

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE : Sciences et Technologie de l'Information, des
Télécommunications et des Systèmes

LABORATOIRE: Unité d'Imagerie RMN et de Spectroscopie, NeuroSpin, CEA

DISCIPLINE : Physique

THÈSE DE DOCTORAT

soutenance le 23/07/2014

par

Alice LEBOIS

**Cartographie de la microstructure du cerveau humain
par IRM quantitative et IRM de diffusion
RÉSUMÉ FRANÇAIS**

Directeur de thèse :	Cyril POUPON	Directeur de Recherche (UNIRS)
Composition du jury :		
<i>Rapporteurs :</i>	Emmanuel BARBIER	Directeur de Recherche (Université J. F. de Grenoble)
	Christophe DESTRIEUX	Directeur de Recherche (Université F. R. de Tours)
<i>Examineurs :</i>	Daniel ALEXANDER	Professeur (University College of London)
	Jean-Christophe GINEFRI	Maître de Conférence (Université Paris Sud)
	Petra HUPPI	Professeur (Université de Genève)
<i>Membre invité :</i>	Denis LE BIHAN	Directeur (NeuroSpin/CEA)
	Jean-François MANGIN	Directeur de Recherche (NeuroSpin/CEA)

Chapitre 1 : Introduction

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est devenu un outil incontournable dans l'étude de la fonction et de l'anatomie du cerveau humain *in vivo*. Aujourd'hui, les cliniciens ne cherchent plus non seulement à comprendre quelle structure ou réseaux fonctionnels du cerveaux sont touchés par les différentes pathologies existantes, mais également quels sont les mécanismes pathophysiologiques intervenant au niveau cellulaire. Pour répondre à cette demande, les physiciens développent de nouvelles méthodes allant au-delà de l'utilisation conventionnelle des images pondérées en T1 et T2, qui ne fournissent pas d'informations quantitatives, remplaçant celles-ci par des approches quantitatives reposant sur une modélisation biophysique et multi-compartimentales du tissu cérébral. La relaxométrie quantitative (IRMd) et la microscopie par IRM de diffusion (μ -IRMd) sont deux modalités émergentes qui ont permis avec succès de pousser plus loin cette idée en allant au-delà de la résolution initiale des images IRM. Ces deux modalités permettent l'accès à des informations de type microstructurales en particulier de la matière blanche. Cette thèse se concentre ainsi sur leur potentiel pour analyser la structure de la matière blanche au niveau cellulaire.

D'un côté, les temps de relaxation T1 et T2, par leur sensibilité à l'environnement moléculaire et aux différents compartiments d'eau induits par l'organisation du tissu, permettent de caractériser la microstructure du tissu cérébral. Il est ainsi possible d'extraire des informations sur l'organisation et la nature de la microstructure. Par exemple, en utilisant un modèle multi-compartimental du signal IRM, il est possible d'avoir accès à la teneur en myéline de la matière blanche, ce qui permet de caractériser les maladies pour lesquelles la myéline est atteinte ou pour étudier le processus de myélinisation lors du développement du cerveau chez l'enfant.

Observer le déplacement des molécules d'eau dans le tissu cérébral par IRM de diffusion est un autre moyen d'étudier son environnement cellulaire. En effet, grâce à l'interaction de ces molécules avec les membranes naturelles telles que les membranes cellulaires, la façon de diffuser des molécules d'eau apporte une information unique sur la microstructure du tissu, correspondant à une sorte d'empreinte de la géométrie des membranes qui restreignent ou entravent leur déplacement. L'IRM de diffusion a été largement utilisée pour exploiter l'anisotropie du déplacement de l'eau pour inférer la connectivité anatomique du cerveau humain *in vivo* en utilisant des techniques de tractographie désormais bien établies. Plus récemment, la microscopie par IRM de diffusion est apparu pour aller au-delà de l'information angulaire, par la modélisation géométrique du tissu et des protocoles adaptées pour caractériser les différentes populations de cellules, en essayant d'extraire leurs caractéristiques telles que leur distribution locale ou leurs dimensions et densité. Le principal objectif de cette thèse est d'utiliser ces deux modalités pour établir la méthodologie pour étudier la microstructure de la matière blanche du

cerveau humain *in vivo* dans le but de développer des atlas normatifs. Bien que pouvant fournir des biomarqueurs nécessaires au diagnostic de maladies touchant la microstructure du cerveau, l'utilisation de ces deux modalités en routine clinique est très limitée du fait de l'importante contrainte du temps d'acquisition. C'est pourquoi quelques études récentes^{[1][2]} sont focalisées sur leur faisabilité clinique. La difficulté réside en premier lieu dans le fait de garder la précision des paramètres microstructuraux estimés (pouvant être validé par l'étude histologique du tissu) tout en diminuant le temps d'acquisition. Les scanners IRM à haut et très haut champs ainsi que des gradients de plus en plus puissants et rapides ouvrent de nouvelles possibilités pour réduire le temps d'acquisition tout en préservant la précision des paramètres quantitatifs estimés. D'autre part, la relation entre la microstructure sous-jacente et les paramètres extraits à une résolution de l'ordre du millimètre reste à être précisée. C'est une des raisons qui ont motivé la création de deux consortiums internationaux centrés sur la microstructure du cerveau humain: le projet Européen CONNECT (Consortium of NeuroImagers for the Non-invasive Exploration of Brain connectivity and Tracts) et le projet Américain Connectome, dont le but est de combiner de larges bases de données pour mieux comprendre la microstructure du cerveau et sa connectivité.

La première partie de cette thèse est directement inscrite dans le projet CONNECT et a pour but de développer des atlas normatifs des temps de relaxation T1 et T2 à haute résolution à partir des cartes individuelles de 79 sujets sains de la base Archi acquise dans le contexte de ce projet à NeuroSpin sur le système IRM Siemens Tim Trio 3T. Les profils des paramètres de diffusion et de relaxométrie extraits ont été construits le long de grands faisceaux de matières blanches, en utilisant les atlas de T1, T2 et de ceux dérivés de l'atlas de connectivité (Anisotropie Fractionnelle (FA), le coefficient de diffusion apparent (ADC) et les cartes de diffusivités axiale et radiale) et ont été analysés d'un point de vue anatomique et comparés dans le cadre de l'étude de la corrélation entre ces paramètres. L'asymétrie interhémisphérique a été également étudiée en comparant les profils droits et gauches de chaque faisceaux. Cette partie présente donc les premiers atlas T1 et T2 à haute résolution construits à partir d'une large base de données qui peut être utilisé comme référence pour des études comparatives. De plus, l'atlas de connectivité ARCHI permet de projeter n'importe quelle information le long des faisceaux de matières blanches, fournissant ainsi une unique façon d'étudier la microstructure des grands faisceaux de matières blanches. Parce que les paramètres de diffusion ou de relaxométrie souffrent d'un manque de spécificité et ne caractérise pas directement l'organisation du tissu de manière locale, la seconde partie de cette thèse se concentre

^[1]S.C.L. Deoni et al.: High Resolution T1 and T2 Mapping of the Brain in a Clinically Acceptable Time with DESPOT1 and DESPOT2, in: *Magnetic Resonance in Medicine* 53 (2005), pp. 237–241.

^[2]Daniel C. Alexander: A general framework for experiment design in diffusion MRI and its application in measuring direct tissue-microstructure features, in: *Magnetic Resonance in Medicine* 60.2 (2008), pp. 439–448.

sur le domaine de la microscopie par IRM de diffusion dans le but de caractériser la microstructure de la matière blanche le long des faisceaux, de manière à fournir des cartes de leur rayons axonaux et de leur densité ainsi que de fournir les outils permettant de réaliser cette calibration dans des conditions cliniques. Deux aspects ont été considérés: la séquence de diffusion utilisée pour inférer le signal et le modèle géométrique du tissu lui-même. Une grande variété de séquences ont été dérivées de la séquence initiale PGSE, en utilisant différentes formes de gradients, de manière à améliorer la précision des paramètres estimés. Il a été montré^[3] qu'il était possible d'augmenter la sensibilité à la microstructure en utilisant un schéma d'optimisation prenant en compte le modèle de tissu et les contraintes matérielles pour fournir des formes de gradients optimisées qui peuvent être appliquées en routine clinique. C'est dans ce cadre que nous avons développé une séquence de diffusion unique sur le 3T et 7T Siemens cliniques de NeuroSpin, capable de jouer n'importe quelle forme de gradients de la PGSE aux formes totalement arbitraires. Cette séquence permet pour la première fois d'acquérir des données de diffusion de sujets humains avec des formes arbitraires. Elle a d'abord été utilisée pour cartographier les rayons d'axones et la densité dans le corps calleux pour 14 sujets sains sur le 7T clinique de NeuroSpin. Le but de cette étude était d'exploiter le potentiel du haut champ et d'étudier les profils de ces paramètres structurels au niveau du groupe. D'autre part, une étude en cours a pour but de comparer les résultats obtenus en utilisant un gradient oscillant trapézoïdal optimisé avec ceux obtenus en utilisant la PGSE. Enfin, nous avons proposé un nouveau modèle prenant en compte la nature biphasique de l'eau dans les tissus vivants, séparant les molécules d'eau en deux compartiments caractérisés par une diffusivité lente et une diffusivité rapide. Ce nouveau modèle pourrait aider à limiter la surestimation des petits rayons que l'on peut observer dans les études de calibration axonale. Ce travail permet d'ouvrir de nouvelles perspectives en utilisant notre séquence pour estimer le diamètre des axones chez des patients souffrant de pathologies où la matière blanche peut être atteinte et également de comparer les résultats avec la séquence PGSE et les formes de gradients optimisées.

^[3]Ivana Drobnjak et al.: Optimizing gradient waveforms for microstructure sensitivity in diffusion-weighted MR, in: *Journal of Magnetic Resonance* 206.1 (2010), pp. 41–51.

