hypothalamus. Ces deux centres jouent un rôle important dans la mémoire de travail. De récentes études ont montré une forte diminution de la FA du fornix chez les malades schizophrènes [Kuroki et al. \(2006\)](#); [Fitzsimmons et al. \(2009\)](#); [Abdul-Rahman et al. \(2011\)](#).

## 5.2 DTI chez la souris STOP-/-

L'objectif de l'étude par IRM du tenseur de diffusion chez la souris STOP-/- est double. Tout d'abord, ce modèle est très intéressant dans la mesure où les souris STOP-/- possède des anomalies anatomiques importantes au niveau de la substance blanche déjà caractérisées par histologies. C'est un modèle très adapté afin de valider notre méthodologie DTI. Selon le degré d'absence ou d'altération des fibres axonales de la matière blanche chez ces souris, l'imagerie du tenseur de diffusion devrait permettre d'identifier des régions cérébrales les plus affectées dans ce modèle.

Le deuxième objectif est d'apporter des informations anatomiques supplémentaires, entre autre de préciser les défauts de connectivité neuronale entre les différentes régions cérébrales des souris STOP-/. Ces informations permettront de guider de nouvelles études histologiques (études de traçage), biologiques et moléculaires dans le cadre des recherches de la fonction de protéine STOP dans les voies de signalisation de guidance axonale.

### 5.2.1 Matériels et méthodes

#### 5.2.1.1 Fonds génétiques des souris

La souche de souris STOP-/-, développée au laboratoire, a été obtenue en remplaçant l'exon 1 du gène STOP avec une cassette contenant un gène rapporteur ( $\beta$ -galactosidase) par recombinaison homologue [Andrieux et al. \(2002\)](#). Dans nos expériences, les souris femelles utilisées sont issues d'un croisement de souris hétérozygotes sur deux fonds génétiques purs (129 et Bl6).

#### 5.2.1.2 Préparation des animaux

Le cerveau de souris possède un volume de l'ordre de  $600 \text{ mm}^3$  ce qui exige une très haute résolution spatiale pour étudier les différentes structures, notamment la substance blanche qui représente une faible fraction de la substance cérébrale totale. La haute résolution spatiale nécessite des acquisitions longues. Dans le cas de la souris, une IRM 2D haute résolution ( $256 \times 256$ ) peut exiger un temps total de plus de deux heures. Dans les cas de l'acquisition DTI qui exige 7 expériences au moins avec des orientations de gradients différentes, ce temps est multiplié par 7.

L'IRM, notamment le DTI sont des techniques très sensibles au mouvement de l'échantillon. Ce mouvement peut être soit un mouvement physiologique (respiration, rythme cardiaque), soit un mouvement volontaire, soit des mouvements suite à des vibrations mécaniques du système sur lequel repose l'animal dans l'aimant. Chez la souris, les mouvements dus à la respiration sont fréquents ce qui rend l'IRM *in vivo* en général assez difficile. Ce problème est souvent maîtrisé sur une durée d'une heure à deux heures, mais difficile et éthiquement impossible sur une durée de plus de huit

heures. C'est pourquoi dans ce travail, les acquisitions DTI sont réalisées sur souris *ex vivo* préalablement fixées. La fixation est réalisée par perfusion intracardiaque d'une solution de para-formaldéhyde à 4%. Ce procédé permet d'éviter la dégradation des tissus qui survient après la mort.

Nous présentons ici les deux protocoles expérimentaux réalisés pour les acquisitions DTI *2D* et *3D*.

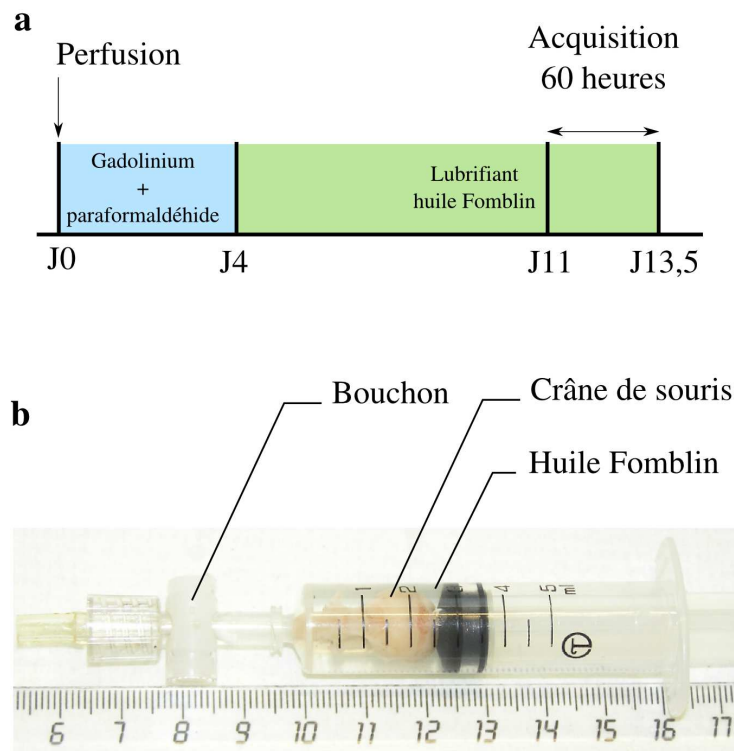
- Acquisitions *2D*: Les souris sont fixées par perfusion intracardiaque avec une solution de para-formaldéhyde à 4%. Une heure après la perfusion, elles sont placées dans l'IRM pour une acquisition d'une durée de 12 heures.
- Acquisitions *3D*: Les souris sont fixées par perfusion intracardiaque avec une solution de para-formaldéhyde à 4% contenant l'agent de contraste IRM, le Gd-DOTA à une concentration de  $6.25 \text{ mmol/L}$  (soit une dilution de  $1/80$  d'une solution concentrée à  $0.5 \text{ mol/L}$ ). On expliquera dans le paragraphe 5.2.3.2 l'intérêt de l'utilisation de cet agent de contraste IRM. La boîte crânienne est ensuite extraite et conservée pendant quatre jours dans la solution contenant l'agent de contraste afin qu'il se répartisse de façon homogène dans tout le tissu cérébral. Ensuite, le crâne est placé à l'intérieur d'une seringue de  $5 \text{ ml}$  contenant un lubrifiant à base de perfluoro poly-éther (huile Fomblin) (figure 5.2a). Le rôle de cette huile ne contenant pas de proton est double. D'une part, elle ne donne aucun signal RMN étant donné l'absence de proton. D'autre part, elle permet d'éviter les problèmes de susceptibilité magnétique à l'interface air/crâne qui ont pour conséquences des déformations locales dans l'image. Enfin, la seringue est conservée sept jours avant l'acquisition (figure 5.2b).

## 5.2.2 Acquisition DTI *2D*

### 5.2.2.1 Protocole d'imagerie

L'imagerie pondérée diffusion est réalisée avec une séquence Stejskal et Tanner. L'espace  $k$  est parcouru selon un encodage 2DFT. Les temps d'échos et de répétition sont fixés à  $TE = 35 \text{ ms}$  et  $TR = 2000 \text{ ms}$ . La taille de la matrice d'acquisition est de  $256 \times 256$  pour un champ de vue de  $15 \text{ mm} \times 15 \text{ mm}$  conduisant à une résolution spatiale de  $59 \mu\text{m}$  dans le plan. 7 coupes sont acquises avec une épaisseur de  $700 \mu\text{m}$  dans un plan coronal positionnées entre  $-3.2 \text{ mm}$  et  $2.7 \text{ mm}$  par rapport à la position du bregma.

Dans cette séquence de diffusion, deux lobes de gradients d'une durée  $\delta = 5 \text{ ms}$  sont appliqués et séparés par un temps  $\Delta = 33 \text{ ms}$ . Le facteur de gradient est fixé à  $1000 \text{ s/mm}^2$ . L'encodage spatiale de l'ensemble des gradients du DTI comporte 6 directions selon le type dit "Oblique Double Gradient" ( $[1 \ 1 \ 0]$ ,  $[1 \ -1 \ 0]$ ,  $[0 \ 1 \ 1]$ ,  $[0 \ 1 \ -1]$ ,  $[1 \ 0 \ 1]$  et  $[-1 \ 0 \ 1]$ ) proposé par Basser and Pierpaoli (1998). Le nombre d'accumulation des signaux pour chaque direction de gradient a été fixé à 12. L'ensemble de ces paramètres ont conduit à une durée totale d'acquisition de  $12 \text{ h}$  ( $7 \text{ expériences} \times 256 \times 12 \times 2 \text{ s} \simeq 12 \text{ h}$ ).



**Figure 5.2** – a - Protocole d'acquisition de la séquence DTI 3D. Après la perfusion de la souris, le crâne est immergée pendant quatre jours dans une solution de para-formaldéhyde et d'agent de contraste  $Gd - DOTA$ . Ensuite, le crâne est placée dans le solution Fomblin à l'intérieur d'une seringue (b) et repose pendant sept jours avant l'acquisition DTI de 60 heures.

### 5.2.2.2 Analyse des données

Les analyses sont effectuées avec un programme que nous avons développé sous Matlab (MathWorks, Inc., Natick, MA). Tout d’abord, la zone relative à tout le cerveau est segmentée manuellement et indépendamment sur les 7 coupes de chaque souris. Cette étape permet de calculer pixel par pixel les différentes images de diffusion et d’effectuer une analyse globale sur le cerveau entre les deux groupes de souris. Connaissant la taille de chaque pixel dans le plan et aussi l’épaisseur de coupe, le volume cérébral total ou celui d’une région donnée peuvent ainsi être obtenus.

La résolution du tenseur de diffusion à partir des acquisitions permet d’obtenir les valeurs propres de diffusivité et les vecteurs propres associés. Les images FA et les cartes couleurs de chaque souris sont ensuite calculées. Un histogramme des FA sur l’ensemble du cerveau est obtenu pour chaque souris. Pour une étude localisée, des régions d’intérêts sont tracées manuellement sur une coupe spécifique en se référant aux données de l’atlas [Paxinos and Franklin \(2001\)](#) du cerveau de souris.

Les données issues des groupes de souris WT (“wild type”, c’est-à-dire souris saines) et de souris STOP-/- sont analysées et comparées par un test de Student afin d’identifier les différences anatomiques dans ces différentes ROIs. Les résultats sont obtenus à partir d’acquisitions DTI effectuées sur 5 animaux par groupe.

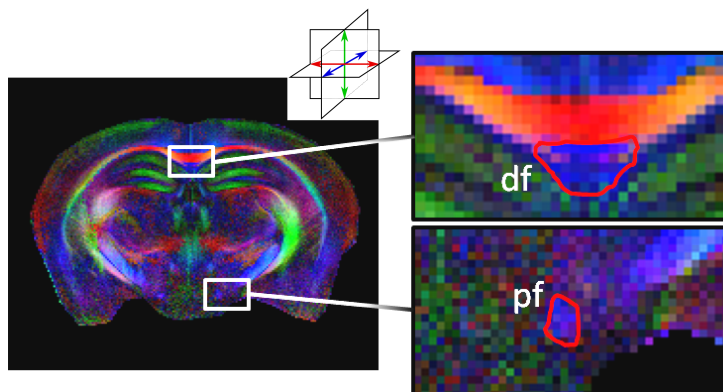
### 5.2.2.3 Résultats

**Analyse globale du cerveau** La figure 5.6 montre les images FA et les cartes couleurs des 7 coupes d’une souris WT et d’une souris STOP-/- représentatives de notre étude. En observant ces séries d’images, il ne semble pas évident de déceler des différences anatomiques liées à des anomalies de la substance blanche. Cependant, on peut visuellement noter une légère diminution de l’épaisseur du corps calleux au niveau de la coupe 4 entre la souris WT et la souris STOP-/-. D’autre part, on constate que des informations subtiles et intéressantes apparaissent sur les cartes couleurs. En effet, ces cartes couleurs permettent de délimiter de façon très précise certaines structures de la substance blanche qui ne sont pas discernables sur les cartes FA.

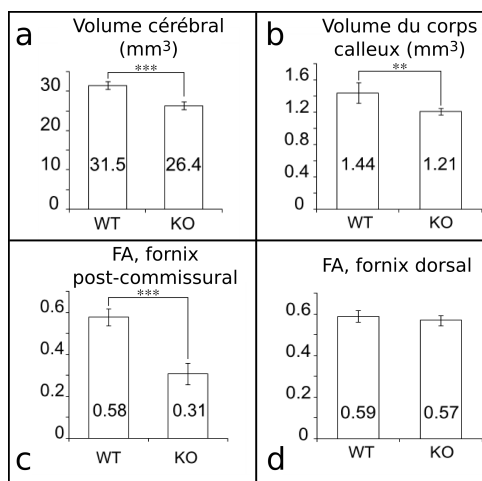
La figure 5.3 montre la partie du fornix dorsal qui est juxtaposée au corps calleux. La direction rostro-caudale du fornix dorsal est bien visible en bleu et se distingue du corps calleux dans lequel l’orientation des fibres est la direction gauche-droite et apparaît donc en rouge.

La figure 5.4 montre chez la souris STOP-/- en comparaison avec la souris WT, une baisse significative du volume cérébral sur les 7 coupes acquises ( $\sim 16.2\%$ ). On observe également une différence significative de volume du corps calleux entre les deux groupes (cf figure 5.4). Les volumes sont normalisés par rapport au volume total du cerveau.

Dans la figure 5.5, le nombre de pixels relatifs aux valeurs élevées de FA ( $> 0.4$ ) est significativement réduit dans le groupe des souris STOP-/- par rapport aux souris WT.



**Figure 5.3** – Carte couleur issue de l'acquisition DTI 2D haute résolution d'une souris WT avec des ROIs sélectionnant le fornix dorsal (df) et le fornix post-commissural (pf). Sur l'image couleur le fornix dorsal est différencié du corps calleux grâce à des directions différentes du faisceau de fibres.

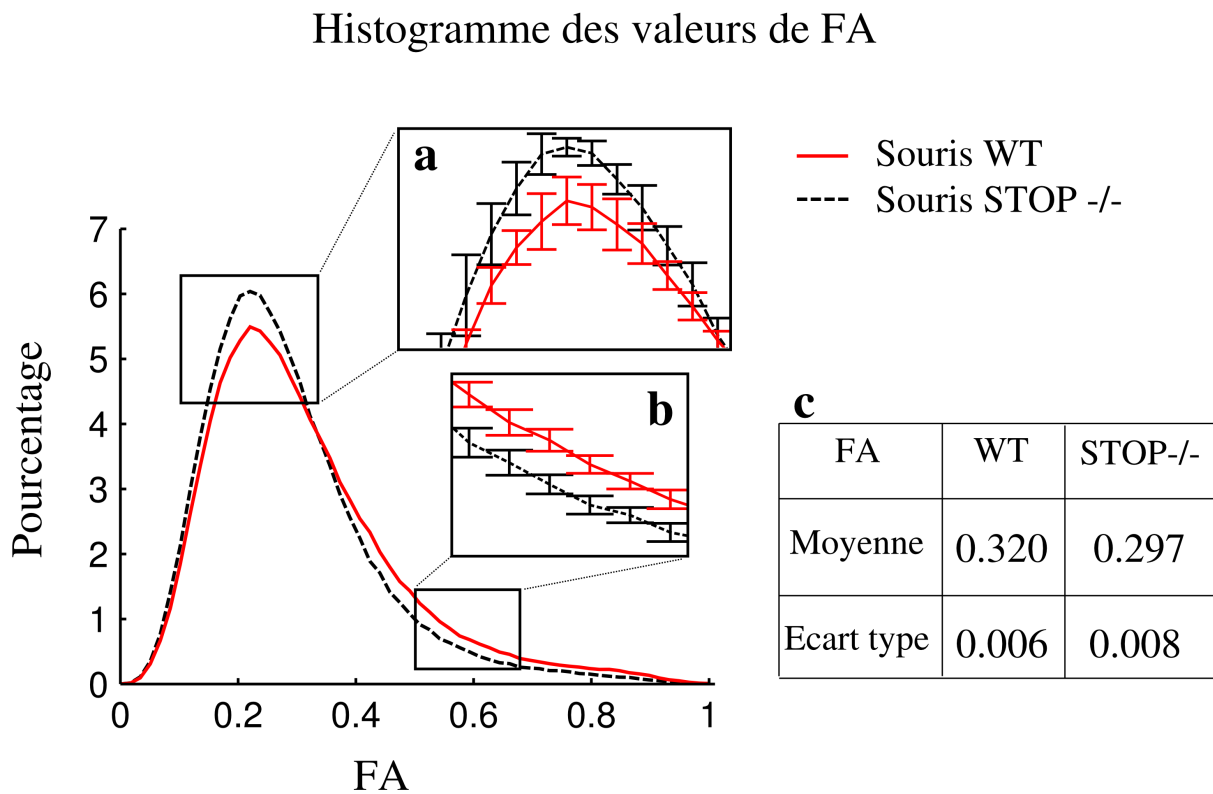


**Figure 5.4** – a - Volume cérébral total, b - Volume du corps calleux, c - FA dans le fornix post-commissural, d - FA dans le fornix dorsal (test de Student: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ ).

De même, la valeur moyenne de FA dans le cerveau des souris STOP<sup>-/-</sup> (FA= 0.297) est réduite de façon significative de 7% par rapport à la moyenne de FA chez les souris WT (figure 5.5c). Ce résultat montre une diminution globale de la quantité de la substance blanche qui est caractérisée par les valeurs élevées de FA.

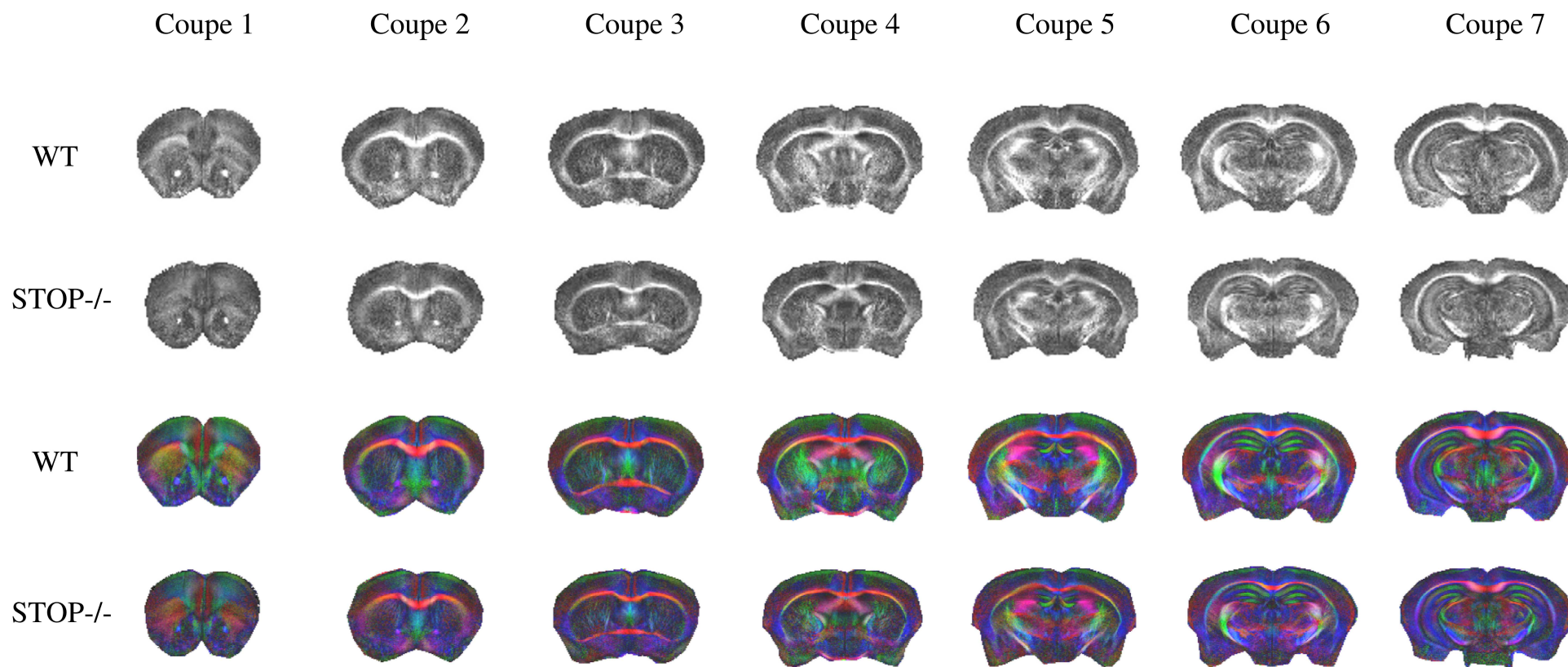
En pathologie cérébrale, la baisse de FA dans la substance blanche peut avoir plusieurs origines. Par exemple, dans le modèle de rat traumatisé, une baisse de FA a été détectée dans le corps calleux et associée à une rupture des axones [van de Looij et al. \(2011\)](#). Ici, nous associons la baisse de FA dans le modèle STOP<sup>-/-</sup> à une perte de substance blanche, interprétation sur des connaissances *a priori*.

**Analyse par ROI** Une analyse plus fine par ROI a permis de mettre en évidence les différences anatomiques dans différentes structures du cerveau chez la souris STOP<sup>-/-</sup>. Les tableaux 5.1 et 5.3 indiquent les valeurs moyennes de FA et les volumes moyens des

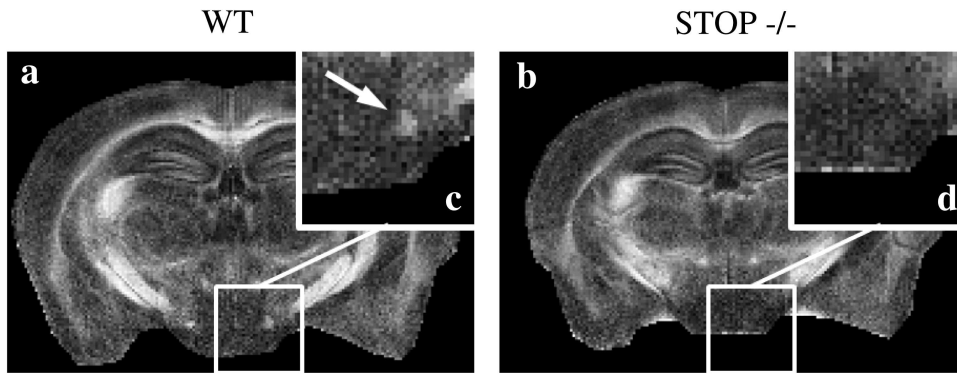


**Figure 5.5** – Histogramme des valeurs de FA englobant la totalité des pixels du cerveau dans les deux groupes de souris. a - Agrandissement pour la FA comprise entre 0.1 et 0.3. b - Agrandissement pour la FA comprise entre 0.5 et 0.7. Les deux agrandissements présentent l'écart type obtenu pour chaque groupe de souris ( $n = 5$  par groupe). c - Valeur moyenne et écart type de la FA dans les deux groupes de souris.





**Figure 5.6** – Images FA et cartes couleurs issues des acquisitions DTI 2D haute résolution des 7 coupes d'un souris WT (en haut) et d'une souris STOP-/- (en bas).



**Figure 5.7** – Image FA au niveau de la coupe 6 (figure 5.6) d’une souris WT (a) et d’une souris STOP-/- (b). c et d - agrandissements sur la région du fornix post-commissural (pf) montrant que cette fibre est très altérée chez les souris STOP-/-.

ROIs dans les deux groupes de souris. Il est intéressant de noter que les différences observées sont très hétérogènes entre ces structures. Par exemple, la partie antérieure de la commissure antérieure (aca) montre une légère différence significative en FA et en volume alors que la partie postérieure de la commissure antérieure (acp), la fimbria (fi) et le pédoncule cérébral (cp) montrent une différence significative en volume uniquement. Dans les noyaux interstitiel et endopérimé (CI/DEN/VEN), une différence très significative est obtenue en FA mais aucune différence de volume n’a été détectée. D’autre part, le tract mamillo-thalamique (mt) ne montre aucune différence entre les deux groupes. Enfin, le corps calleux (cc) qui est présent sur les 7 coupes imagées montre des différences très significatives en volume sur toutes sa longueur. Mais, aucune différence en FA n’est observée aux extrémités caudale (splénium) et rostrale (genou) du corps calleux contrairement à la partie centrale qui est largement affectée. Notons que plusieurs études ont montré la présence d’une grande hétérogénéité en densité de fibres dans la direction rostro-caudale dans le commissure du corps calleux (Mack et al. (1995); Kim et al. (1996); Barazany et al. (2009)). La présence de différents faisceaux de fibres provenant de zones corticales distinctes et passant le long du corps calleux sur des zones réduites, est à l’origine de cette grande hétérogénéité. Ceci peut expliquer l’affectation très hétérogène du corps calleux.

**Le fornix** Bien que la souris STOP-/- montre une altération importante de la substance blanche, la commissure du fornix se distingue particulièrement par un défaut considérable dans sa partie post-commissurale. Dans la figure 5.4, on constate que dans le fornix de la souris STOP-/-, la FA ne permet pas de détecter la partie post-commissurale comme c’est le cas chez la souris WT (FA = 0.31 versus FA = 0.58). Ce résultat confirme, que contrairement au fornix dorsal (cf figure 5.4), on observe une perte de substance blanche très importante dans le fornix post-commissural de la souris STOP-/- . Ce résultat est davantage visible sur l’imagerie FA représentée dans la figure 5.7.

		Coupes						
		1	2	3	4	5	6	7
aca	WT					0,52	0,69	0,71
	STOP-/-					0,50	0,64* -7.2%	0,59* -8.3%
acp	WT					0,44		
	STOP-/-					0,37		
cc	WT	0,70	0,59	0,59	0,64	0,61	0,64	
	STOP-/-	0,65* -7.1%	0,54	0,49** -17%	0,53*** -17%	0,54** -11%	0,59	
cp	WT	0,78						
	STOP-/-	0,74						
df	WT		0,58	0,55				
	STOP-/-		0,59	0,48				
pf	WT		0,58					
	STOP-/-		ND					
fi	WT			0,58				
	STOP-/-			0,57				
mt	WT		0,66					
	STOP-/-		0,67					
Cl/DEn/VEn	WT				0,50	0,42		
	STOP-/-				0,45*** -10%	0,36** -14%		
Cg	WT			0,41	0,39	0,35		
	STOP-/-			0,35* -15%	0,32*** -18%	0,32* -8.5%		

**Tableau 5.1** – Valeurs moyennes de FA dans les différentes ROIs tracées dans les deux groupes de souris (test de Student: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ ). Abréviations: aca - commissure antérieure, partie antérieure; acp - commissure antérieure, partie postérieure; cc - corps calleux; cp - pédoncule cérébral; df - fornix dorsal; pf - fornix post-commissural; fi - fimbria; mt - tract mamillo-thalamique; Cl/DEn/VEn - noyau caudal interstitiel, noyau dorsal endopérimorphe, noyau ventral endopérimorphe; Cg - Cortex cingulaire.