Chapitre 2: Modalités d'IRM dédiées à l'étude de la microstructure

L'imagerie par résonance magnétique^{[4][5]} est une modalité clé de l'étude du cerveau humain, puisqu'elle repose sur le principe de résonance magnétique des protons des molécules d'eau qui représente 80% du cerveau. Fournissant des informations à la fois structurelle par les images pondérées en T_1 et T_2 , temps de relaxation caractéristiques des spins des molécules d'eau, mais aussi des informations fonctionnelles, elle permet désormais de sonder la structure du cerveau à une résolution bien inférieure à la résolution initiale des images, via l'IRM quantitative et l'IRM de diffusion. Les données de relaxométrie permettent de cartographier les temps T_1 et T_2 de relaxation, spécifiques des différents tissus pendant que l'IRM de diffusion se concentre sur le mouvement des molécules d'eau, révélant la structure du tissu par leur interaction avec les membranes et permettant, dans la matière blanche, d'étudier la connectivité anatomique du cerveau.

3.1 IRM quantitative: Relaxométrie

Les images IRM obtenues par des séquences de type spin echo ne peuvent fournir des informations quantitatives, le signal étant un mélange de pondération en densité protonique, en T_1 ou en T_2 . Ces contrastes sont dépendants de l'acquisition. L'IRM quantitative se concentre sur l'extraction de paramètres permettant de comparer les tissus de manière quantitative. Une des modalités de l'IRM quantitative est la relaxométrie. Celle-ci vise à extraire les temps de relaxation T_1 , T_2 ou T_2^* grâce à des séquences adaptées. Ces temps de relaxation peuvent fournir des informations sur la microstructure du cerveau par leur sensibilité aux différents types de compartiments d'eau qui composent le tissu cérébral et à l'environnement moléculaire. Ainsi pour l'eau intra et extra-cellulaire, considérée comme relativement libre, les temps de relaxation seront plus longs que dans le cas de l'eau contenu dans la couche de myéline. Cette réduction du temps de relaxation est principalement due à la présence de macromolécules telles que le cholestérol. Le taux de fer contenu dans le tissu a également une forte influence sur la relaxation T_2 du tissu. C'est pourquoi ces temps de relaxation sont à la fois utilisés dans l'étude de mesure de taux de fer^[6] mais aussi dans l'étude du processus

^[4]P. C. Lauterbur: Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance, in: *Nature* 1973, 190–191.

^[5]P Mansfield: Multi-planar image formation using NMR spin echoes, in: *Journal of Physics C: Solid State Physics* 10.3 (1977), p. L55.

^[6]Khader M. Hasan et al.: Human brain iron mapping using atlas-based T_2 relaxometry, in: *Magnetic Resonance in Medicine* 67.3 (2012), pp. 731–739.

de maturation de myéline^[7], ou pour fournir des biomarqueurs de différentes pathologies^[8]. Par la décomposition du signal en plusieurs compartiments, il est ainsi possible d'extraire des fractions volumiques des différents compartiments d'eau, et notamment celle associée à la myéline. Cette fraction de myéline est un outil important dans l'étude de la démyélinisation qui peut apparaître dans certaines pathologies comme la sclérose en plaques^[9]. Ainsi la cartographie de ces temps de relaxation est un point essentiel dans l'étude de la microstructure. Le temps de relaxation T_1 peut être extrait grâce à une séquence d'inversion-récupération. Cette séquence débute par une RF à 180° , inversant totalement l'aimantation longitudinale. Après un temps d'inversion TI, une RF d'excitation de 90° est appliquée, basculant l'aimantation longitudinale dans le plan transversal. La technique de l'inversion permet d'augmenter la différenciation des tissus en T_1 (la repousse décrit un trajet deux fois plus longs). La pondération en T_1 dépendra donc du temps d'inversion. En utilisant cette séquence, en variant les temps d'inversion, il est possible d'extraire le paramètre T_1 de l'équation du signal d'inversion-récupération:

$$S(TI) = \rho \left| 1 - 2 \exp\left(-\frac{TI}{T_1}\right) \right|. \quad (1)$$

Les temps de relaxation T_2 peuvent eux être extraits en utilisant une séquence d'écho de spins avec des temps d'écho différents, à partir de l'équation

$$S(TE) = \rho \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right) \quad (2)$$

Les deux séquences d'extraction de temps de relaxation nécessite un TR suffisamment long pour que la repousse longitudinale soit complète. Ces séquences demandent un nombre suffisant de points temporels pour extraire les paramètres de manière précise, ce qui nécessairement demande de longues acquisitions qui ne sont pas praticables en routine clinique. C'est pourquoi des séquences alternatives ont été proposées^{[10][11][12]} permettant de réduire le temps d'acquisition. Une autre possibilité est d'utiliser un train d'écho EPI, permettant de réduire le temps d'acquisition à 5 minutes pour chaque temps^[13].

^[7]Sean C.L. Deoni et al.: Investigating white matter development in infancy and early childhood using myelin water fraction and relaxation time mapping, in: *NeuroImage* 63.3 (2012), pp. 1038–1053.

^[8]V.L Stevenson et al.: Variations in T1 and T2 relaxation times of normal appearing white matter and lesions in multiple sclerosis, in: *Journal of the neurological sciences* 178 (2 2000), pp. 81–87.

^[9]C. Laule et al.: Water content and myelin water fraction in multiple sclerosis, English, in: *Journal of Neurology* 251.3 (2004), pp. 284–293.

^[10]Sean C.L. Deoni et al.: Rapid combined T1 and T2 mapping using gradient recalled acquisition in the steady state, in: *Magnetic Resonance in Medicine* 49.3 (2003), pp. 515–526.

^[11]Deoni et al.: [High Resolution T1 and T2 Mapping of the Brain in a Clinically Acceptable Time with DESPOT1 and DESPOT2](#) (see n. [1]).

^[12]Sean C.L. Deoni et al.: Gleaning multicomponent T1 and T2 information from steady-state imaging data, in: *Magnetic Resonance in Medicine* 60.6 (2008), pp. 1372–1387.

^[13]C. Poupon et al.: Real-time EPI T1, T2 and T2* mapping at 3T, in: *Proceedings of the International Society Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 18, 2010, p. 4983.

3.2 IRM de diffusion

3.2.1 Processus de diffusion de l'eau

L'IRM de diffusion est une autre modalité permettant d'accéder à des caractéristiques microstructurelles par l'étude du processus de diffusion de l'eau dans le tissu cérébral. Dans un environnement libre, les molécules d'eau suivent une marche aléatoire, appelé mouvement Brownien. La diffusion de l'eau peut être décrite via les lois de Fick et la seconde loi de Fick permet d'établir la relation suivante :

$$\frac{\partial P(r_0, r_1, t)}{\partial t} = D\nabla^2 P(r_0, r_1, t), \quad (3)$$

où P est la probabilité qu'une particule à la position r_0 se déplace à la position r_1 pendant le temps t . L'expression de cette probabilité, appelée propagateur de diffusion permet d'estimer le parcours moyen parcouru par une molécule d'eau. Dans le cas de l'eau libre, ce parcours moyen^[14] est, compte tenu d'un propagateur gaussien: $x = \sqrt{2nD\Delta t}$ avec D le coefficient de diffusion (autour $2 \times 10^{-9} m^2 s^{-1}$ pour l'eau pure à 20°) et Δt le temps pendant lequel les molécules diffusent, et n la dimension. Dans le cas d'une diffusion restreinte (par des membranes par exemple), le déplacement moyen va être très vite limité, au fur et à mesure que les molécules vont rencontrer les obstacles. C'est cette interaction des molécules avec les membranes qui permet d'inférer des informations sur la microstructure dans laquelle évolue les molécules. De plus, lorsque la diffusion peut être anisotrope lorsque les molécules sont moins contraintes dans certaines directions que dans d'autres. Cette configuration se trouve dans la matière blanche, où les molécules vont préférentiellement circuler le long des axons plutôt que perpendiculairement. Par la modélisation locale angulaire du propagateur, il est donc possible de retracer les grands chemins suivis par l'eau dans le cerveau, principalement définis par les grands faisceaux de matière blanche. C'est pourquoi l'IRM de diffusion a été largement utilisée pour étudier la connectivité anatomique.

3.2.2 Séquence de diffusion

La séquence de diffusion utilisée est appelée Pulse Gradient Spin Echo (PGSE, voir Figure 1). Cette séquence est caractérisée par l'application de deux gradients de chaque côté de la refocalisation. Le premier va déphaser les spins, le second les rephaser. Seuls les spins qui auront évolués entre le premier et le deuxième gradient ne seront pas rephasés,

^[14]A. Einstein: Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen, in: Annalen der Physik 322.8 (1905), pp. 549–560.