		Coupes						
		1	2	3	4	5	6	7
aca	WT					188,4	32,9	21,4
	STOP-/-					127,8*	24,2*	20,0
						-32%	-26%	
acp	WT					120,2		
	STOP-/-					97,3*		
						-19%		
cc	WT	596,6	583,2	614,6	557,2	627,2	586,4	
	STOP-/-	419,3**	448,6***	510,8**	466,2**	488,4**	483,2**	
		-30%	-23%	-17%	-16%	-22%	-48%	
cp	WT	156,5						
	STOP-/-	125,5**						
		-20%						
df	WT		33,6	28,3				
	STOP-/-		31,0	29,2				
pf	WT		9,1					
	STOP-/-		ND					
fi	WT			246,7				
	STOP-/-			191,8*				
				-22%				
mt	WT		9,2					
	STOP-/-		7,3					
Cl/DEn/VEn	WT				97,4	161,1		
	STOP-/-				105,2	152,7		
Cg	WT			103,7	72,9	105,3		
	STOP-/-			107,0	89,4*	120,8		
					+20%			

**Tableau 5.3** – Volume des régions d'intérêt dans les différentes ROIs tracées dans les deux groupes de souris (test de Student: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ ). Les coupes de 1 à 7 correspondent aux coupes représentées dans la figure 5.6. Abréviations: aca - commissure antérieure, partie antérieure; acp - commissure antérieure, partie postérieure; cc - corps calleux; cp - pédoncule cérébral; df - fornix dorsal; pf - fornix post-commissural; fi - fimbria; mt - tract mamillo-thalamique; Cl/DEn/VEn - noyau caudal interstitiel, noyau dorsal endopérimorphe, noyau ventral endopérimorphe; Cg - Cortex cingulaire.

#### 5.2.2.4 Discussion

Dans cette étude, nous montrons que des acquisitions DTI *ex vivo* haute résolution permettent de détecter les altérations anatomiques très hétérogènes de la substance blanche dans un modèle de schizophrénie chez la souris. Nous avons ainsi pu montrer une réduction du volume global de la substance blanche chez la souris STOP-/- associé à une nette dégradation de la partie post-commissural du fornix. Ces acquisitions ne permettent de distinguer nettement le fornix chez les souris WT que sur une seule coupe. Des tentatives de reconstructions par tractographie du fornix n'ont pas permis de mettre en évidence une reconstruction satisfaisante de cette structure avec les acquisitions 2D. C'est pourquoi nous avons voulu compléter ces acquisitions par une série d'acquisitions 3D.

#### 5.2.3 Acquisition DTI 3D

L'étude DTI 2D nous a permis de constater l'intérêt de cette technique pour la détection des altérations de la substance blanche de la souris STOP-/. Nous avons pu obtenir des résultats très importants ce qui nous a incité à développer une acquisition DTI 3D pour obtenir des informations plus précises. Notre motivation a été surtout guidée dans le but d'accéder à la tractographie dont le potentiel est certain dans cette pathologie.

L'utilisation d'une séquence d'acquisition 3D permet d'obtenir une haute résolution spatiale ( $< 100 \mu m$ ) isotrope. Cette séquence consiste à remplacer la sélection de coupe d'une séquence 2D par un encodage en phase dans cette direction. La conséquence directe est l'augmentation du temps d'acquisition par un facteur multiplicatif correspondant aux nombres de pas d'encodage supplémentaire. En se référant aux paramétrages des acquisitions DTI 2D, le temps d'acquisition de la séquence 3D serait 256 fois plus long, ce qui donne un temps d'acquisition total supérieur à 128 jours. Pour permettre l'acquisition DTI à partir d'une séquence 3D, nous avons eu recours à plusieurs méthodes: optimisation du champ de vue et de la résolution, utilisation d'un agent de contraste pour diminuer le  $T_1$  et donc le temps de répétition TR.

##### 5.2.3.1 Champ de vue et résolution spatiale

Pour réduire au maximum le temps d'acquisition de la séquence DTI 3D, la première étape consiste à réduire le champ de vue au maximum afin de réduire le nombre de pas d'encodage en phase tout en conservant une résolution spatiale donnée. C'est pour cette raison que nous avons choisi d'extraire la boîte crânienne de la souris en ôtant le tissu qui l'entoure. Étant donné les dimensions du crâne, le champ de vue a été fixé à  $8.5 \text{ mm} \times 11.5 \text{ mm} \times 20.48 \text{ mm}$  dans les directions gauche-droite, dorso-ventrale et rostro-caudale respectivement.

D'autre part, la direction rostro-caudale a été choisie comme direction d'encodage en lecture car elle correspond à la direction dans laquelle le cerveau est le plus étendu. En

effet, le nombre de pas d'encodage en lecture n'influence pas le temps total d'acquisition contrairement au nombre de pas d'encodage en phase. Enfin, nous avons choisi une résolution spatiale isotrope de  $80 \mu m$ , inférieure à la résolution de  $59 \mu m$  dans le plan de l'acquisition DTI 2D. Ce choix a été optimisé en considérant le RSB dans l'image qui diminue lorsque la résolution augmente, et qui influence également le temps d'acquisition total.

### 5.2.3.2 Utilisation d'un agent de contraste

Comme c'est décrit dans le paragraphe 5.2.1.2, l'agent de contraste est administré au moment de la perfusion intracardiaque.

Dans cette expérience, nous exploitons la relaxivité  $r_1$  de l'agent de contraste pour réduire massivement le temps de relaxation  $T_1$  des molécules d'eau dans le tissu cérébral [Johnson et al. \(2002\)](#); [Jiang and Johnson \(2010\)](#). Le temps de répétition  $T_R$  peut ainsi être raccourci très fortement permettant de diminuer le temps total d'acquisition. Cette réduction de  $T_R$  dans la séquence ne diminue pas le RSB des images car l'aimantation retrouve rapidement son équilibre thermodynamique.

En contrepartie, le temps de relaxation transversal  $T_2$  de l'échantillon est également diminué ce qui a pour conséquence d'accroître la vitesse de relaxation du signal RMN dans le plan transversal. Le temps d'écho de la séquence doit être réduit au maximum. Nous sommes donc face à un compromis, diminuer  $T_1$  pour accélérer l'acquisition tout en obtenant une valeur de  $T_2$  pas trop courte pour ne pas détériorer le signal à l'acquisition.

Dans nos expériences, nous avons utilisé le Gd-DOTA caractérisé par ses relaxivités longitudinale et transversale  $r_1$  et  $r_2$  respectivement tel que:

$$\frac{1}{T_i} = \frac{1}{T_{i0}} + r_i \times [Gd] \quad i \in \{1, 2\}$$

avec  $[Gd]$  la concentration de Gd-DOTA,  $T_i$  les temps de relaxation longitudinal ( $i = 1$ ) et transversal ( $i = 2$ ) en présence d'agent de contraste et  $T_{i0}$  sont les temps de relaxation en l'absence d'agent de contraste.  $r_1 \simeq 3.0 mM^{-1}.s^{-1}$  et  $r_2 \simeq 4.0 mM^{-1}.s^{-1}$  à  $7.0 T$  à  $37^\circ C$  dans une solution HSA. La concentration de Gd-DOTA dans l'échantillon est donc limitée par la diminution de la relaxation  $T_2$  associée au temps d'écho qu'on choisit le plus court possible.

Bien évidemment, tous ces timings sont dictés par la concentration du Gd-DOTA injectée. Plus la concentration est élevée et plus les temps de relaxation sont raccourcis. Une étude préliminaire de la concentration du Gd-DOTA a été réalisée. La variation de  $T_1$  et  $T_2$  dans le cerveau est liée à la répartition de l'agent de contraste et à sa diffusion dans le cerveau. Un équilibre de ces valeurs est atteint onze jours après la perfusion intracardiaque. Différentes concentrations ont été analysées (dilution à 1/40, 1/80 et 1/160, solution mère à  $0.5 M$ ) et avant chaque expérience, les mesures de  $T_1$  et  $T_2$  ont été réalisées par des séquences de spectroscopie englobant la totalité du tissu cérébral. Les

$[Gd]$	Temps d'attente	$RSB$	$T_1$ (ms)	$T_2$ (ms)
1/80	11 jours	77	62	7.9
1/80	3 jours	58	140	9.5
1/160	11 jours	63	144	9.6
1/160	3 jours	50	209	12.5

**Tableau 5.4** – Valeurs de  $RSB$  et des temps de relaxation de l'image de référence ( $b = 0 \text{ s/mm}^2$ ) dans la séquence DTI 3D pour les dilutions 1/80 et 1/160 de l'agent de contraste. Le temps d'attente correspond au temps entre le moment de la perfusion de la souris et le début de l'acquisition.

valeurs des temps de relaxation pour les deux dilutions à 1/80 et 1/160 sont présentées dans le tableau 5.4.

Pour le paramétrage finale de la séquence DTI 3D, nous avons choisi une dilution du Gd-DOTA à 1/80 permettant un temps de répétition  $TR = 90 \text{ ms}$  et un temps d'attente entre la perfusion de la souris et l'acquisition, qui correspond à une répartition uniforme de l'agent de contraste dans tout le cerveau de onze jours comme nous l'avons décrit dans le paragraphe 5.2.1.2.

### 5.2.3.3 Paramétrage de la diffusion

Dans le tissu *ex vivo*, l'ADC est nettement réduit par rapport aux mesures *in vivo* et est de l'ordre de  $0.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . L'atténuation du signal dans la séquence pondérée en diffusion est donc moins importante dans une expérience *ex vivo*. Afin d'optimiser le RSB des images issues de l'acquisition DTI, il est nécessaire de choisir un facteur de gradient  $b$  plus élevé par rapport à une acquisition *in vivo*. Le critère de choix de  $b$  est donné par la relation  $b \times ADC = 1$ . Dans notre cas, la valeur optimale de  $b$  est donc de l'ordre de  $2500 \text{ s/mm}^2$ .

La contrainte de temps écho court imposée par la présence d'agent de contraste, nous oblige à raccourcir au maximum le temps d'application des gradients de diffusion  $\delta$  et le temps de séparation des gradients de diffusion  $\Delta$ . Pour obtenir, un  $TE$  de  $16.2 \text{ ms}$ , nous avons fixé ces valeurs à  $\delta = 3.5 \text{ ms}$  et  $\Delta = 8 \text{ ms}$ . L'aimant Bruker de la plateforme est équipé d'un système de gradients d'amplitude maximale  $G_{max} = 600 \text{ mT/m}$ . Avec les temps de séquence fixés et connaissant cette amplitude maximale, nous avons pu obtenir un facteur de gradient de  $b = 1500 \text{ s/mm}^2$ . Pour cette valeur, l'amplitude des gradients de diffusion est de 78% de la valeur maximale.

En définitive, avec tous ces paramètres, le temps total d'acquisition est d'environ 59 heures. Étant donnée cette longue durée, il est important de vérifier l'échauffement du système. Le "duty cycle" des gradients est vérifié sur la machine pour ne pas dépasser la limite d'échauffement du système. Les paramètres de l'acquisition DTI 3D sont résumés dans le tableau 5.5.

TE	TR	NA	Résolution	FOV lecture	FOV phase	Matrice
16.2 ms	90 ms	22	$(80 \mu m)^3$	20.48 mm	8.5 mm × 11.5 mm	106 × 144 × 256
$\delta$	$\Delta$	$b$		Directions	Temps d'acquisition	
3.5 ms	8 ms	1500 s/mm <sup>2</sup>		6 + 1 référence	58 h 46 min	

**Tableau 5.5** – Résumé des paramètres de l'acquisition DTI 3D

### 5.2.3.4 Résultats préliminaires

**Tractographie des fibres** MedINRIA est un ensemble de logiciels libres disponible à l'adresse [https://gforge.inria.fr/frs/?group\\_id=727](https://gforge.inria.fr/frs/?group_id=727) développés par plusieurs équipes de l'INRIA (Institut national de recherche en informatique et en automatique, France). Dans ce projet, l'objectif est d'apporter des outils informatiques à l'état de l'art pour le traitement et la visualisation de données d'imagerie médicale.

Le module DTI Track inclus dans MedINRIA fournit l'ensemble des outils nécessaires pour l'analyse de données DTI et jusqu'à la reconstruction et l'extraction des faisceaux de fibres d'intérêt. L'algorithme de tractographie utilisé dans DTI Track a été présenté dans cette thèse (chapitre 1, paragraphe 1.4.1). Afin de reconstruire les faisceaux de fibres sur les données DTI acquises en haute résolution isotrope, nous avons utilisé les outils de MedINRIA. Il est intéressant de noter que tous les outils disponibles dans MedINRIA sont accessibles via un ensemble de commandes incluses accessibles séparément sous le nom TensorToolKit.

À mon sens, l'utilisation de ces outils montre deux avantages. Premièrement, ceci possède l'avantage de pouvoir établir la liste des commandes et des paramètres utilisés de façon à assurer que l'analyse soit identique entre chaque sujet. Deuxièmement, les traitements peuvent être effectués sur une machine moins puissante puisque durant les calculs, il n'y a pas l'interfaçage graphique qui est également demandeur en terme de puissance.

L'ensemble des étapes pour obtenir la tractographie sur les données DTI sont les suivantes:

1. Transformation des données IRM Bruker en format Analyze (outil pvconv.pl disponible à l'adresse <http://pvconv.sourceforge.net/>).
2. Application d'un masque pour restreindre le calcul aux pixels situés dans le tissu cérébral.
3. Estimation des paramètres du tenseur à partir des données DTI pour l'ensemble des pixels sélectionnés. Lors du passage des données en format Analyze, la direction du repère  $(x, y, z)$  permettant de définir l'orientation des gradients est perdue. Dans cette étape fastidieuse, pour résoudre cette problématique, nous avons pu définir le repère  $(x, y, z)$  en nous basant sur les images des vecteurs principaux et sur des connaissances *a priori* de la direction des faisceaux de fibre dans le cerveau.
4. Reconstruction des fibres par tractographie. Cette étape comporte des paramètres à ajuster qui sont les valeurs de FA seuil: Deux valeurs de FA sont utilisées: La



		Moyenne	Minimum	Maximum
WT	FA	0.67	0.45	0.78
	Longueur	10.0	2.4	20.3
STOP-/-	FA	0.62	0.53	0.71
	Longueur	7.3	3.5	18.3

**Tableau 5.6** – Statistique issue de l’analyse des fibres du fornix à partir de la reconstruction par tractographie.

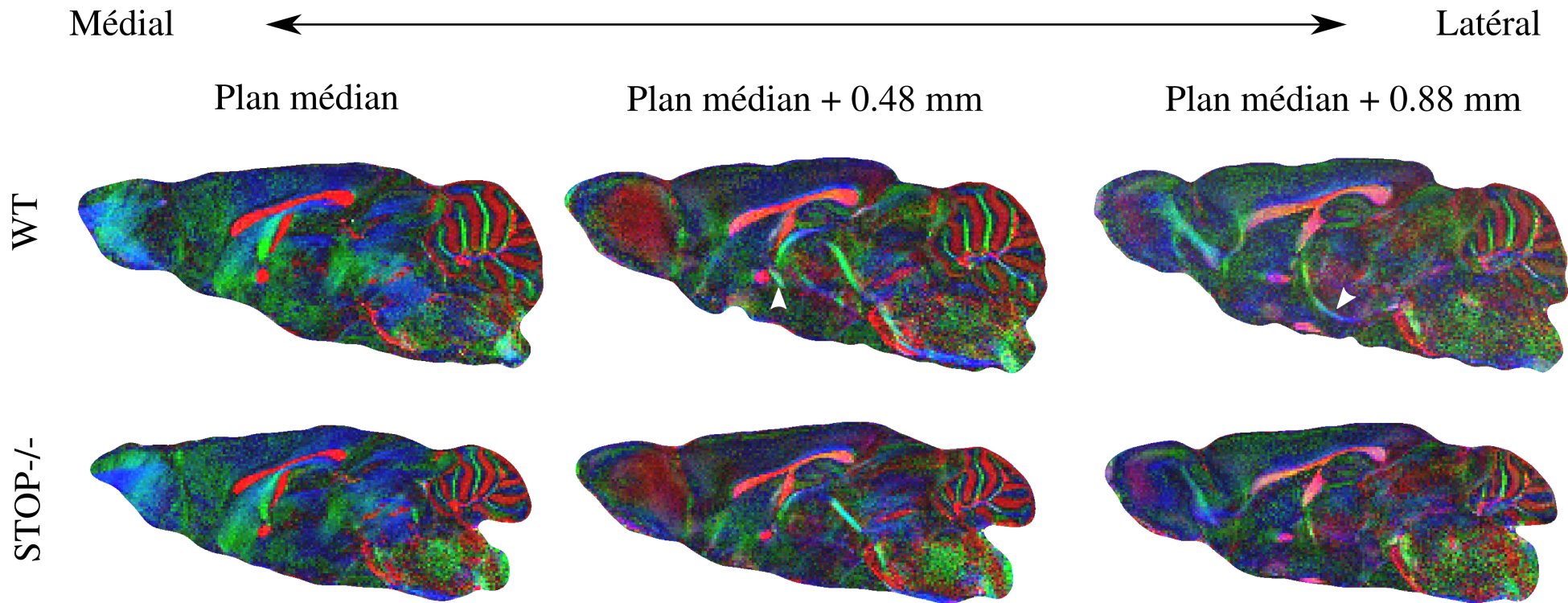
première permet de donner la valeur de FA pour laquelle un pixel sera pris comme point initial pour la reconstruction d’une fibre. La deuxième valeur de FA indique la valeur pour laquelle la propagation d’une fibre sera arrêtée. Le troisième paramètre important est celui de l’angle maximum qu’une fibre pourra effectuer au cours de sa propagation.

**Acquisitions DTI** Les acquisitions DTI haute résolution 3D ont été réalisées très récemment sur 5 souris STOP-/- et 5 souris WT. Les cartes couleurs présentées dans la figure 5.8 font partie d’une analyse préliminaire de ces acquisitions et montrent l’absence de la partie post-commissurale du fornix chez la souris STOP-/. La haute résolution obtenue dans la direction rostro-caudale de la souris permet de détecter le niveau à partir duquel le fornix disparaît chez les souris STOP-/, ce qui n’était pas possible avec les acquisitions DTI 2D à cause d’une plus faible résolution dans cette même direction.

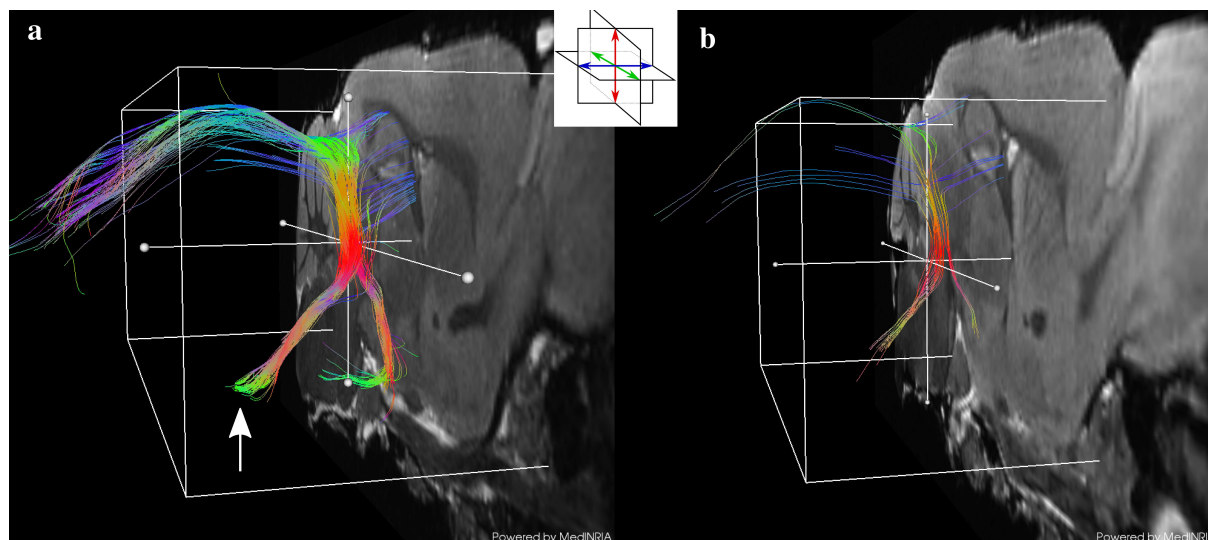
**Résultats de tractographie** La figure 5.9 présente les images de tractographie obtenues avec le logiciel MedINRIA. Ce type d’imagerie révèle une connectivité moins développée dans le cas de la souris STOP-/- par comparaison à une souris WT. La reconstruction du faisceau de fibre s’arrête beaucoup plus tôt dans la partie post-commissurale du fornix de la souris STOP-/- comme le montre la longueur moyenne des fibres dans le tableau 5.6. C’est résultats obtenus très récemment ont été reproduit sur plusieurs acquisitions DTI avec des souris STOP-/- et des souris WT. Ces données de tractographies sont parfaitement en accord avec les données de traçage neuronal obtenues par l’équipe 1.

À notre connaissance, dans le modèle de souris STOP-/, aucun autre faisceau de substance blanche n’est atteint comme c’est le cas dans le fornix. Une analyse par tractographie plus complète sur l’ensemble des faisceaux de substance blanche est en cours pour détecter la présence d’éventuelles anomalies anatomiques encore non décelées.

Un objectif à terme et l’un des avantages de l’acquisition haute résolution isotrope est la possibilité d’effectuer une analyse VBM (“voxel based morphometry”). Ce type d’analyse permettrait de détecter les différences anatomiques sur des comparaisons voxel à voxel sur l’ensemble du cerveau de la souris STOP-/. En plus d’être plus rapide que l’analyse par ROI, elle permet de détecter des différences beaucoup plus fines, à l’échelle d’un seul voxel dans l’image. La difficulté liée à cette technique réside dans la capacité à effectuer un recalage efficace entre les différentes acquisitions des souris WT et STOP-/-.



**Figure 5.8** – Images couleurs issues de l’acquisition DTI 3D haute résolution d’une souris WT et d’une souris STOP-/. Sur la souris WT, les flèches blanches montrent la présence du fornix, complètement absente chez la souris STOP-/-.



**Figure 5.9** – Reconstruction par tractographie du fornix d’une souris WT (a) et d’une souris STOP-/- (b) à l’aide du logiciel MedINRIA à partir des acquisitions DTI 3D haute résolution. La flèche indique la partie post-commissurale du fornix absente chez la souris STOP-/-.

### 5.3 Conclusion

Cette étude montre l’intérêt de développer des acquisitions DTI haute résolution pour la caractérisation de la substance blanche dans un modèle de troubles mentaux. Les acquisitions DTI haute résolution 2D ( $59\ \mu\text{m}$  dans le plan) ont permis de mettre en évidence une réduction importante de la FA dans le cerveau. Cette diminution est associée à une altération importante de la substance blanche chez la souris STOP-/- . Les faisceaux de substance blanche étudiés révèlent différents types d’altérations: soit une réduction en volume, soit une réduction en FA, soit une réduction en volume et en FA.

Par ailleurs, le corps calleux révèle une diminution de FA dans sa partie centrale mais les extrémités ne sont pas affectées de façon significative. Cette hétérogénéité est probablement due à l’organisation des fibres du corps calleux qui est formé par des projections corticales courtes. Les images de FA ont montré de façon évidente la quasi absence de la partie post-commissurale du fornix chez les souris STOP-/-

Bien que la plupart de ces résultats coïncident fortement avec les données histologiques et biochimiques effectuées par l’équipe 1, nous avons noté une discordance concernant le tract mamillo-thalamique. Alors que l’histologie montre une différence significative d’environ 15%, le DTI n’a détecté aucune différence. Avec une épaisseur de coupe de  $700\ \mu\text{m}$ , le protocole DTI 2D montre ces limites pour une détection fine des altérations. Ainsi, il n’a pas été possible de reconstruire de façon robuste le fornix par tractographie avec ces acquisitions.

C’est une des raisons qui nous a conduit vers l’acquisition DTI 3D haute résolution isotrope. L’absence significative de fibres dans le cerveau des souris schizophrènes est montrée pour la première fois par reconstruction  *fibre tracking*. Ces résultats préliminaires seront

complétés par une étude exhaustive sur l'ensemble des faisceaux de fibres du cerveau. Il est également envisagé d'effectuer un recalage d'images entre les différentes acquisitions pour permettre une analyse statistique voxel à voxel qui pourrait révéler l'ensemble des altérations sur le cerveau tout entier.



---

## CONCLUSION

Ce travail de thèse n'est pas un travail méthodologique pionnier de l'imagerie du tenseur de diffusion mais montre encore une fois la puissance de cet outil en neurosciences. Il montre surtout comment les conditions d'acquisition de l'imagerie du tenseur de diffusion doivent être réunies dans un environnement expérimental chez le petit animal pour accéder à des images microscopiques et grâce aux résultats de modélisation.

Le travail de cette thèse allie des études numériques de simulations et de modélisation avec des études acquises *in vivo* ou *ex vivo* du cerveau de rat ou souris, une particularité importante de cette thèse. Dans un sens, des résultats numériques ont permis d'interpréter des résultats *in vivo* et dans l'autre sens des résultats *in vivo* ont permis de valider des modèles géométriques proposés pour le tissu cérébral.

Un programme de simulation développé dans un environnement Matlab et en langage C a été mis au point. Un effort important a été fourni pour le rendre convivial, pratique et utilisable par les chercheurs de l'équipe. Le logiciel permet aussi bien de générer des modèles géométriques que de visualiser les signaux RMN de diffusion dans une expérience Monte Carlo de la diffusion.

Parmi les résultats de simulation, on constate que dans la substance blanche, la taille des axones n'influence pas le signal RMN alors que le volume extracellulaire constitue un élément géométrique important. Grâce au modèle composite, on montre d'une part que même en présence d'une dispersion angulaire, les acquisitions DTI permettent d'aboutir à l'imagerie fibre tracking avec robustesse et d'autre part, il suffit de 15% de substance blanche dans un voxel pour détecter la présence de fibres dans ce voxel. D'autre part, grâce aux simulations, nous avons montré les limites du tenseur de diffusion à définir les fractions volumiques des compartiments du cerveau et les difficultés d'assigner les signaux détectés à un compartiment géométrique ou physique donné.