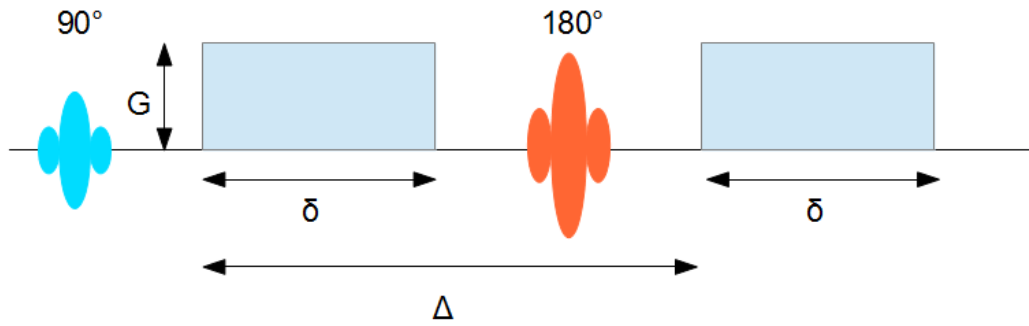


FIGURE 1: Pulse Gradient Spin Echo Sequence.

conduisant à une atténuation du signal. Cette atténuation peut s'exprimer^[15],^[16] comme suit:

$$\frac{S(t)}{S_0} = \exp\left(-\int_0^t k(t')^T D k(t') dt'\right), \quad (4)$$

avec $k(t) = \gamma \int_0^t G(t') dt'$, S_0 le signal sans pondération en diffusion, D le tenseur de diffusion et G l'amplitude du gradient de diffusion. Quand le tissu est isotrope, le signal 4 devient :

$$S(t) = S_0 \exp(-bD). \quad (5)$$

La b -value caractérise la pondération en diffusion, plus elle est haute, plus la pondération est forte. Dans le cas de la PGSE, elle peut s'exprimer par: $b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \frac{\delta}{3})$. Cette expression du signal est valide dans le cas où l'environnement est libre, dans le cas de restrictions, D peut être remplacé par le coefficient de diffusion apparent (ADC) représentant un coefficient de diffusion moyen, intégrant les restrictions rencontrées par les molécules d'eau. Ce coefficient s'est révélé un indicateur d'ischémie cérébrale, caractérisée par une baisse de l'ADC^[17] dans la région touchée. Il est cependant possible d'aller au-delà de la seule extraction de l'ADC, via des modèles locaux de diffusion, visant à obtenir des informations angulaires et radiales sur le propagateur de diffusion.

3.2.3 Modèles locaux de diffusion

^[18] a établi une relation fondamentale qui a permis l'élaboration de techniques et de modèles permettant de reconstruire les propriétés angulaires et radiales du propagateur de diffusion. En effet, il a été démontré que sous la conditions que les gradients de

^[15]H. C. Torrey: Bloch Equations with Diffusion Terms, in: Phys. Rev. 104 (3 1956), pp. 563–565.

^[16]E. O. Stejskal et al.: Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time Dependent Field Gradient, in: The Journal of Chemical Physics 42.1 (1965), pp. 288–292.

^[17]M.E. Moseley et al.: Early Detection of Ischemic Injury: Comparison of Spectroscopy, Diffusion-, T2-, and Magnetic Susceptibility-Weighted MRI in Cats, English, in: Hans-J. Reulen et al. (eds.): Brain Edema VIII, vol. 51 (Acta Neurochirurgica), 1990, pp. 207–209.

^[18]P. T. Callaghan: Principles of nuclear magnetic resonance microscopy, 1991.

diffusion soient infiniment courts, le signal mesuré dans un espace appelé Q-space était lié par une transformée de Fourier au propagateur de diffusion. Le Q-space est le dual de l'espace du propagateur de diffusion, le vecteur q s'exprime par $q = \gamma G \delta \mathbf{q}$. Les gradients peuvent difficilement, surtout avec des systèmes cliniques, être infiniment courts. C'est donc un propagateur moyen que l'on obtient lorsque cette condition n'est pas remplie. Cette relation a servi de base pour extraire notamment l'information angulaire du propagateur, notamment par l'évaluation de la fonction de distribution d'orientations du processus de diffusion (dODF) ou encore de la fonction de distribution d'orientations des fibres (fODF^[19]). Plusieurs modèles ont été construits pour mesurer ces fonctions de distribution. Le plus connu est le tenseur de diffusion (DTI^[20]) qui suppose que le processus de diffusion peut être modélisée par un processus gaussien anisotrope, via un tenseur de diffusion, prenant en compte la dépendance du phénomène de diffusion par rapport à l'orientation (diffusion plus libre le long des fibres que perpendiculairement). En mesurant le signal dans six directions, il est possible de reconstruire ce tenseur en chaque voxel et de calculer des mesures telles que la fraction d'anisotropie (FA), le coefficient apparent de diffusion (ADC) et les diffusivités transverses et parallèles grâce aux valeurs et vecteurs propres du tenseur. Ce modèle simple de diffusion a été largement adopté par la communauté clinique et est utilisée pour les diagnostics précoces d'ischémie cérébrale, caractérisée par une baisse locale de l'ADC. Mais ce modèle rencontre quelques limites, notamment par le fait qu'il ne parvient pas à gérer les problèmes de croisement de fibres car le modèle repose sur la condition de la présence d'une seule population de fibres. D'autres modèles reposant sur la relation de fourier dans l'espace Q ont été développés telles que l'Imagerie du spectre de diffusion (DSI^[21]) puis les modèles HARDI de hautes résolutions angulaires utilisant un échantillonnage sphérique (une b-value, plusieurs orientations) dense de l'espace Q, décomposant le signal sur des bases d'hamoniques sphériques adaptées permettant de récupérer l'ODF ou la dODF. Un de ces modèles, le Q-ball^[22] reconstruit le signal grâce à la transformée de Funk-Radon, permettant d'obtenir la dODF mais dont la précision est limitée par les étapes d'interpolation du signal. Le Q-ball analytique^[23] introduit la décomposition du signal dans une base d'harmoniques sphériques adaptée et permet d'obtenir des cartes de champs d'ODF. Pour aller plus loin, la transformée de déconvolution sphérique (SDT^[24])

^[19]J.-Donald Tournier et al.: Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted {MRI} data using spherical deconvolution, in: *NeuroImage* 23.3 (2004), pp. 1176–1185.

^[20]*Ibid.*

^[21]V.J. Wedeen et al.: Mapping fiber orientation spectra in cerebral white matter with fourier-transform diffusion MRI, in: *Proceedings of the International Society Magnetic Resonance in Medicine* 8, 2000.

^[22]D. S. Tuch: Diffusion MRI of complex tissue structure, PhD thesis, Cambridge, MA: Massachusetts Institute of Technology, 2002.

^[23]Maxime Descoteaux et al.: Regularized, Fast and Robust Analytical Q-Ball Imaging, in: *Magn. Reson. Med.* 58 (2007), pp. 497–510.

^[24]M. Descoteaux: High Angular Resolution Diffusion MRI: from Local Estimation to Segmentation and Tractography, PhD thesis, Université de Nice-Sophia-Antipolis, France, 2008.

permet d'obtenir la fODF en déconvoluant la dODF. Une extension des modèles HARDI s'intéresse également à la partie radiale du propagateur^{[25][26][27][28]}, par l'acquisition du signal sur plusieurs sphères (plusieurs valeurs de b et orientations). Certains modèles se fondent sur l'élaboration de modèle géométrique du tissu pour obtenir un modèle de propagateur et ainsi extraire des paramètres microstructuraux.

3.2.4 Applications

L'IRM de diffusion a plusieurs applications, l'une des principales applications au-delà de la détection des ischémies cérébrales, est l'étude de la connectivité anatomique via des techniques de tractographie. La tractographie a pour but de reconstruire un ensemble de fibres numériques (ne correspondant forcément à une réalité anatomique) retraçant les grandes voies de déplacements de l'eau qui peuvent par la suite être associée à des grands faisceaux de matière blanche du cerveau. A partir des modèles angulaires locaux, il est possible de propager une ligne de courant en suivant la direction de déplacement ayant la plus haute probabilité, c'est le principe même de la tractographie déterministe par lignes de courant. Cette technique a pour avantage d'être simple et relativement rapide mais ne permet pas de détecter les croisements de fibres. D'autres techniques, dites probabilistes visent à autoriser de ne pas prendre nécessairement la voie de plus haute probabilité. Enfin, la tractographie globale permet de rechercher les fibres en optimisant de manière globale. Plus que la simple information angulaire, l'IRM de diffusion permet de fournir des informations sur la structure même du tissu, via un modèle de tissu (par exemple un cylindre pour les axones). Ce modèle permet de calculer le propagateur de diffusion associé, et donc un modèle de signal qui peut être utilisé pour extraire des paramètres tels que le rayon des axons en mesurant le signal non seulement dans plusieurs directions mais avec plusieurs pondérations différentes, notamment en variant le temps de diffusion pour être sensible aux différentes tailles des structures du tissu. Ceci sera développé dans le chapitre 5.

^[25]Yaniv Assaf et al.: Composite hindered and restricted model of diffusion (CHARMED) {MR} imaging of the human brain, in: *NeuroImage* 27.1 (2005), pp. 48–58.

^[26]Haz-Edine Assemlal et al.: Efficient and robust computation of {PDF} features from diffusion {MR} signal, in: *Medical Image Analysis* 13.5 (2009), Includes Special Section on the 12th International Conference on Medical Imaging and Computer Assisted Intervention, pp. 715–729.

^[27]Maxime Descoteaux et al.: Multiple q-shell diffusion propagator imaging, in: *Medical Image Analysis* 15.4 (2011), Special section on {IPMI} 2009, pp. 603–621.

^[28]A.L. Alexander et al.: Hybrid Diffusion Imaging (HYDI), in: *Engineering in Medicine and Biology Society*, 2006. EMBS '06. 28th Annual International Conference of the IEEE, 2006, pp. 2245–2248.

Chapter 4: Atlas des temps de relaxation dans la matière blanche

L'IRM de diffusion et l'IRM quantitative ont prouvé, séparément, leur utilité dans l'étude de la microstructure mais seulement quelques études ont cherché à combiner ces deux modalités ([29], [30], [31], [32]). La première contribution de cette thèse est la réalisation dans un premier temps d'un atlas à haute résolution des temps de relaxation T1 et T2 à partir des 79 sujets sains de la base ARCHI, puis la combinaison de cet atlas avec un atlas de connectivité, permettant notamment de construire des profils de paramètres quantitatifs issus de la relaxométrie et des données de diffusion le long des faisceaux de matière blanche.