Pour la première fois un modèle de simulation dit composite est proposé. Ce modèle a la particularité de modéliser des géométries complexes ou encore d'atteindre des variations de paramètres géométriques, difficile à atteindre avec les modèles classiques. La faisabilité

de ce modèle a été validée. Notons aussi que l'un des avantages du modèle composite est le gain en temps sur les durées de simulations. Par exemple dans le cas du modèle de substance mixte composite, au lieu des 24 heures qui ont été nécessaires pour la simulation de la diffusion moléculaire dans le modèle mixte, le temps de simulation n'est que d'une demi-heure.

Dans une application de l'imagerie du tenseur de diffusion, nous montrons les conditions optimales des acquisitions DTI permettant de réaliser des imageries de tractographie du cerveau de souris. Une séquence d'imagerie de tenseur de diffusion haute résolution à trois dimensions a été judicieusement étudiée, développée et validée. Les résultats ont montré avec succès des différences de tractographie des faisceaux du fornix dans le modèle de souris STOP-/- . Les résultats de ce travail sont considérés par l'équipe 1 comme un apport fondamental dans leur recherche sur ce modèle. D'autres collaborations utilisant l'imagerie haute résolution 3D sur un autre modèle développé par cette équipe très proche du modèle STOP-/- sont envisagées.

Enfin nous montrons que ce travail méthodologique s'ouvre également vers d'autres applications notamment sur des modèles de souris Glio-6. Une étude pilote, dont les résultats sont présentés en annexe montrent l'intérêt de l'imagerie du tenseur de diffusion haute résolution 3D pour détecter l'invasion tumorale le long des fibres du corps calleux, un travail qui sera poursuivi dans l'équipe dans l'objectif de détecter dans ce modèle très proche des tumeurs humaines, la migration des cellules tumorales sous différents traitements anti-tumoraux.

---

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abdul-Rahman, M. F., Qiu, A., and Sim, K. (2011). Regionally specific white matter disruptions of fornix and cingulum in schizophrenia. *PLoS One*, 6(4):e18652. [111](#)
- Alexander, A. L., Hasan, K., Kindlmann, G., Parker, D. L., and Tsuruda, J. S. (2000). A geometric analysis of diffusion tensor measurements of the human brain. *Magn Reson Med*, 44(2):283–291. [20](#)
- Andrieux, A., Salin, P. A., Vernet, M., Kujala, P., Baratier, J., Gory-Fauré, S., Bosc, C., Pointu, H., Proietto, D., Schweitzer, A., Denarier, E., Klumperman, J., and Job., D. (2002). The suppression of brain cold-stable microtubules in mice induces synaptic defects associated with neuroleptic-sensitive behavioral disorders. *Genes and Development*, 16(18):2350–2364. [110](#), [112](#)
- Assaf, Y. and Basser, P. J. (2005). Composite hindered and restricted model of diffusion (charmed) mr imaging of the human brain. *Neuroimage*, 27(1):48–58. [48](#)
- Assaf, Y., Blumenfeld-Katzir, T., Yovel, Y., and Basser, P. J. (2008). Axc caliber: a method for measuring axon diameter distribution from diffusion mri. *Magn Reson Med*, 59(6):1347–1354. [48](#)
- Assaf, Y., Freidlin, R. Z., Rohde, G. K., and Basser, P. J. (2004). New modeling and experimental framework to characterize hindered and restricted water diffusion in brain white matter. *Magn Reson Med*, 52(5):965–978. [46](#)
- Barazany, D., Basser, P. J., and Assaf, Y. (2009). In vivo measurement of axon diameter distribution in the corpus callosum of rat brain. *Brain*, 132(Pt 5):1210–1220. [48](#), [89](#), [119](#)
- Basser, P. J. and Jones, D. K. (2002). Diffusion-tensor mri: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR Biomed*, 15(7-8):456–467. [18](#)
- Basser, P. J., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J., and Aldroubi, A. (2000). In vivo fiber tractography using dt-mri data. *Magn Reson Med*, 44(4):625–632. [25](#)



- Basser, P. J. and Pierpaoli, C. (1998). A simplified method to measure the diffusion tensor from seven mr images. *Magn Reson Med*, 39(6):928–934. [40](#), [113](#)
- Beaulieu, C. and Allen, P. S. (1994). Determinants of anisotropic water diffusion in nerves. *Magn Reson Med*, 31(4):394–400. [45](#)
- Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R. G., Clare, S., Matthews, P. M., Brady, J. M., and Smith, S. M. (2003). Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted mr imaging. *Magn Reson Med*, 50(5):1077–1088. [28](#)
- Besse, S., Mauconduit, F., Lahrech, H., Estève, F., and Elleaume, H. (2010). Convective-enhanced delivery of a gadolinium-tracer in a homogeneous brain surrogate: numerical simulations and mri follow-up. *ASME: Proceedings of the 3 Joint US-European Fluids Engineering Summer Meeting*. [148](#)
- Bloch, F. (1946). Nuclear induction. *Phys. Rev.*, 70(7-8):460–474. [14](#)
- Bouzat, P., Francony, G., Thomas, S., Valable, S., Mauconduit, F., Fevre, M.-C., Barbier, E. L., Bernaudin, M., Lahrech, H., and Payen, J.-F. (2011). Reduced brain edema and functional deficits after treatment of diffuse traumatic brain injury by carbamylated erythropoietin derivative. *Crit Care Med*, 39(9):2099–2105. [147](#)
- Brun, P., Bégou, M., Andrieux, A., Mouly-Badina, L., Clerget, M., Schweitzer, A., Scarna, H., Renaud, B., Job, D., and Suaud-Chagny, M.-F. (2005). Dopaminergic transmission in stop null mice. *J Neurochem*, 94(1):63–73. [110](#)
- Burdette, J. H., Elster, A. D., and Ricci, P. E. (1998). Calculation of apparent diffusion coefficients (adcs) in brain using two-point and six-point methods. *J Comput Assist Tomogr*, 22(5):792–794. [37](#)
- Catani, M., Howard, R. J., Pajevic, S., and Jones, D. K. (2002). Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage*, 17(1):77–94. [27](#)
- Clark, C. A. and le Bihan, D. (2000). Water diffusion compartmentation and anisotropy at high b values in the human brain. *Magn Reson Med*, 44(6):852–859. [38](#), [39](#), [89](#)
- Cook, P. A., Symms, M., Boulby, P. A., and Alexander, D. C. (2007). Optimal acquisition orders of diffusion-weighted mri measurements. *J Magn Reson Imaging*, 25(5):1051–1058. [41](#)
- Crank, J. (1983). *The mathematics of diffusion*. Oxford University Press. [8](#)
- Douek, P., Turner, R., Pekar, J., Patronas, N., and le Bihan, D. (1991). Mr color mapping of myelin fiber orientation. *J Comput Assist Tomogr*, 15(6):923–929. [22](#)

- Dubois, J., Poupon, C., Lethimonnier, F., and Bihan, D. L. (2006). Optimized diffusion gradient orientation schemes for corrupted clinical dti data sets. *MAGMA*, 19(3):134–143. [41](#)
- Fieremans, E., Novikov, D. S., Jensen, J. H., and Helpert, J. A. (2010). Monte carlo study of a two-compartment exchange model of diffusion. *NMR Biomed*, 23(7):711–724. [80](#)
- Fitzsimmons, J., Kubicki, M., Smith, K., Bushell, G., Estepar, R. S. J., Westin, C.-F., Nestor, P. G., Niznikiewicz, M. A., Kikinis, R., McCarley, R. W., and Shenton, M. E. (2009). Diffusion tractography of the fornix in schizophrenia. *Schizophr Res*, 107(1):39–46. [111](#)
- Foda, M. A. and Marmarou, A. (1994). A new model of diffuse brain injury in rats. part ii: Morphological characterization. *J Neurosurg*, 80(2):301–313. [90](#)
- Ford, J. C. and Hackney, D. B. (1997). Numerical model for calculation of apparent diffusion coefficients (adc) in permeable cylinders—comparison with measured adc in spinal cord white matter. *Magn Reson Med*, 37(3):387–394. [47](#)
- Fradley, R. L., O’Meara, G. F., Newman, R. J., Andrieux, A., Job, D., and Reynolds, D. S. (2005). Stop knockout and nmda nr1 hypomorphic mice exhibit deficits in sensorimotor gating. *Behav Brain Res*, 163(2):257–264. [110](#)
- Graaf, R. A. D. (1998). *In vivo NMR spectroscopy: principles and techniques*. Wiley; 1 edition. [11](#)
- Hajnal, J. V., Doran, M., Hall, A. S., Collins, A. G., Oatridge, A., Pennock, J. M., Young, I. R., and Bydder, G. M. (1991). Mr imaging of anisotropically restricted diffusion of water in the nervous system: technical, anatomic, and pathologic considerations. *J Comput Assist Tomogr*, 15(1):1–18. [44](#)
- Hall, M. and Alexander, D. (2009). Convergence and parameter choice for monte-carlo simulations for diffusion mri. *IEEE Trans Med Imaging*. [48](#), [69](#), [91](#)
- Hasan, K. M. (2001). Comparison of gradient encoding schemes for diffusion-tensor mri. *J Magn Reson Imaging*, 13(5):769–80. [40](#), [41](#)
- Hasan, K. M., Alexander, A. L., and Narayana, P. A. (2004). Does fractional anisotropy have better noise immunity characteristics than relative anisotropy in diffusion tensor mri? an analytical approach. *Magn Reson Med*, 51(2):413–417. [20](#)
- Howe, F. A., Filler, A. G., Bell, B. A., and Griffiths, J. R. (1992). Magnetic resonance neurography. *Magn Reson Med*, 28(2):328–338. [44](#)
- Hurlimann, M. D., Helmer, K. G., Deswiet, T. M., and Sen, P. N. (1995). Spin echoes in a constant gradient and in the presence of simple restriction. *Journal of Magnetic Resonance, Series A*, 113(2):260 – 264. [89](#)

- Hwang, S. N., Chin, C.-L., Wehrli, F. W., and Hackney, D. B. (2003). An image-based finite difference model for simulating restricted diffusion. *Magn Reson Med*, 50(2):373–382. [47](#)
- Jiang, Y. and Johnson, G. A. (2010). Microscopic diffusion tensor imaging of the mouse brain. *Neuroimage*, 50(2):465–471. [123](#)
- Johnson, G. A., Cofer, G. P., Gewalt, S. L., and Hedlund, L. W. (2002). Morphologic phenotyping with mr microscopy: the visible mouse. *Radiology*, 222(3):789–793. [123](#)
- Jones, D. K. and Cercignani, M. (2010). Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion mri data. *NMR Biomed*, 23(7):803–820. [20](#)
- Jones, D. K., Horsfield, M. A., and Simmons, A. (1999). Optimal strategies for measuring diffusion in anisotropic systems by magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*, 42(3):515–525. [41](#)
- Jones, D. K. and Pierpaoli, C. (2005). Confidence mapping in diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography using a bootstrap approach. *Magn Reson Med*, 53(5):1143–1149. [28](#)
- Kim, J. H., Ellman, A., and Juraska, J. M. (1996). A re-examination of sex differences in axon density and number in the splenium of the rat corpus callosum. *Brain Res*, 740(1-2):47–56. [90](#), [119](#)
- King, M. D., van Bruggen, N., Ahier, R. G., Cremer, J. E., Hajnal, J. V., Williams, S. R., and Doran, M. (1991). Diffusion-weighted imaging of kainic acid lesions in the rat brain. *Magn Reson Med*, 20(1):158–164. [44](#)
- Koch, M. A., Norris, D. G., and Hund-Georgiadis, M. (2002). An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 16(1):241–250. [28](#)
- Kuroki, N., Kubicki, M., Nestor, P. G., Salisbury, D. F., Park, H.-J., Levitt, J. J., Woolston, S., Frumin, M., Niznikiewicz, M., Westin, C.-F., Maier, S. E., McCarley, R. W., and Shenton, M. E. (2006). Fornix integrity and hippocampal volume in male schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 60(1):22–31. [111](#)
- Lahrech, H., Zoula, S., Farion, R., Rémy, C., and Décorps, M. (2001). In vivo measurement of the size of lipid droplets in an intracerebral glioma in the rat. *Magn Reson Med*, 45(3):409–414. [42](#)
- Lauterbur, P. (1973). Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 242:190–191. [12](#)
- Lazar, M., Weinstein, D. M., Tsuruda, J. S., Hasan, K. M., Arfanakis, K., Meyerand, M. E., Badie, B., Rowley, H. A., Houghton, V., Field, A., and Alexander, A. L.