4.1 La base ARCHI

Les atlas ont été construits à partir des données de 79 sujets sains acquises dans le cadre du projet européen CONNECT. Ces données ont été acquises sur le système 3T Siemens de NeuroSpin, équipé d'une antenne 12 canaux. Le protocole regroupe des données de diffusion, de relaxométrie, des données anatomiques et fonctionnelles. Concernant les données de diffusion le protocole est le suivant : un jeu de données à haute résolution pondéré en T_1 de résolution 1.1mm isotrope, une carte de champs B_0 pour la correction *a posteriori* des artefacts de susceptibilité, des données HARDI à $b=1500s/mm^2$ le long de 60 directions optimisées^[33] de résolution 1.7mm isotrope. Les données de relaxométrie T1 ont été acquises en utilisant une séquence EPI spin echo avec 10 temps d'inversion (300ms-3000ms). Les données de relaxométrie T2 ont été acquises en utilisant une EPI spin écho avec 10 temps d'écho (30ms-200ms).

4.2 Construction de l'atlas de connectivité

Les images de diffusion ont été soumises à une chaîne de traitements en utilisant le logiciel Brainvisa/CONNECTOMIST permettant de construire des atlas d'anisotropie

^[29]A. Cherubini et al.: Characterization of white matter fiber bundles with T2 relaxometry and diffusion tensor imaging, in: Magnetic Resonance in Medicine 61.5 (2009), pp. 1066–1072.

^[30]P.Yves Herve et al.: Structural properties of the corticospinal tract in the human brain: a magnetic resonance imaging study at 7 Tesla, English, in: Brain Structure and Function 216.3 (2011), pp. 255–262.

^[31]B. Russell-Schulz et al.: What causes the hyperintense T2-weighting and increased short T2 signal in the cortico-spinal tract?, in: Magnetic Resonance Imaging 31 (3 2013), pp. 329–335.

^[32]S. De Santis et al.: Why diffusion tensor {MRI} does well only some of the time: Variance and covariance of white matter tissue microstructure attributes in the living human brain, in: NeuroImage 89.0 (2014), pp. 35–44.

^[33]J. Dubois et al.: Optimized diffusion gradient orientation schemes for corrupted clinical DTI data sets, English, in: Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine 19.3 (2006), pp. 134–143.

fractionnelle, de coefficient apparent de diffusion, et des diffusivités transverses et axiales. Dans un premier temps, les données ont été corrigées pour toutes les sources d'artefacts inhérentes à l'IRM de diffusion: le mouvement, les spikes, les artefacts de susceptibilité, les courants de Foucault, etc... Pour chaque sujet, un champ d'ODF a été calculé en utilisant le modèle SDT, permettant ainsi de construire un tractogramme en utilisant un algorithme de tractographie déterministe par lignes de courant. Les fibres de chaque sujet ont alors été clusterisées en faisceaux en utilisant l'algorithme développé par Guevara^[34]. L'atlas des grands faisceaux de matière blanche développé dans cette étude est par la suite utilisé pour labelliser les faisceaux obtenus, en calculant la distance la plus courte entre la fibre centroïde de chaque faisceau de l'atlas et celle de chaque faisceau du sujet. Ainsi pour chaque sujet, 38 long faisceaux de matière blanche ont été labellisés: 15 dans chaque hémisphère et 4 interhémisphérique (l'arqué, l'arqué antérieur et postérieur, le faisceau cingulaire court, temporal et long, le faisceau fronto-occipital inférieur, le faisceau longitudinal inférieur, le fornix, l'unciné, les radiations thalamiques, le corps calleux divisé en quatre parties (Rostrum, Genou, Corps, Splenium)) ainsi que 94 faisceaux courts. Pour créer l'atlas, il est nécessaire de définir un espace commun. Puisque notre étude porte sur la connectivité anatomique, il est important de préserver les informations d'orientation contenues dans les données de diffusion. Nous avons utilisé ici l'algorithme DTI-TK^[35], permettant un recalage difféomorphique basé sur les tenseurs de diffusion, optimisé pour préserver l'anatomie de la matière blanche. Toutes les données, de relaxométrie et de diffusion, ont été ainsi projeté sur dans un même espace permettant de construire les atlas. D'autre part, une technique de super-résolution a été appliquée. Cette technique repose sur la projection de n'importe quelle données scalaires sur un tractogramme dense de lignes de courants construit à une très haute résolution, déterminée par exemple par le pas utilisé pour créer les fibres dans la tractographie. Cette approche a été étendue au niveau du groupe pour construire des atlas de paramètres de diffusion et de relaxométrie à haute résolution de $500\mu m$.

^[34]P. Guevara et al.: Robust clustering of massive tractography datasets, in: NeuroImage 54.3 (2011), pp. 1975 –1993.

^[35]Hui Zhang et al.: Deformable registration of diffusion tensor {MR} images with explicit orientation optimization, in: Medical Image Analysis 10.5 (2006), *ice:title*The Eighth International Conference on Medical Imaging and Computer Assisted Intervention – {MICCAI} 2005*/ce:title* *xocs:full-name*The Eighth International Conference on Medical Imaging and Computer Assisted Intervention – {MICCAI} 2005*/xocs:full-name*, pp. 764 –785.

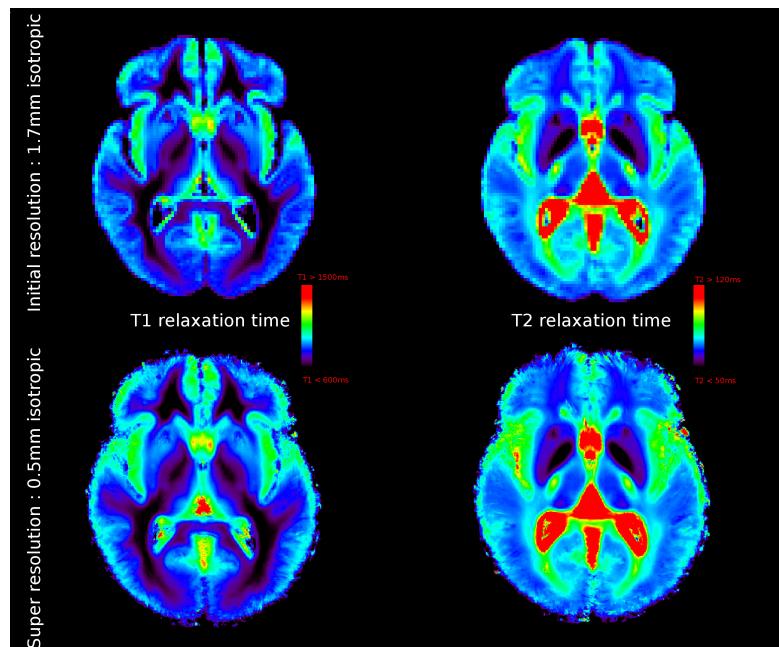


FIGURE 2: First line: 1.7 mm isotropic resolution atlases of quantitative T_1 (left) and T_2 (right) relaxation times obtained from the 79 subjects of the CONNCT/Archi database, second line : $500\mu m$ isotropic resolution atlases using the super resolution technique

4.3 Construction de l’atlas de relaxométrie

Les cartes individuelles de relaxométrie ont été construites en estimant les paramètres grâce aux équation suivantes en utilisant l’algorithme de Levenberg-Marquardt en initialisant T_1 et T_2 à des valeurs connues de la littérature à 3T ([36]): $T_1=1000ms$, $T_2=90ms$: $S = \rho |1 - 2 \exp(-TI/T_1)|$ and $S = \rho \exp(-TE/T_2)$, ρ étant la densité protonique, TI le temps d’inversion et TE le temps d’écho. Les cartes de T1 et T2 ont été recalés dans l’espace des données de diffusion puis dans l’espace commun déterminé par le template construit par l’algorithme DTI-TK. Des atlas T1 et T2 à haute résolution ont ensuite été construits, la figure 2 montre les deux atlas obtenus.

4.4 Profils quantitatifs le long des faisceaux de matière blanche, analyse d’asymétrie et corrélation entre les temps de relaxation et les paramètres de diffusion

A partir des atlas à haute résolution de connectivité et des temps de relaxation, nous avons construit des profils des différents paramètres quantitatifs le long des faisceaux de matière blanche. Pour chaque faisceau, un centroïde commun a été calculé à partir du regroupement des faisceaux de chaque sujet. Ce centroïde va servir de référence pour

[36] Janaka P. Wansapura et al.: NMR relaxation times in the human brain at 3.0 tesla, in: Journal of Magnetic Resonance Imaging 9.4 (1999), pp. 531–538.

projeter l'information. Ce centroïde est ensuite divisé en sections de 1mm. Une carte de distance a été calculée, où chaque voxel reçoit le label correspondant à la section la plus proche. Les valeurs scalaires pour chaque section sont calculées en intégrant les valeurs en chaque point des fibres (échantillonnées tous les 0.1mm) dont le label correspond à celui de la section. De plus, pour garantir la comparaison droite/gauche le centroïde gauche a été obtenu en projetant les fibres gauches de tous les sujets sur l'hémisphère droit grâce à une symétrie par rapport au plan interhémisphérique. Le centroid est finalement calculé à partir du regroupement des fibres droites et gauches avant d'être reprojété à gauche. Nous avons pu ainsi faire une analyse anatomique des profils le long de plusieurs grands faisceaux. De plus, un indice d'asymétrie a été calculé $A(s) = (m(s)_{left} - m(s)_{right}) / (m(s)_{right} + m(s)_{left})$, suivi d'un test de Wilcoxon pour déterminer les différences significatives. Nous avons pu ainsi relever des asymétries significatives entre les deux hémisphères pour le faisceau arqué et le faisceau cingulaire par exemple, montrant que le côté gauche semblait plus anisotrope et peut-être plus dense en fibres. Les résultats obtenus pour le faisceau arqué sont montrés dans la figure 3. Nous avons également étudié localement les corrélations entre les temps de relaxation et les paramètres issus des données de diffusion. Cette analyse confirme la sensibilité des temps T1 et T2 à la microstructure et notamment à l'anisotropie du tissu. Cependant, ils ne contiennent clairement pas la même information sur la microstructure et s'avèrent complémentaires de l'analyse de la microstructure par IRM de diffusion. La figure 4 montre un exemple de ces corrélations sur le faisceau arqué.