- (2003). White matter tractography using diffusion tensor deflection. *Hum Brain Mapp*, 18(4):306–321. [25](#)
- le Bihan, D. (1995). *Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging*. Raven press, New York. [16](#), [37](#)
- le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Aubin, M. L., Vignaud, J., and Laval-Jeantet, M. (1988). Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion mr imaging. *Radiology*, 168(2):497–505. [39](#)
- Mack, C. M., Boehm, G. W., Berrebi, A. S., and Denenberg, V. H. (1995). Sex differences in the distribution of axon types within the genu of the rat corpus callosum. *Brain Res*, 697(1-2):152–160. [90](#), [119](#)
- MacKay, A., Laule, C., Vavasour, I., Bjarnason, T., Kolind, S., and Madler, B. (2006). Insights into brain microstructure from the t2 distribution. *Magn Reson Imaging*, 24(4):515–525. [47](#)
- Mazel, T., Simonova, Z., and Sykova, E. (1998). Diffusion heterogeneity and anisotropy in rat hippocampus. *Neuroreport*, 9(7):1299–1304. [43](#)
- Mori, S., Crain, B. J., Chacko, V. P., and van Zijl, P. C. (1999). Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 45(2):265–269. [24](#)
- Moseley, M. E., Cohen, Y., Kucharczyk, J., Mintorovitch, J., Asgari, H. S., Wendland, M. F., Tsuruda, J., and Norman, D. (1990a). Diffusion-weighted mr imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology*, 176(2):439–445. [44](#)
- Moseley, M. E., Kucharczyk, J., Asgari, H. S., and Norman, D. (1991). Anisotropy in diffusion-weighted mri. *Magn Reson Med*, 19(2):321–326. [44](#)
- Moseley, M. E., Mintorovitch, J., Cohen, Y., Asgari, H. S., Derugin, N., Norman, D., and Kucharczyk, J. (1990b). Early detection of ischemic injury: comparison of spectroscopy, diffusion-, t2-, and magnetic susceptibility-weighted mri in cats. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 51:207–209. [45](#)
- Nicholson, C., Phillips, J. M., and Gardner-Medwin, A. R. (1979). Diffusion from an iontophoretic point source in the brain: role of tortuosity and volume fraction. *Brain Res*, 169(3):580–584. [43](#)
- Nicolay, K., Braun, K. P., Graaf, R. A., Dijkhuizen, R. M., and Kruiskamp, M. J. (2001). Diffusion nmr spectroscopy. *NMR Biomed*, 14(2):94–111. [42](#)
- Niendorf, T., Dijkhuizen, R. M., Norris, D. G., van Lookeren Campagne, M., and Nicolay, K. (1996). Biexponential diffusion attenuation in various states of brain tissue: implications for diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Med*, 36(6):847–857. [38](#)

- Papadakis, N. G., Murrills, C. D., Hall, L. D., Huang, C. L., and Carpenter, T. A. (2000). Minimal gradient encoding for robust estimation of diffusion anisotropy. *Magn Reson Imaging*, 18(6):671–679. [41](#)
- Paxinos, G. and Franklin, K. (2001). *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, San Diego. [115](#)
- Peled, S. (2007). New perspectives on the sources of white matter dti signal. *IEEE Trans Med Imaging*, 26(11):1448–1455. [47](#), [77](#), [80](#), [84](#), [87](#)
- Pfeuffer, J., Flögel, U., Dreher, W., and Leibfritz, D. (1998). Restricted diffusion and exchange of intracellular water: theoretical modelling and diffusion time dependence of 1h nmr measurements on perfused glial cells. *NMR Biomed*, 11(1):19–31. [101](#)
- Prayer, D., Barkovich, A. J., Kirschner, D. A., Prayer, L. M., Roberts, T. P., Kucharczyk, J., and Moseley, M. E. (2001). Visualization of nonstructural changes in early white matter development on diffusion-weighted mr images: evidence supporting premyelination anisotropy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22(8):1572–1576. [45](#)
- Price, W. S. (1997). Pulsed-field gradient nuclear magnetic resonance as a tool for studying translational diffusion, part 1: basic theory. *Magn. Reson.: Educ. J.*, 9(5):299–336. [15](#)
- Sen, P. N. and Basser, P. J. (2005). A model for diffusion in white matter in the brain. *Biophys J*, 89(5):2927–2938. [46](#)
- Skare, S., Hedehus, M., Moseley, M. E., and Li, T. Q. (2000). Condition number as a measure of noise performance of diffusion tensor data acquisition schemes with mri. *J Magn Reson*, 147(2):340–352. [41](#)
- Stejskal, E. and Tanner, J. (1965). Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys*, 42(1):288–92. [13](#)
- Szafer, A., Zhong, J., and Gore, J. C. (1995). Theoretical model for water diffusion in tissues. *Magn Reson Med*, 33(5):697–712. [47](#)
- Torrey, H. C. (1956). Bloch equations with diffusion terms. *Phys. Rev.*, 104(3):563–565. [14](#)
- van de Looij, Y. (2006). *Imagerie spirale du tenseur de diffusion à 7-T : application au cerveau de rat traumatisé*. PhD thesis, Université Joseph Fourier - Grenoble. [16](#), [18](#), [146](#)
- van de Looij, Y., Mauconduit, F., Beaumont, M., Valable, S., Farion, R., Francony, G., Payen, J.-F., and Lahrech, H. (2011). Diffusion tensor imaging of diffuse axonal injury in a rat brain trauma model. *NMR Biomed*. [90](#), [116](#), [147](#)

- Verdonck, O., Lahrech, H., Francony, G., Carle, O., Farion, R., de Looij, Y. V., Remy, C., Segebarth, C., and Payen, J.-F. (2007). Erythropoietin protects from post-traumatic edema in the rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 27(7):1369–1376. [146](#), [147](#)
- Vorisek, I., Hajek, M., Tintera, J., Nicolay, K., and Sykova, E. (2002). Water adc, extracellular space volume, and tortuosity in the rat cortex after traumatic injury. *Magn Reson Med*, 48(6):994–1003. [44](#)
- Vorisek, I. and Sykova, E. (1997). Evolution of anisotropic diffusion in the developing rat corpus callosum. *J Neurophysiol*, 78(2):912–919. [43](#), [44](#), [90](#)
- Weinstein, D., Kindlmann, G., and Lundberg, E. (1999). Tensorlines: advection-diffusion based propagation through diffusion tensor fields. *Proceedings Visualization 99 Cat No99CB37067*, 3(1):249–530. [25](#), [26](#)
- Whittall, K. P., MacKay, A. L., Graeb, D. A., Nugent, R. A., Li, D. K., and Paty, D. W. (1997). In vivo measurement of t2 distributions and water contents in normal human brain. *Magn Reson Med*, 37(1):34–43. [47](#)
- Wimberger, D. M., Roberts, T. P., Barkovich, A. J., Prayer, L. M., Moseley, M. E., and Kucharczyk, J. (1995). Identification of "premyelination" by diffusion-weighted mri. *J Comput Assist Tomogr*, 19(1):28–33. [45](#)
- Yablonskiy, D. A. and Sukstanskii, A. L. (2010). Theoretical models of the diffusion weighted mr signal. *NMR Biomed*, 23(7):661–681. [46](#)



# ANNEXES





---

---

# ANNEXE A

---

## Publications et Communications

### A.1 Liste des publications

Besse, S., Mauconduit, F., Lahrech, H., Estève, F., and Elleaume, H. (2010). Convective-enhanced delivery of a gadolinium-tracer in a homogeneous brain surrogate: numerical simulations and mri follow-up. *ASME: Proceedings of the 3 Joint US-European Fluids Engineering Summer Meeting*. Grenoble Institut Neurosciences, INSERM U836, Rhône-Alpes, France.

Bouzat, P., Francony, G., Thomas, S., Valable, S., Mauconduit, F., Fevre, M.-C., Barbier, E. L., Bernaudin, M., Lahrech, H., and Payen, J.-F. (2011). Reduced brain edema and functional deficits after treatment of diffuse traumatic brain injury by carbamylated erythropoietin derivative. *Crit Care Med*, 39(9):2099–2105.

van de Looij, Y., Mauconduit, F., Beaumont, M., Valable, S., Farion, R., Francony, G., Payen, J.-F., and Lahrech, H. (2011). Diffusion tensor imaging of diffuse axonal injury in a rat brain trauma model. *NMR Biomed*.

### A.2 Liste des communications

Mauconduit F., Lahrech H. *Simulations of water diffusion in a model of brain white matter: optimal parameter acquisitions*. ESMRMB 2009, Antalya, Turkey. (Poster)

Mauconduit F., Lahrech H. *IRM de diffusion chez le rat: Simulations et applications*. NeuroDocs-GIN mars 2010, Grenoble, France. (Oral)

Mauconduit F., Lahrech H. *In vivo DTI parameter choice using Monte-Carlo diffusion simulations in a model of brain white matter*. ISMRM 2010, Stockholm, Sweden. (Poster)

Mauconduit F., Lahrech H. *IRM de diffusion: Développements méthodologiques, modélisations et applications*. NeuroDocs-GIN juin 2010, Grenoble, France. (Oral)

Mauconduit F., Lahrech H. *L'imagerie par resonance magnetique de diffusion: développements méthodologiques, modélisations et acquisitions in vivo*. Journée de l'école doctorale EDISCE 2010, Grenoble, France. (Oral)

Thomas S., Bouzat P., Fèvre M.-C., Francony G., Farion R., Lahrech H., Mauconduit F., Payen J.-F. *Quantification de l'effet anti-œdémateux de l'érythropoïétine carbamylée après traumatisme crânien*. SFAR 2010, Paris, France. (Oral)

Mauconduit F., Lahrech H. *L'imagerie par resonance magnetique de diffusion: Développements méthodologiques, modélisations et acquisitions in vivo*. NeuroDocs-GIN novembre 2010, Grenoble, France. (Oral)

Mauconduit F., Tiar F., Perles-Barbacaru T.-A., Wion D., Berger F., Lahrech H. *Brain tumor infiltration in a novel human glioblastoma stem cell model as detected by diffusion tensor imaging*. CLARA 2011, Lyon, France. (Poster)

Mauconduit F., Lahrech H. *Simulations Monte-Carlo du signal RMN de diffusion dans un modèle de substance blanche pour le choix des paramètres DTI in vivo*. GRAMM 2011, Rennes, France. (Poster)

Mauconduit F., Lahrech H. *Simulations Monte-Carlo du signal RMN de diffusion dans un modèle complexe du tissu cérébral*. GRAMM 2011, Rennes, France. (Poster)

Mauconduit F., Deloulme J.-C., Andrieux A., Lahrech H. *Quantification de la substance blanche dans un modèle de souris schizophrène utilisant le DTI microscopique*. GRAMM 2011, Rennes, France. (Poster)

Mauconduit F., Deloulme J.-C., Andrieux A., Lahrech H. *White matter quantification in a model of schizophrenia mice using microscopic diffusion tensor imaging*. ISMRM 2011, Montréal, Canada. (Poster)

Pannetier N., Debacker C., Mauconduit F., Christen T., Barbier E. L. *Does  $R2^*$  increase or decrease when contrast agent extravasates? A simulation study*. ISMRM 2011, Montréal, Canada. (Oral)

Debacker C., Pannetier N., Mauconduit F., Christen T., Barbier E.L. *Can we separate the contributions of permeability and diffusion of contrast agent? A simulation study*. ISMRM 2011, Montréal, Canada. (Oral)

Thomas S., Bouzat P., Mauconduit F., Fèvre M.C., Valable S., Barbier E.L., Payen J.F. *Effet précoce de l'érythropoïétine carbamylée dans l'œdème cérébral post-traumatique*. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation 2011, Paris, France. (Oral)

### A.3 Publications en cours de rédaction

- Les travaux de modélisations du signal RMN de diffusion dans des géométries complexes du tissu cérébral présentés dans le chapitre 4 de cette thèse font l'objet de la préparation d'une publication en cours de rédaction.
- Les résultats obtenus avec les acquisitions DTI haute résolution dans le modèle de souris schizophrène présentés dans le chapitre 5 seront intégrés dans une publication en collaboration avec l'équipe 1 du GIN ("Physiopathologie du Cytosquelette") et portant sur le rôle de la protéine STOP dans la guidance axonale au cours du développement chez la souris.

---

---

## ANNEXE B

---

### Contexte de la thèse et travaux annexes

Le travail de cette thèse est centré sur le développement méthodologique de l'imagerie du tenseur de diffusion, de la modélisation numérique aux applications chez le petit animal pour explorer le cerveau et évaluer les changements qui peuvent apparaître suite à une pathologie neurologique.

Le travail a été réalisé à Grenoble Institut des Neurosciences dans l'équipe 5 puis dans l'équipe 7 sous la direction de madame Hana Lahrech, physicienne.

Cette thèse a débuté en septembre 2008, une année après l'installation des équipes de recherche dans le nouveau bâtiment Edmond Safra et coïncide avec le renouvellement et l'installation de la plateforme IRM petit animal.

J'ai donc assisté à la mise en place de la plateforme IRM, de l'évaluation des méthodes d'acquisition et à leurs validations. Un des premiers objectifs a été et avant d'initier tout projet de recherche proprement dit, de mettre au point les anciens protocoles d'IRM qui fonctionnaient dans l'ancienne installation IRM et de retrouver les résultats biologiques qui avaient été validés. Ces mises au point avec validation doivent constituer une base permettant d'initier de nouveaux projets de recherche dans la continuité de ceux qui avaient été entrepris.

Dans mon cas, mon investissement s'est effectué dans le cadre des travaux de recherche de Hana Lahrech. Cet investissement a concerné la mise au point et la validation des séquences DTI et  $T_1$  quantitatives, séquences IRM impliquées dans le projet de recherche sur un modèle de rat traumatisé pour détecter les lésions cérébrales et plus particulièrement axonales. Il s'agit d'une part de montrer chez le groupe de rat « trauma » par comparaison avec le groupe de rat Sham (non traumatisé), une baisse significative du coefficient de diffusion apparent, signature de la présence de l'œdème cérébral [Verdonck et al. \(2007\)](#) et d'autre part de montrer les lésions axonales diffuses par imagerie "fibre tracking" utilisant des acquisitions du tenseur de diffusion [van de Looij \(2006\)](#). Cette

étape a été longue et fastidieuse liée à la complexité de la mise en place de la chaîne de mesure, depuis l'excitation avec les bobines radiofréquence, en passant par la stabilité du signal et l'homogénéisation du champ magnétique statique, jusqu'à la réception du signal RMN, son amplification et numérisation. Une année complète où nous nous sommes heurtés à des difficultés de toutes natures pour comprendre pourquoi la baisse de l'ADC n'est pas détectée alors que les techniques de micro-gravimétrie montraient une baisse significative de la teneur en eau. Les origines étaient nombreuses, liées bien évidemment à une accumulation de défauts transitoires dans les éléments de la chaîne de mesure.