4.5 Conclusion

Cette partie de la thèse a permis de construire un atlas à haute résolution des temps de relaxation T1 et T2 et de combiner les informations de relaxométrie et de diffusion pour caractériser les grands faisceaux de matière blanche ainsi qu'analyser les différences interhémisphériques entre les profils. Les corrélations observées entre les paramètres de diffusion et les temps de relaxation montrent que la combinaison de ces deux modalités permet potentiellement de mieux caractériser la microstructure, notamment par le biais de la sensibilité de T1 et T2 à la myéline, qui peut aider à expliquer des variations d'anisotropie fractionnelle par exemple.

5. Cartographie de la microstructure par IRM de diffusion

L'IRM de diffusion permet de fournir des paramètres locaux de l'organisation de la microstructure tels que la densité et les rayons des cellules. Ces paramètres, beaucoup plus

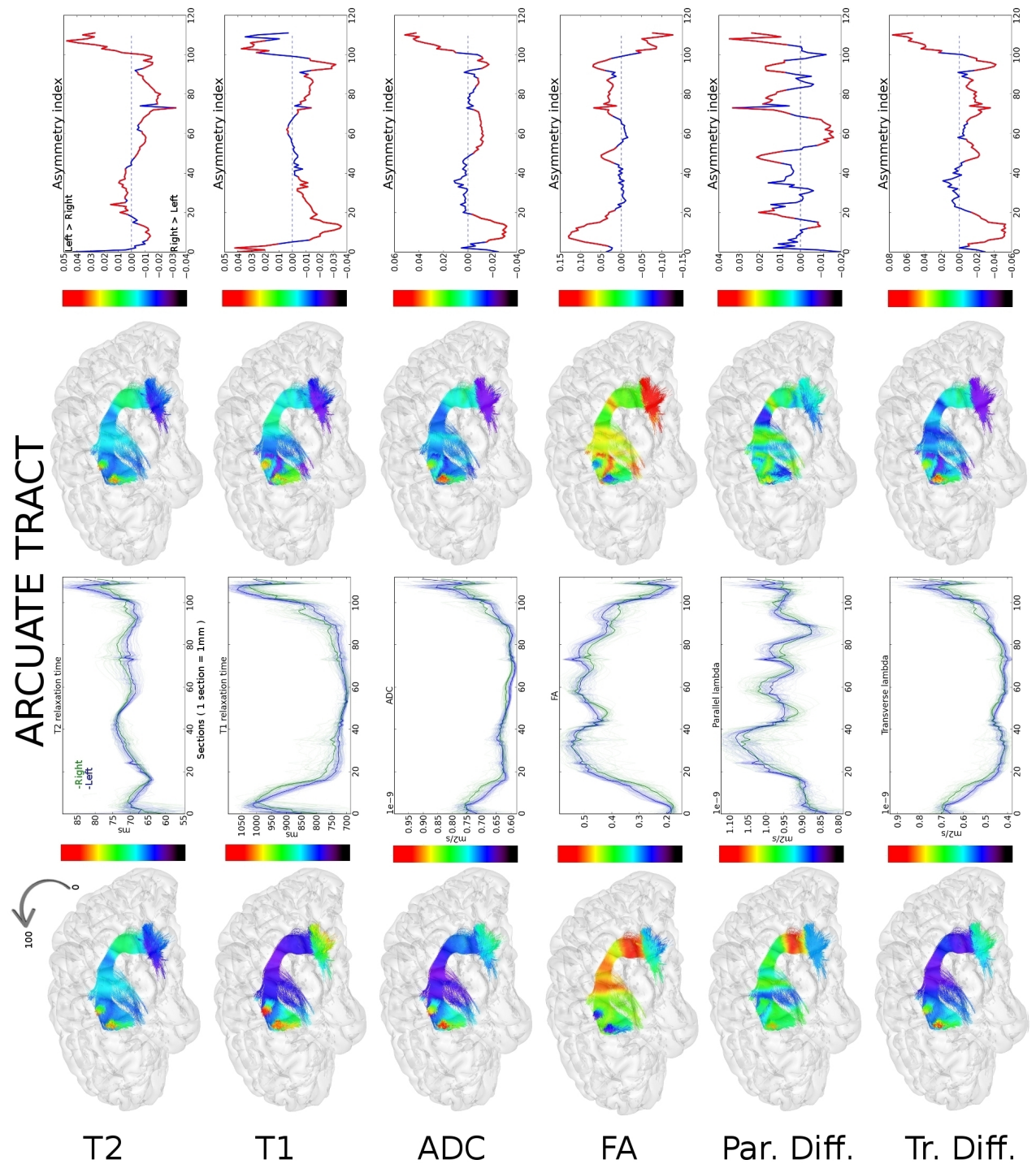


FIGURE 3: Left Columns : Average T_1 , T_2 , FA, ADC, λ_{\parallel} and λ_{\perp} profiles of the arcuate tracts In green : right bundle profiles, in blue left bundle profiles. Individual profiles are also plotted. Right Columns : Interhemispheric asymmetries (red lines correspond to regions with at least 4 significantly asymmetric sections)

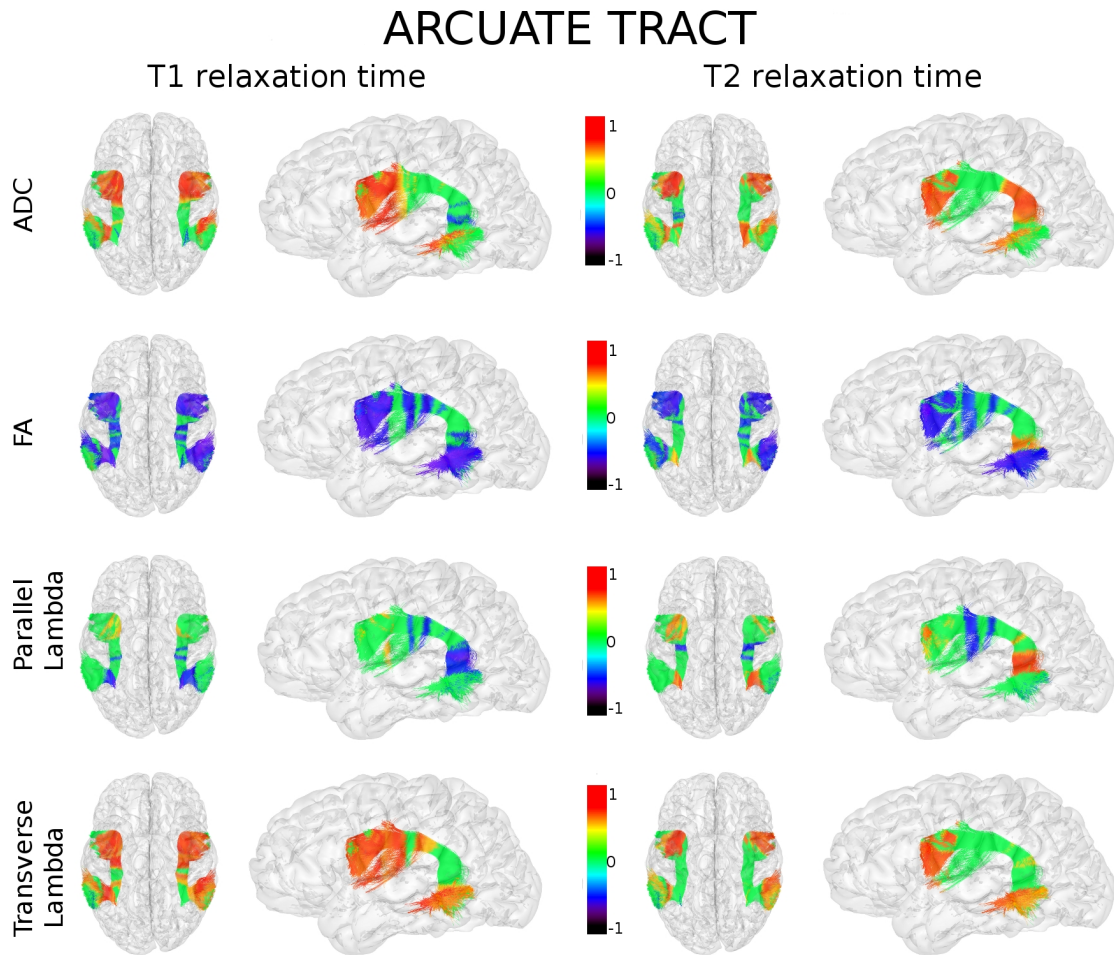


FIGURE 4: Correlation between T_1/T_2 relaxation times and diffusion parameters : arcuate tract

spécifiques que l'anisotropie fractionnelle ou le coefficient de diffusion apparent, permettent d'approcher une microscopie *in vivo* du tissu par IRM. A partir d'un modèle de tissu, il est possible de calculer le propagateur de diffusion associé grâce à un échantillonnage de l'espace Q approprié. Différents modèles ont été développés, ainsi que différentes séquences.

5.1 Modélisation du tissu

5.1.1 Modèles de la littérature

Les modèles de tissu proposés dans la littérature reposent sur l'organisation naturelle du tissu en compartiments d'eau. Une fois ces compartiments définis, il est nécessaire de considérer le problème d'échange d'eau entre les différents compartiments. Plusieurs modèles ont été développés, essentiellement pour la matière blanche. Le modèle gaussien

monoexponentiel du tenseur permet d'approximer le signal mais ne se révèle pas suffisants pour des valeurs de b suffisamment hautes. C'est pourquoi un modèle biexponentiel a été développé, montrant une bonne capacité à approximer le signal: $S = S_0(f_{slow} \exp(-bD_{slow}) + f_{fast} \exp(-bD_{fast}))$ avec deux compartiments caractérisés par des coefficients de diffusion "lent" et "rapide" mais la nature des compartiments associés est toujours en discussion. D'autres modèles ont été développés à partir d'un modèle géométrique du tissu, tels que le modèle "ball and stick"^[37] définissant deux compartiments de la matière blanche, l'un totalement anisotrope, correspondant à la diffusion intra axonale, l'autre totalement isotrope, correspondant à la diffusion extra-cellulaire. Mais l'un des modèles fondamentaux de la matière blanche est le modèle CHARMED^[38]. Ce modèle considère une diffusion entravée dans l'espace extra-axonal et une diffusion restreinte dans l'espace intra-axonal. Les axones sont représentés comme une population de cylindres imperméables. Cette hypothèse fondamentale d'imperméabilité vient du fait que la couche de myéline ralentit l'échange et que considérant le temps de l'expérience, on peut considérer que l'échange est lent et qu'on observera donc pas d'échange. L'équation totale du signal est défini par: $E(q) = f_{hindered}E_{hindered} + f_{restricted}E_{restricted}$ avec les fractions volumiques associées à chaque compartiments. Ce modèle a été étendu, notamment en considérant des axones non pas d'un seul rayon mais d'une distribution de rayons, ou encore en tenant en compte la dispersion potentielle des axones^[39]. La modélisation de la matière grise est plus compliquée, essentiellement par le fait que la perméabilité des membranes y est beaucoup plus grande. Des modèles mixtes permettent néanmoins d'extraire des informations de type densité de neurites^{[40][41]}.

5.1.2 Développement d'un nouveau modèle

Le modèle biexponentiel repose sur la séparation de l'eau contenu dans les tissus en deux pools, l'un caractérisé par un coefficient de diffusion lent, l'autre par un coefficient rapide. Il est cependant difficile de déterminer à quoi correspondent ces deux compartiments. Les premières hypothèses furent d'affecter au pool lent les molécules d'eau dont le mouvement est restreint, donc le pool intra-cellulaire et le pool rapide au pool d'eau extra-cellulaire. Mais quelques expériences ont montré que les fractions respectives

^[37]T.E.J. Behrens et al.: Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging, in: *Magnetic Resonance in Medicine* 50.5 (2003), pp. 1077–1088.

^[38]Yaniv Assaf et al.: New modeling and experimental framework to characterize hindered and restricted water diffusion in brain white matter, in: *Magnetic Resonance in Medicine* 52.5 (2004), pp. 965–978.

^[39]Hui Zhang et al.: Axon diameter mapping in the presence of orientation dispersion with diffusion {MRI}, in: *NeuroImage* 56.3 (2011), pp. 1301–1315.

^[40]Sune N. Jespersen et al.: Neurite density from magnetic resonance diffusion measurements at ultrahigh field: Comparison with light microscopy and electron microscopy, in: *NeuroImage* 49.1 (2010), pp. 205–216.

^[41]Hui Zhang et al.: NODDI: Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain, in: *NeuroImage* 61.4 (2012), pp. 1000–1016.

des deux pools ne correspondent pas aux fractions intra/extra cellulaires du tissu^[42]. Ils existent plusieurs autres hypothèses, nous nous intéresserons ici à celle qui repose sur l'aspect structuré de l'organisation de l'eau à proximité de protéines, notamment à proximité des membranes cellulaires. Les molécules d'eau sont en effet attirés par les charges négatives des protéines, ce qui entraînent une organisation très structurée de l'eau, réduisant la mobilité des molécules. La membrane étant riches en protéines, cet effet est observé majoritairement le long de celles-ci, mais on peut le retrouver également à l'intérieur de la cellule même, autour des macromolécules. De récents travaux, portés sur l'origine de la réduction de l'ADC dans le cas du gonflement cellulaire^[43] sont venus étayer davantage cette hypothèse, puisque le gonflement entraîne une augmentation de la surface des membranes et donc du pool lent. Dans cette thèse, nous avons inclus dans le modèle cylindrique des axones du modèle CHARMED cette présence de deux pools à diffusivités lentes et rapides. Nous avons développé les équations du signal en utilisant ce modèle dans le cas de la séquence PGSE avec comme hypothèse de gradients de diffusion de durée finie. Nous avons également calculé le signal pour une géométrie sphérique, pour l'appliquer dans le cas de cellule de la matière grise.

5.2 Microscopie par IRM

Le parcours moyen des molécules d'eau dépend fortement des restrictions rencontrées par la molécule. Un paramètre important est le temps de diffusion. Plus celui-ci sera important, plus les molécules auront la chance de rencontrer les restrictions alors que si le temps de diffusion ne permet pas aux molécules de parcourir une distance suffisante pour rencontrer les membranes (diamètre d'une cellule par exemple), leur mouvement peut-être assimilé à un mouvement libre. La microscopie par IRM fait ainsi varier le temps de diffusion de façon à être sensible à l'ensemble des tailles de structures du tissu cérébral. Les expériences reposent donc sur un échantillonnage du temps de diffusion, ainsi que des différences de pondération en diffusion. Les structures observées étant petites (de l'ordre du micron), il faut parfois atteindre des temps suffisamment courts tout en préservant la pondération en diffusion, nécessaire pour être sensible à l'effet de restriction.

^[42]Thoralf Niendorf et al.: Biexponential diffusion attenuation in various states of brain tissue: Implications for diffusion-weighted imaging, in: *Magnetic Resonance in Medicine* 36.6 (1996), pp. 847–857.

^[43]Ileana Ozana Jelescu et al.: Effects of hypotonic stress and ouabain on the apparent diffusion coefficient of water at cellular and tissue levels in Aplysia, in: *NMR in Biomedicine* 27.3 (2014), pp. 280–290.

5.2.1 Microscopie par IRM avec la séquence PGSE

5.2.1.1 Protocoles ActiveAx et AxCaliber La séquence de base de pondération en diffusion, la PGSE, est au centre de deux grands protocoles développés pour inférer les tailles et densités axonales. Le modèle CHARMED est utilisé comme modèle de la matière blanche pour ces deux protocoles. Le premier, AxCaliber^[44], a pour but d'extraire la distribution axonale locale (établie à partir des données histologiques comme une fonction Γ), en considérant les axones comme des cylindres imperméables. Cette technique nécessite de connaître l'orientation des fibres *a priori*, car le signal est mesuré perpendiculairement aux fibres de manière à être sensible à la restriction. Le gradient de diffusion est très court, et le protocole consiste à effectuer un large échantillonnage des temps de diffusion (de 10ms à 150ms) de manière à être sensible aux différentes populations d'axones. L'intensité du gradient est également incrémentée pour chaque temps de diffusion. Ce protocole a permis d'extraire les distributions axonales chez le rat par exemple^[45], montrant une bonne adéquation avec les données histologiques. Cependant, cette technique n'est pas applicable en clinique, par le fait que la durée du gradient de diffusion doit être courte (3ms), qu'il est nécessaire d'avoir des gradients puissants (300mT/m), que le temps d'acquisition nécessaire reste très long et qu'enfin, il est nécessaire de connaître l'orientation des fibres.

Le second protocole, ActiveAx^[46] a pour but de pouvoir réaliser ces mesures dans un temps cliniquement acceptable. Pour ce faire, le nombre de mesures a été réduites en optimisant les paramètres de séquences par rapport aux paramètres *a priori* des tissus et aux contraintes matérielles et de sécurité. Il a ainsi été montré^[47] qu'il était possible, en utilisant 4 jeux de paramètres de séquences différents (variant les temps de diffusion et la pondération) et en mesurant le long de 90 orientations, le diamètre axonal dans le corps calleux chez l'homme et chez le singe. Le modèle de tissu intègre une composante pour tenir compte de la contamination due au liquide céphalo-rachidien. Il s'agit ici non pas de l'estimation d'une distribution mais de l'évaluation d'un diamètre moyen de la population: le paramètre estimé corrèle avec la grandeur $\alpha = \frac{\int p(a)a^3 da}{\int p(a)a^2 da}$. Cette technique permet donc dans un temps cliniquement acceptable d'extraire des paramètres cytoarchitecturaux. Cependant, une étude récente^[48] a montré que l'indice estimé de taille

^[44]Yaniv Assaf et al.: Axcaliber: A method for measuring axon diameter distribution from diffusion MRI, in: Magnetic Resonance in Medicine 59.6 (2008), pp. 1347–1354.

^[45]D. Barazany et al.: In-vivo Measurement of the Axon Diameter Distribution in the Rat's Corpus Callosum, in: Brain 2009.

^[46]Alexander: [A general framework for experiment design in diffusion MRI and its application in measuring direct tissue-microstructure features](#) (see n. [2]).

^[47]Daniel C. Alexander et al.: Orientationally invariant indices of axon diameter and density from diffusion {MRI}, in: NeuroImage 52.4 (2010), pp. 1374–1389.

^[48]Tim B. Dyrby et al.: Contrast and stability of the axon diameter index from microstructure imaging with diffusion MRI, in: Magnetic Resonance in Medicine 70.3 (2013), pp. 711–721.