Sans vouloir énoncer l'ensemble des problèmes qui avaient surgi avec détail, on notera et on se souviendra qu'ils ont concerné en particulier la sensibilité des bobines RF, l'instabilité des alimentations de gradients et/ou alimentation des shims. L'intervention de l'entreprise Bruker a été à chaque fois nécessaire pour remédier à ces successions de problèmes et améliorer le rapport signal/bruit permettant de détecter des variations de ADC d'environ 20%.

En définitive, au vu des chercheurs de l'équipe, toute cette période a été longue mais bénéfique dans mon cas en tant que doctorant physicien. J'ai donc pu me rendre compte et de près de la complexité du signal RMN et de la chaîne de mesure. Toutes ces étapes de mise au point m'ont appris en fonction des problèmes rencontrés comment identifier leurs origines.

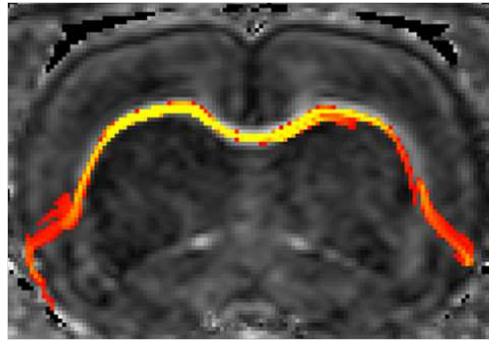
Une fois ces problèmes résolus, j'ai participé activement à la mise en place du protocole de suivi dans le temps du modèle de trauma chez le rat [Verdonck et al. \(2007\)](#). J'ai mis en place et validé les séquences d'acquisition DTI et mis au point un logiciel programmé sous Matlab pour construire les images DTI, exploiter et analyser les données. Cette partie de travail n'est pas reportée dans la thèse et a conduit à deux publications [van de Looij et al. \(2011\)](#); [Bouzat et al. \(2011\)](#). Le premier résultat significatif justifiant mon implication dans le travail mené par Yohan van de Looij est la reproduction des résultats obtenus avec l'ancienne installation, à savoir la détection des lésions axonales par imagerie fibre tracking utilisant des données DTI avec cette fois-ci l'utilisation de la méthode probabiliste (figure [B.1](#)).

Nombre de passage

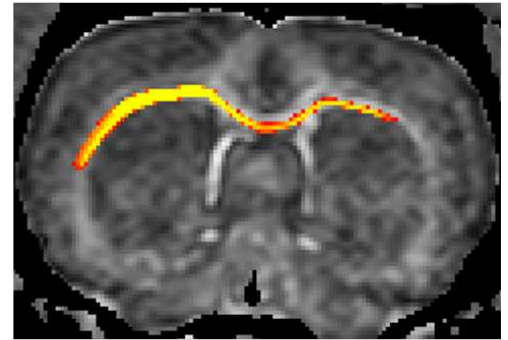
1.0

0.5

0.1



Rat non traumatisé

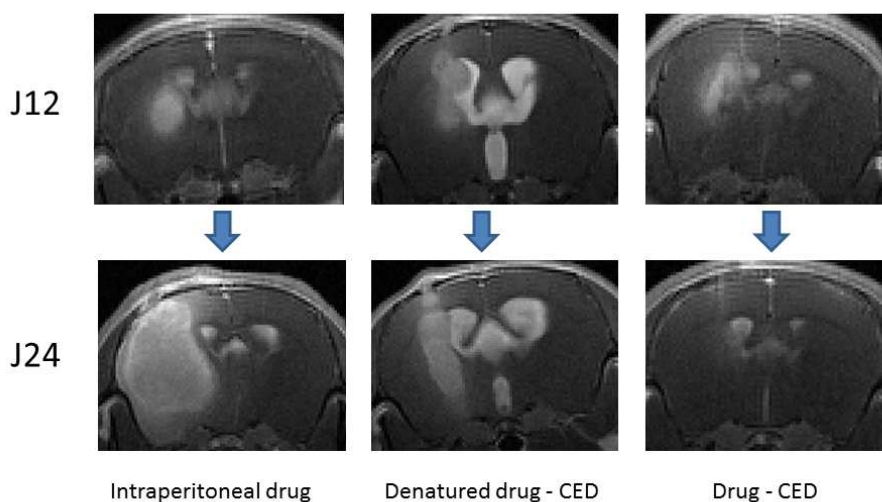


Rat traumatisé

**Figure B.1** – Tractographie dans le corps calleux chez le rat sain et traumatisé avec un algorithme probabiliste. L'image montre la présence de lésions axonales au niveau du corps calleux.

Par ailleurs, j'ai développé des séquences pondérées  $T_1$  et quantitatives  $T_1$  pour le suivi d'agent de contraste IRM. Ces séquences ont été utilisées dans deux projets, avec l'équipe 6 (Rayonnement synchrotron et Recherche Médicale) qui s'intéresse à la modélisation de l'injection de drogue en intracérébral par la technique CED ("Convection Enhancement Delivery") et avec l'équipe 7 (Nanomédecine et Cerveau) qui évalue l'efficacité de l'Avastin, une drogue anti-angiogénique lorsque l'injection est réalisée en intracérébral (CED) plutôt que par voie intrapéritonéal (IP). Dans le premier cas, une publication a été réalisée avec Sébastien Besse [Besse et al. \(2010\)](#). Dans ce travail, en utilisant un gel d'agarose simulant la structure du cerveau, nous avons suivi au cours du temps la distribution de l'agent de contraste injecté au centre de l'échantillon en mesurant  $T_1$ . Cette distribution a pu être utilisée comme support dans un programme de modélisation d'une injection d'une drogue en CED. Dans le second cas, l'IRM  $T_1$  a été utilisée *in vivo* chez la souris. Dans ce projet, le but était de montrer l'intérêt de l'injection en CED de l'Avastin, une drogue anti-angiogénique. Ce travail est en cours de rédaction pour une publication scientifique (figure [B.2](#)).

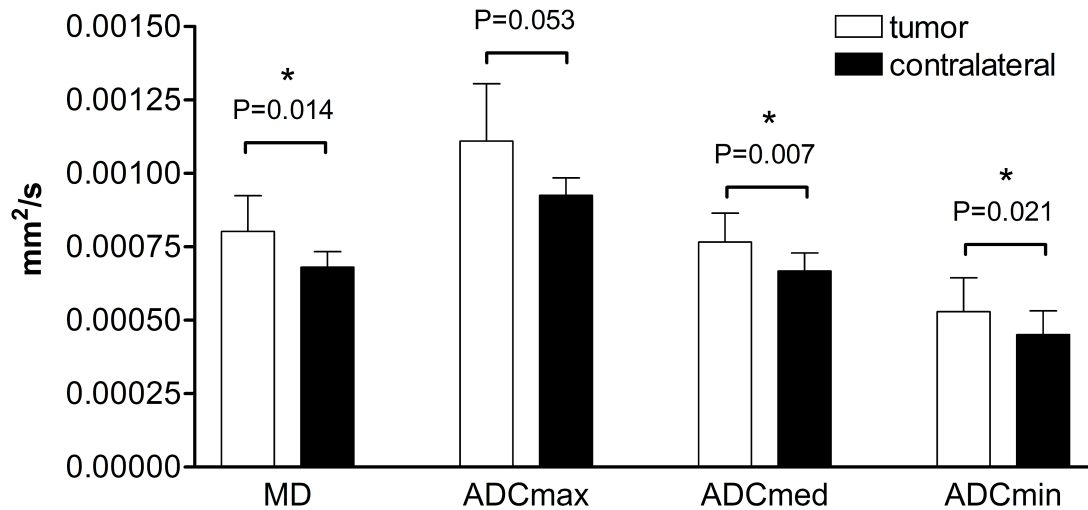
### Small animal trial - MRI efficiency



**Figure B.2** – Resorption de la tumeur chez une souris traitée par injection intracérébrale d’Avastin (CED).

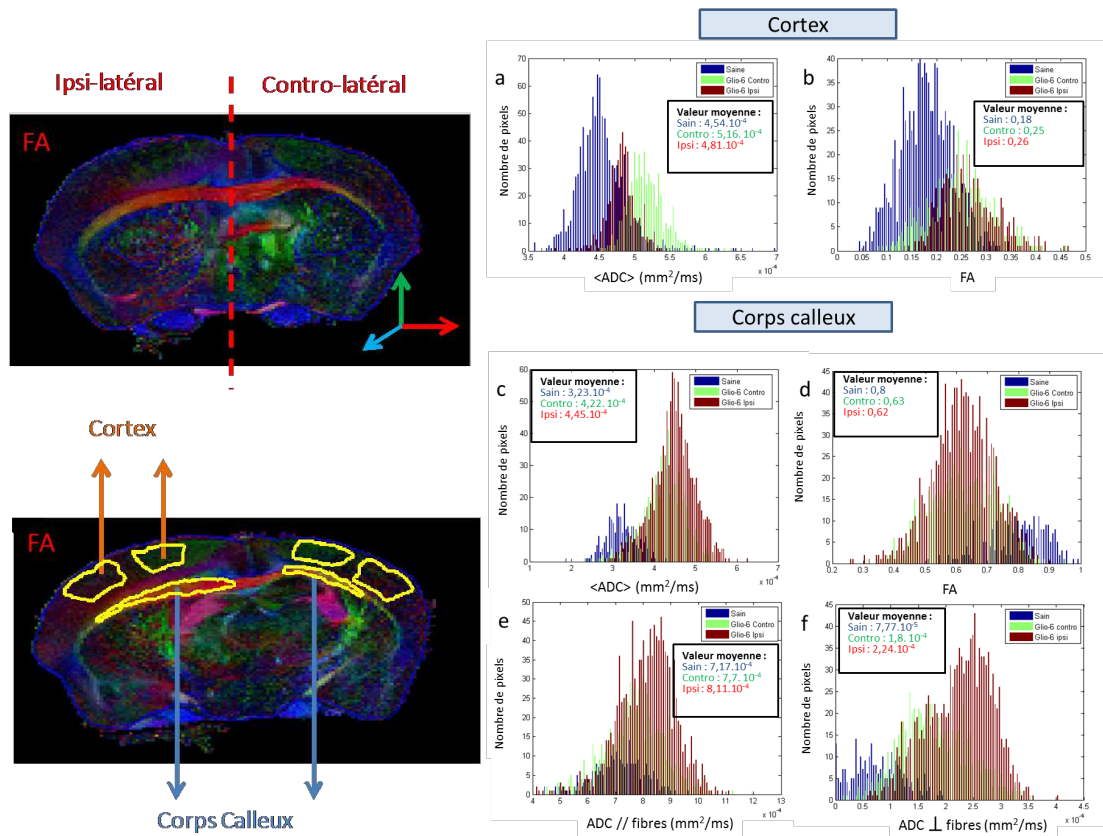
Notons aussi que la méthodologie DTI *in vivo* a été développée et utilisée dans le cadre de la caractérisation d’un nouveau modèle de tumeur Glio-6 chez la souris (figure B.3). Dans ce travail, plusieurs séquences IRM multiparamétriques sont utilisées ( $T_1$ ,  $T_2$ , VSC, DTI). Le but a été de caractériser la croissance tumorale au cours du temps en établissant une cartographie de l’hétérogénéité de la tumeur (oedème en  $T_2$  et DTI, néo-vascularisation en VSC, densité et migration cellulaire en DTI). Plusieurs groupes d’animaux avec ou sans traitement chimiothérapique ont été étudiés. Le but est d’obtenir des données de bases pour entamer une recherche pharmacologique utilisant des anti-angiogéniques ou des anti-tumoraux. Les résultats sont en cours d’analyse.





**Figure B.3** – Paramètres de diffusion deux mois après l'implantation des tumeurs dans le tissu tumoral et dans le tissu contralatéral. Une augmentation de diffusivité moyenne et des diffusivités issues du DTI est observée.

Au cours de ma troisième année de thèse, j'ai co-encadré Emilie Langard pour son stage de Master 2 Physique Médicale durant 7 mois. Le travail de ce stage qui fait partie de mon projet de thèse s'est caractérisé par le développement d'acquisition DTI 3D très haute résolution. Ce travail est décrit dans ma thèse pour des applications dans un modèle de souris schizophrène mais a aussi été appliqué dans le modèle Glio-6. Une étude pilote avec des résultats très cohérents montre l'intérêt de cette méthodologie à détecter la migration tumorale le long des fibres du corps calleux. Ces résultats ouvrent des perspectives de nouvelles études sur les modèles de Glio 6 chez la souris (figure B.4).



**Figure B.4** – Images couleur d’une coupe de cerveau d’une souris Gli6 obtenues à partir des acquisitions DTI-3D haute résolution avec positionnement des ROIs tracées pour l’analyse des paramètres DTI. Histogrammes obtenus à partir des ROIs tracées dans le cortex et le corps calleux dans un modèle de souris Gli6 et souris saine. On observe un épaissement du corps calleux qui suggère la détection de la migration des cellules tumorales.

---

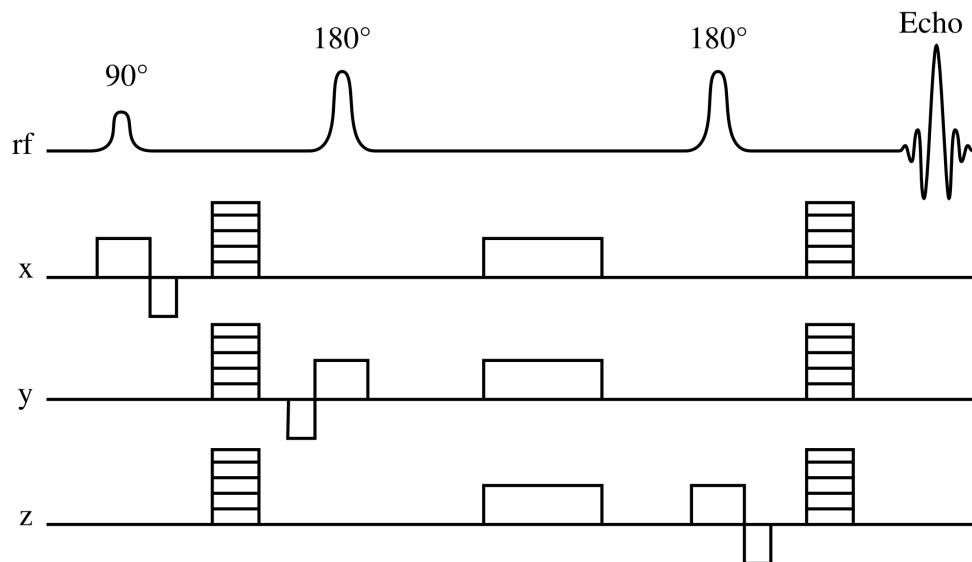
---

## ANNEXE C

---

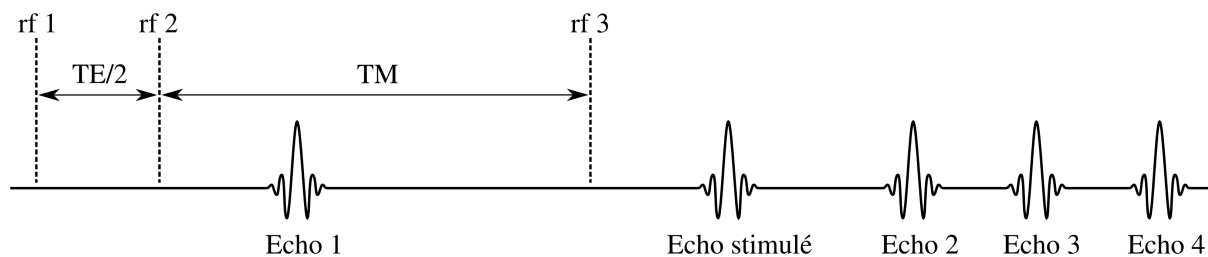
### Séquence STEAM pondérée en diffusion

Afin de confronter les résultats de simulation avec des données *in vivo*, nous avons acquis des données de diffusion dans plusieurs régions du cerveau de rat en utilisant une séquence de spectroscopie localisée. La séquence STEAM (STimulated-Echo Acquisition Mode) est une séquence d'acquisition très utilisée pour la spectroscopie localisée du proton. Il est possible d'insérer des gradients permettant de pondérer le signal en diffusion pour une mesure des coefficients de diffusion.



**Figure C.1** – Schéma de la séquence STEAM pondérée en diffusion. Cette séquence comporte trois impulsions RF, trois impulsions de gradients de sélection de coupe, les gradients de diffusion et des gradients de spoils.

**Échos stimulés** La séquence d'impulsions RF qui produit un écho stimulé est engendré par une succession de trois impulsions définies par le temps d'écho  $TE$  et le temps de mélange  $TM$ . L'écho stimulé est produit au temps  $TE + TM$  (figure C.2).



**Figure C.2** – Séquence d’échos stimulés défini par le temps d’écho  $TE$  et le temps de mélange  $TM$ . Cette séquence produit 5 échos différents. L’écho 1 est formé par la refocalisation de la FID suivant la RF1 par la RF 2. L’écho 2 est produit par la refocalisation de l’écho 1 par la RF 3. L’écho 3 est produit par la refocalisation de la FID suivant la RF 2. Enfin, l’écho 4 est produit par la refocalisation de la FID suivant la RF 1 par la RF 3.

**Suppression des échos secondaires** Dans la séquence STEAM pondérée en diffusion, le choix de temps  $TE$  et  $TM$  change le timing d’apparition des différents  chos. Dans certain cas, les échos peuvent être très rapprochés et si la décroissance  $T2^*$  est assez lente, il peut y avoir une superposition des  chos. Dans la mesure où nous souhaitons recueillir uniquement le signal d’écho stimulé, il est essentiel de supprimer les échos indésirables pour éviter une contamination du signal. Afin d’obtenir un écho stimulé propre, nous utilisons plusieurs techniques. Des gradients de spoil sont appliqués pendant le temps  $TM$ . Les spins contribuant à l’aimantation transverse sont déphasés et la formation des échos 2, 3 et 4 n’est plus possible. Le signal provenant de la FID suivant la RF 3 peut être très gênant. La première étape pour son élimination consiste à utiliser un cyclage de phase bien choisit.

La deuxième méthode consiste à introduire à un gradient de champ magnétique entre la troisième impulsion et l’acquisition du signal. Ce gradient doit être compensé par la présence d’un gradient équivalent dans le premier interval  $TE/2$ . Dans le cas d’une séquence pondérée en diffusion, les gradients de diffusion ont exactement cette configuration. Le signal de FID 3 sera donc complètement éliminé si les gradients de diffusion sont assez intenses.

**Matériels et méthodes** Des rats Wistar sont anesthésiés à l’isoflurane (2%) dans un mélange d’air et oxygène. Les expériences sont réalisées sur un aimant Burker 7.0T équipé d’un système de gradients d’intensité maximale  $600\text{ mT}/\text{m}$ , d’une configuration d’antennes RF croisées en émission volume et réception surface. Le rat est positionné au centre de l’aimant, l’antenne de volume est accordée et adaptée. Une séquence de type Flash permet un repérage rapide de la position du rat puis une séquence pondérée  $T2$  est acquise pour positionner précisément les voxels de spectroscopie. Les acquisitions de spectroscopie sont effectuées avec la séquence STEAM pondérée en diffusion. Les paramètres de séquence commune à chaque acquisition sont données dans le tableau C.1 et les valeurs de  $b$  sont  $[50, 100, 200, 500, 800, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000]\text{ s}/\text{mm}^2$ .

TE	TR	A0	Directions	$b$	$\delta$	$Bw$	Signal
14 ms	800 ms	0	6	10 valeurs	4 ms	4000 Hz	512 ms

**Tableau C.1** – Paramétrage de la séquence STEAM pondérée en diffusion.

Les acquisitions sont effectuées pour plusieurs valeurs de temps de diffusion ( $T_{diff} = [20, 40, 60, 80, 100]$  ms) et dans trois voxels placés dans trois régions du cerveau de rat: le cortex, le corps calleux et le striatum. Les paramètres propres aux acquisitions de chacune de ces régions sont données dans le tableau C.2.

	NA	Temps d'acquisition	Taille du voxel
Cortex	16	12 min 48	$1.4 \times 1.4 \times 1.4 \text{ mm}^3$
Corps calleux	24	19 min 12	$0.7 \times 1.6 \times 2.0 \text{ mm}^3$
Striatum	8	6 min 24	$1.2 \times 1.2 \times 1.2 \text{ mm}^3$

**Tableau C.2** – Paramétrage de la séquence STEAM pondérée en diffusion dans des voxels placés dans différentes régions cérébrales.

Le signal complexe de l'eau est obtenu par transformée de Fourier de l'écho. L'intensité du signal est calculé en intégrant le module du pic sur une fenêtre réduite pour ne récupérer que la partie utile du signal et ainsi éviter l'introduction d'une composante constante. Le signal ainsi récupéré est ajusté par résolution du tenseur de diffusion en utilisant les 10 valeurs de  $b$  et les 6 directions acquises lors de l'expérience.

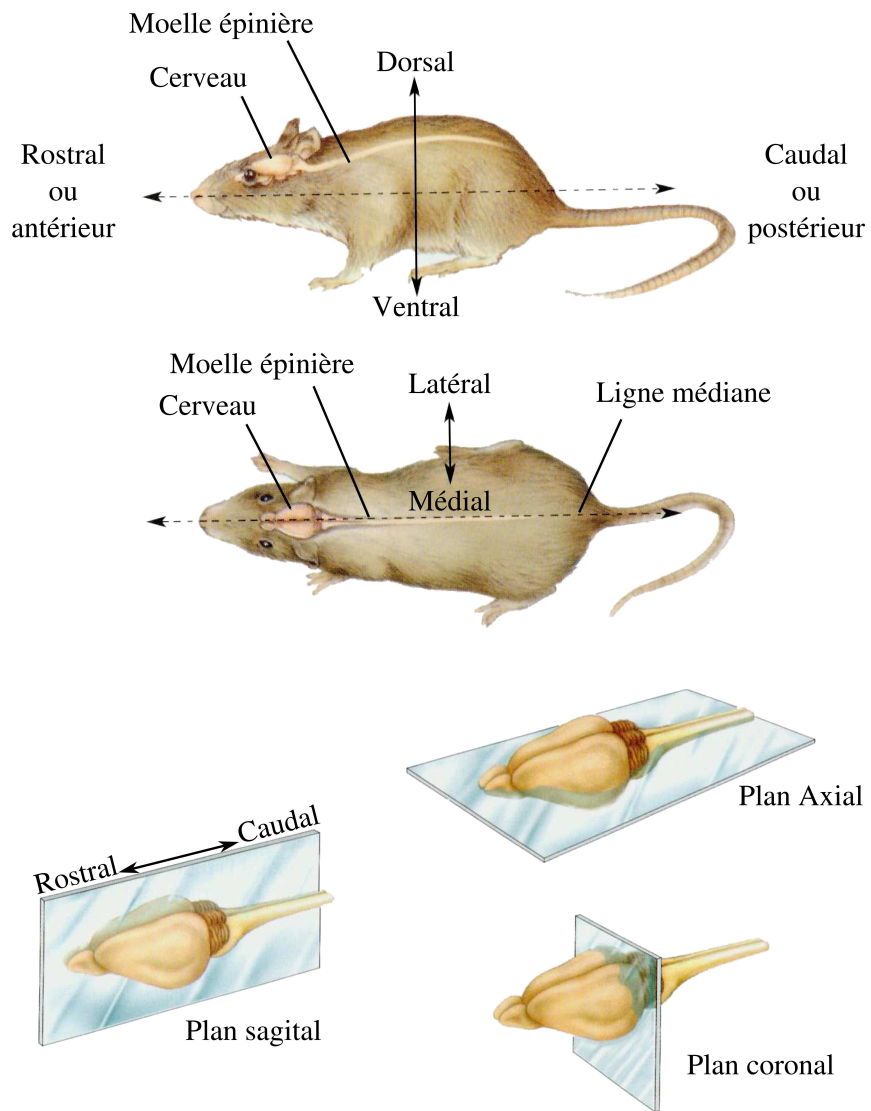
---

---

## ANNEXE D

---

Systeme de référence de l'anatomie chez le  
rongeur



*Figure D.1 – Axes et plans de références chez le rongeur*





## Résumé

Le travail de cette thèse est méthodologique centré autour de l'imagerie du tenseur de diffusion par résonance magnétique (DTI) avec des développements incluant des simulations Monte Carlo des signaux RMN de diffusion dans des modèles géométriques du tissu cérébral et des acquisitions de séquence DTI haute résolution 3D pour aboutir à l'imagerie "fibre tracking" dans le cerveau de souris. Différents modèles géométriques de la substance blanche, grise ou encore incluant les deux structures sont proposés. Le principe de leur génération est décrit ainsi que la gestion des contraintes liées à la compartimentation. Il est montré aussi le principe de l'élaboration d'un nouveau "modèle composite" qui permet de modéliser des géométries complexes comme le mélange de différentes structures ou encore des différentes orientations des axes des fibres de la substance blanche. Un avantage au modèle composite est sa simplicité et le gain en temps de calcul. Les résultats des simulations sont confrontés à des données *in vivo* et permettent d'interpréter l'origine des signaux et d'évaluer l'impact de certains paramètres géométriques sur ces signaux. Une application majeure des développements de l'imagerie 3D haute résolution est son application dans un modèle apparenté à la schizophrénie chez la souris. Par comparaison à des souris normales, il est montré, pour la première fois en utilisant DTI et l'imagerie fibre tracking, une baisse du volume de la matière blanche et une réduction, voire une absence de la partie post-commissurale du fornix, un tract qui relaie l'hippocampe vers le corps mamillaire.

## Abstract

This work is a methodological development of Diffusion Tensor Imaging (DTI) including Monte Carlo simulations of diffusion NMR signal in several geometrical models of brain tissue and high resolution 3D DTI acquisitions in order to reach fibre tracking in the mouse brain. Several geometrical models of white matter, grey matter and a mixture of white and grey matter are proposed. The principle of the model generation and constraints linked to the compartmentation are described. A new composite model is suggested to mimic complex geometries like a mixture of different tissues or white matter composed with different fiber orientations. The composite model is much simpler and saves a considerable amount of computation time. Simulation results are compared with *in vivo* data and enable the signal interpretation and the impact of some geometrical parameters. A major application of 3D high resolution DTI is applied to a schizophrenia like mouse model. Compared with healthy mice, we observe for the first time using DTI and fibre tracking a decrease volume of white matter and a reduction and even absence of the post commissural fornix which is a tract linking hippocampus to mamillary corps.