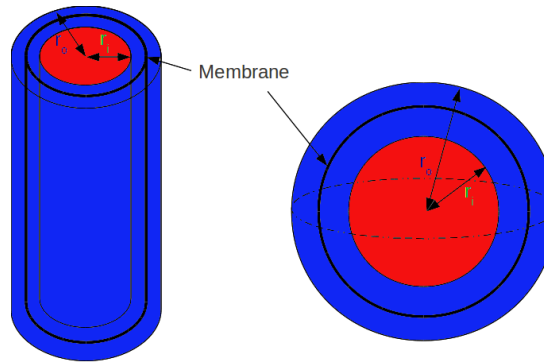


FIGURE 5: Two-pool cylinder and sphere model : in blue the slow pool, in red the fast pool

axonale dépendait fortement de l'amplitude du gradient fourni, du SNR et de la dispersion des tailles réelles des axones (puisque l'indice "résumé" les diamètres axonaux sur toute une population). Ils existent une borne inférieure et une borne supérieure pour laquelle il est difficile d'estimer de manière correcte les diamètres réels. La borne inférieure est essentiellement due au fait que le gradient limité des applications cliniques ne permettent pas de réduire suffisamment le temps de diffusion, et donc d'être sensible à de plus petites structures. La borne supérieure vient du problème inverse, le besoin d'un SNR suffisamment élevé pour bien interpréter les données empêche d'atteindre des temps de diffusion suffisamment longs. Néanmoins ce protocole fournit des paramètres cytoarchitecturaux qui s'avèrent révélateurs de l'organisation du tissu et peut permettre des études comparatives entre sujets contrôles et sujets malades. Ces deux protocoles révèlent une surestimation systématique des plus petits axones, expliquée partiellement par la force limitée du gradient. La prochaine section propose un nouveau modèle pouvant potentiellement aider à diminuer cette surestimation.

Les expériences à temps de diffusion long utilisant la séquence PGSE permettent également d'extraire des tailles de structures ordonnées parallèles car à temps longs, on observe un phénomène de diffraction, et plusieurs minima apparaissent qui peuvent directement être reliés à la taille caractéristique des structures. Mais ces expériences demandent des valeurs de q très hautes, non réalisables en clinique et reposent sur une organisation très régulière du tissu pour pouvoir observer ces minima.

5.2.1.2 Modèle à deux pools Dans cette thèse, nous avons développé l'expression du signal pour un modèle axonal à deux couches, l'une autour des membranes, caractérisée par une diffusivité lente, l'autre plus loin des membranes, caractérisée par une diffusivité rapide. La figure 5 montre la configuration de ces deux pools pour le cas de l'axone (cylindre) ou d'une cellule (sphère). Ce modèle tient compte de la nature biphasique de l'eau, et pourrait aider à améliorer la précision des tailles d'axones estimées. L'expression du signal a été calculée pour une séquence PGSE en tenant

compte de la durée des gradients de diffusion. L'atténuation du signal a pour équation: $E = f_{rapide}E_{rapide\perp}E_{fast\parallel} + f_{lent}E_{lent\perp}E_{lent\parallel}$. La partie à diffusivité rapide correspond au processus de diffusion dans un cylindre^[49] alors que la partie à diffusivité lente correspond à la diffusion dans un anneau. Parallèlement aux axones, le propagateur de diffusion est défini Gaussien. Nous avons également développé l'expression du signal pour une sphère à deux couches.

5.2.2 Autres séquences de diffusion

La séquence PGSE est la séquence la plus largement utilisée en diffusion, mais celles-ci montrent quelques limites, notamment par le fait que le temps de diffusion le plus petit atteignable est limité par la durée finie du gradient de diffusion ou encore que pour observer le phénomène de diffraction, il est nécessaire d'atteindre des valeurs de q élevées. La séquence à double PGSE^[50], composée de deux PGSE successives séparées d'un temps de "mélange" et avec la possibilité de changer l'orientation entre les deux paires de gradients propose une alternative à la PGSE, réduisant notamment les valeurs de q nécessaires pour observer des phénomènes de diffraction^[51] et permettant d'estimer des tailles de structures à plus petites valeurs de q et d'observer les effets d'anisotropie locale grâce à la dépendance du signal par rapport à l'angle entre les paires de gradients^{[52][53]}. D'autre part, les séquences à gradients oscillants (OGSE) de type sinusoidal ou trapezoidal permettent d'atteindre des temps de diffusion beaucoup plus courts et donnent ainsi accès à de plus petites structures mais nécessitent des gradients puissants pour obtenir une pondération en diffusion suffisante. Ces séquences peuvent être utilisées pour étudier le processus de diffusion dans l'espace fréquentiel et ainsi à temps très courts d'estimer des paramètres tels que le rapport surface sur volume des structures sous-jacentes^{[54][55][56]}. Elles peuvent également être utilisées à la place d'une

^[49]P. Van Gelderen et al.: Evaluation of restricted diffusion in cylinders. Phosphocreatine in rabbit leg muscle. In: J.Magn.Reson B 103 (1994), pp. 255–260.

^[50]Partha P. Mitra: Multiple wave-vector extensions of the NMR pulsed-field-gradient spin-echo diffusion measurement, in: Phys. Rev. B 51 (21 1995), pp. 15074–15078.

^[51]Evren Özarslan et al.: MR diffusion–“diffraction” phenomenon in multi-pulse-field-gradient experiments, in: Journal of Magnetic Resonance 188.2 (2007), pp. 285–294.

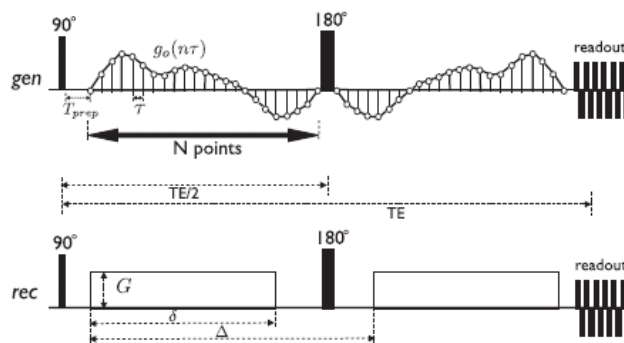
^[52]E. Ozarslan et al.: Microscopic anisotropy revealed by NMR double pulsed field gradient experiments with arbitrary timing parameters. In: The Journal of chemical physics 128.15 (Apr. 21, 2008).

^[53]Noam Shemesh et al.: Measuring small compartmental dimensions with low- q angular double-PGSE NMR: The effect of experimental parameters on signal decay, in: Journal of Magnetic Resonance 198.1 (2009), pp. 15–23.

^[54]Pabitra N. Sen: Time-dependent diffusion coefficient as a probe of geometry, in: Concepts in Magnetic Resonance Part A 23A.1 (2004), pp. 1–21.

^[55]Junzhong Xu et al.: Quantitative characterization of tissue microstructure with temporal diffusion spectroscopy, in: Journal of Magnetic Resonance 200.2 (2009), pp. 189–197.

^[56]Dmitry S. Novikov et al.: Surface-to-volume ratio with oscillating gradients, in: Journal of Magnetic Resonance 210.1 (2011), pp. 141–145.

FIGURE 6: Diagramme de la séquence arbitraire extrait de^[60]

séquence PGSE pour échantillonner l'espace Q ^[57]. Une alternative à ces séquences est le développement de séquences dont la forme de gradients est optimisée en fonction du modèle de tissu et des contraintes imposées par le système IRM^{[58][59]}. Ces séquences suivent le principe d'optimisation d'ActiveAx et permettent de fournir des formes qui vont optimiser la précision des paramètres structurels estimés. Ces séquences ont été pour l'instant testées sur des systèmes précliniques. Dans cette thèse, nous avons développé une séquence sur les systèmes 3T et 7T humains qui permet d'obtenir n'importe quelle forme de gradients. Celle-ci a été testée sur un fantôme de diffusion ainsi que sur un sujet humain et validée en la comparant aux résultats obtenus par une PGSE à b-value équivalente.

Chapitre 6: Cartographie de la microstructure de la matière blanche

6.1 Calibration axonale du corps calleux à 7 Teslas

La séquence que nous avons développée a d'abord été utilisée pour étudier la microstructure du corps calleux à 7 Teslas sur 14 sujets sains. Le protocole est constitué de 10 profils PGSE permettant de couvrir des temps de diffusion allant de 19ms à 61ms (voir figure 7).

^[57]B. Siow et al.: Axon radius estimation with Oscillating Gradient Spin Echo (OGSE) Diffusion MRI, in: The Open-Access Journal for the Basic Principles of Diffusion Theory, Experiment and Application 18 (2013), pp. 1–6.

^[58]Drobnjak et al.: [Optimizing gradient waveforms for microstructure sensitivity in diffusion-weighted MR](#) (see n. [3]).

^[59]Ivana Drobnjak et al.: Optimising time-varying gradient orientation for microstructure sensitivity in diffusion-weighted {MR}, in: Journal of Magnetic Resonance 212.2 (2011), pp. 344–354.

Nombre de profils	10
Nombre d'orientations	60
Temps de diffusion couverts	19.7ms/21.1ms/22.9ms/24.5ms/26.9ms 28.8ms/30.5ms/31.9ms/43.3ms/61.3ms
Valeurs de b	700s.mm ⁻² /1000s.mm ⁻² /1500s.mm ⁻² 2000s.mm ⁻² /3000s.mm ⁻² (×3) 4000s.mm ⁻² /5000s.mm ⁻² /6000s.mm ⁻²
Temps d'écho	95ms
Champ	7T
G_{max}	50mT/m
Taille du voxel	2mm × 2mm × 2mm

FIGURE 7: Protocole utilisé pour cartographier la microstructure du corps calleux

Le modèle géométrique utilisé est celui développé dans^[61], incluant un compartiment associé au liquide céphalo-rachidien. Un algorithme de chaîne de Markov Monte Carlo (MCMC) a été appliqué pour extraire les distributions a posteriori des paramètres. Les valeurs finales des paramètres ont été calculées en moyennant les échantillons obtenus. Ainsi le rayon et la densité des axones ont été extraits le long du corps calleux pour chaque sujet et un profil moyen de ces paramètres a été calculé le long du corps calleux (voir Figure 8). L'estimation des paramètres dépend peu des valeurs initiales imposées à l'algorithme MCMC et l'utilisation de 10 profils ainsi que le plus grand rapport signal sur bruit apporté par le haut champ, garantissent une stabilité des résultats. D'autre part, les corrélations entre les paramètres microstructuraux et la FA, l'ADC et les diffusivités transverse et parallèle confirment que ces nouveaux paramètres peuvent aider à la compréhension de l'origine microstructurale des différences de FA, par exemple, observées dans des cas pathologiques. Si les résultats corroborent les observations histologiques (plus grands diamètres de fibres au niveau du corps du corps calleux et plus grande densité axonale dans le genou et le splenium), les diamètres axonaux restent surestimés, ce qui peut être expliqué notamment par le gradient limité du 7 Teslas. L'utilisation du modèle à deux pools pourraient également aider à réduire cette surestimation.

6.2 Utilisation du modèle à deux couches pour réduire la surestimation: étude théorique

Dans cette thèse, nous avons montré qu'en appliquant un gradient perpendiculaire à l'axone pour une durée de gradient proche du temps de séparation des deux gradients ($\delta = 29ms$, $\Delta = 35ms$, correspondant à des conditions cliniques), l'atténuation obtenue

^[61]Alexander et al.: [Orientationally invariant indices of axon diameter and density from diffusion {MRI}](#) (see n. [47]).

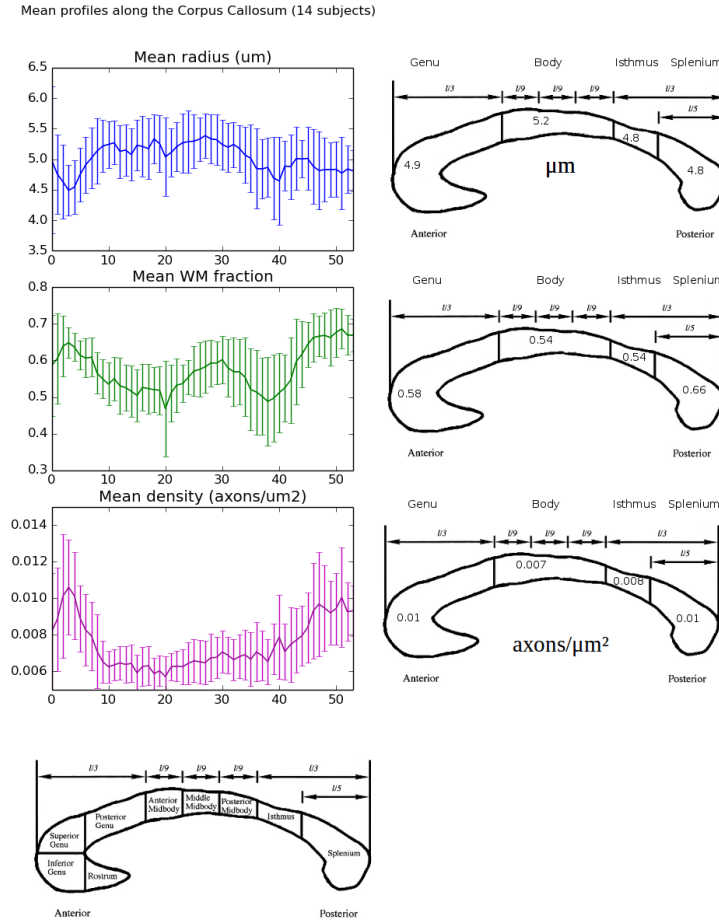


FIGURE 8: Average profile of white matter fraction and radius estimates and the derived axon density along the Corpus Callosum from 14 subjects

avec le modèle simple du cylindre correspond à celle d'un modèle à deux couches dont le rayon interne est plus petit. En prenant comme valeur $D = 10^{-10} m^2/s$ pour la diffusivité lente et $D = 10^{-9} m^2/s$ pour la diffusivité rapide, ce phénomène est observé pour les plus petits rayons (voir figure 9 pour un rayon initial d'un micron) et augmente avec la taille de la couche. Cette première étude théorique indique que potentiellement l'utilisation de ce modèle à deux couches pourraient aider à réduire le problème de surestimation des petits rayons axonaux.

6.3 Études en cours

Les travaux de cette thèse interviennent acutellement dans plusieurs études. Premièrement, une séquence à gradients arbitraires est actuellement utilisée sur le système 7 Teslas. Cette séquence a été optimisée pour un rayon de $5\mu m$ en imposant les contraintes de notre scanner. Les résultats vont être comparés aux résultats obtenus avec la PGSE. Deuxièmement, cette séquence a également été utilisée sur le 3T de NeuroSpin dans l'étude de la microstructure du corps calleux chez une cohorte d'autistes. Des études

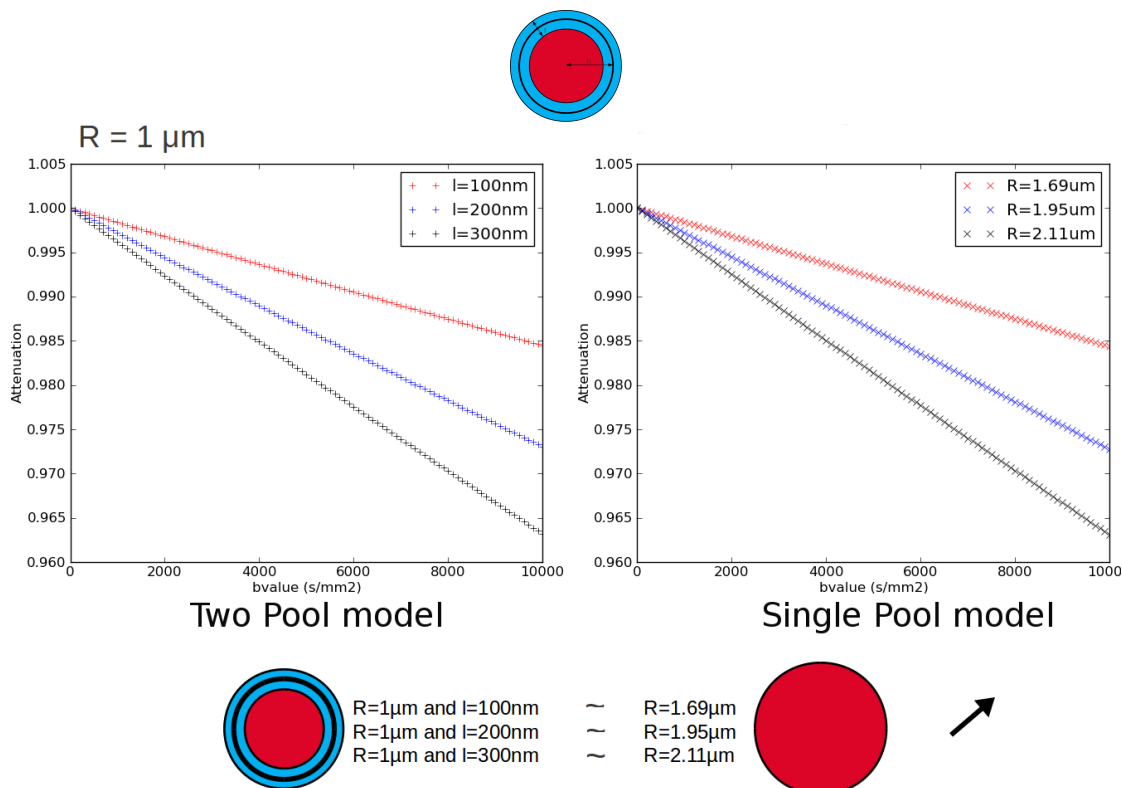


FIGURE 9: Signal attenuation for an axon of radius of $1\mu\text{m}$; Left: using the two-pool model and right: using the simple cylinder model

précédentes^{[62][63][64]} ont rapporté une baisse de FA et une augmentation de la diffusivité moyenne et radiale (au niveau du genou, du splenium et au niveau global du corps calleux). Les résultats préliminaires de notre études sur 10 patients et 10 contrôles montrent des différences significatives en FA, rayon et fraction de matière blanche au niveau du genou et une différence au niveau de la fraction de matière blanche au niveau de l'isthme. Mais ces résultats montrent une très grande variabilité du fait du gradient limité (26mT/m) et pourraient être améliorés notamment en scannant davantage de sujets et sur un système 7Teslas.

Chapitre 7: Conclusion

Cette thèse avait pour but de développer des outils méthodologiques pour étudier la microstructure du cerveau grâce à l'IRM quantitative et l'IRM de diffusion. Dans un premier temps, nous avons construits des atlas à haute résolution des temps de relaxation

^[62]Andrew L. Alexander et al.: Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism, in: NeuroImage 34.1 (2007), pp. 61 –73.

^[63]Naama Barnea-Goraly et al.: White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging, in: Biological Psychiatry 55.3 (2004), pp. 323 –326.

^[64]Rong Chen et al., in:

et construits des profils de ces temps ainsi que des paramètres de diffusion le long des grands faisceaux de matières blanches. Ceci a permis d'étudier les corrélations entre ces différents paramètres ainsi que l'asymétrie interhémisphérique. Ce travail a été soumis au journal *NeuroImage*. D'autre part nous avons cartographié le rayon et la densité des axones du corps calleux de 14 sujets à 7 Teslas en utilisant la séquence PGSE. Cependant le problème de la surestimation des rayons axonaux reste, malgré une variabilité entre sujets réduites. C'est pour cette raison que nous avons d'une part développé une séquence à gradients arbitraires, de manière à estimer de manière plus précise les paramètres de microstructure via un processus d'optimisation mais aussi que nous avons proposé un nouveau modèle à deux couches de diffusivités différentes de l'axone. Ces deux dernières contributions vont être testées sur les sujets dont la structure du corps calleux a été cartographiée en utilisant la séquence PGSE à 7Teslas. Les travaux futurs se concentreront sur la construction d'une cartographie des diamètres des axones pour la base ARCHI, la comparaison des gradients à formes optimisées avec la PGSE, des applications cliniques multiples (dyslexie, autisme...) et aussi l'évaluation en temps réel des tailles d'axones (projet PediART).