



HAL
open science

Quantification simultanée de la diffusion et de la perfusion cérébrale en imagerie par résonance magnétique : application au diagnostic de l'accident vasculaire cérébral ischémique.

Aude Pavilla

► **To cite this version:**

Aude Pavilla. Quantification simultanée de la diffusion et de la perfusion cérébrale en imagerie par résonance magnétique : application au diagnostic de l'accident vasculaire cérébral ischémique.. Imagerie. Université de Rennes, 2017. Français. NNT : 2017REN1B025 . tel-01743681

HAL Id: tel-01743681

<https://theses.hal.science/tel-01743681v1>

Submitted on 26 Mar 2018

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

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

THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

pour le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Génie biologique et médical

Ecole doctorale Biologie-Santé

présentée par

Aude Pavilla

Préparée à l'unité de recherche INSERM UMR 1099
Laboratoire du traitement du Signal et de l'Image
Informatique-Electronique (ISTIC)

**Quantification simultanée
de la diffusion et de la
perfusion cérébrale en
imagerie par résonance
magnétique: application
au diagnostic de
l'accident vasculaire
cérébral ischémique.**

**Thèse soutenue à Rennes
le 18 Octobre 2017**

devant le jury composé de :

Jean-Christophe FERRE
PU-PH, CHU de Rennes / *Président du
Jury*

Claire BOUTET
PU-PH, CHU de Saint-Etienne / *rapporteuse*

Cyril POUPON
Responsable UNIRS, CEA NeuroSpin/
rapporteur

Giulio GAMBAROTA
PU, Université Rennes 1 / *examineur*

Hervé SAINT-JALMES
PU-PH, Université de Rennes 1 / *directeur
de thèse*

Régis DUVAUFERRIER
PU-PH, CHU de Martinique / *co-directeur
de thèse*

Table des matières

Table des matières	iii
Liste des figures	v
Liste des tableaux	ix
Remerciements	xi
Introduction	1
1 Contexte scientifique et clinique	5
1.1 Généralités sur la neuroanatomie	6
1.2 Système vasculaire cérébral	10
1.3 L'Accident vasculaire cérébral (AVC)	14
1.4 Examens cliniques et radiologiques de diagnostic de l'accident vasculaire cérébral (AVC) hors imagerie par résonance magnétique	16
1.5 Prise en charge thérapeutique de l'AVC ischémique	21
2 L'IRM de diffusion et de perfusion cérébrale. Application à l'AVCi.	25
2.1 De la résonance magnétique nucléaire (RMN) à l'imagerie par résonance magnétique (IRM)	26
2.2 L'IRM de diffusion. Applications cliniques en neuroradiologie.	43
2.3 L'IRM de perfusion cérébrale	51
2.4 Application de l'IRM conventionnelle de diffusion et de perfusion à l'AVC	55
2.5 Conclusion	61
3 Méthodologie IVIM	63
3.1 Théorie de l'IntraVoxel Incoherent Motion (IVIM) : extraction des paramètres liés à la microperfusion du signal brut de diffusion	64
3.2 Application du modèle IVIM en neuroradiologie.	67
3.3 Optimisation de la séquence IVIM	71
3.4 Application du protocole IVIM avec la séquence de diffusion optimisée sur volontaires sains dans le contexte d'un challenge d'hyperventilation.	82
3.5 Conclusion	96
4 Incorporation du modèle de Kurtosis à la méthode IVIM (DKI-IVIM). Application à l'AVCi.	99
4.1 Prise en compte de la diffusion non gaussienne avec l'introduction du modèle de Kurtosis dans la méthode IVIM : Modèle DKI-IVIM	100
4.2 Optimisation de la séquence IVIM pour l'application du modèle DKI-IVIM à l'AVC	100
4.3 Application du protocole IVIM avec la séquence de diffusion optimisée sur volontaires sains dans le contexte d'un challenge d'hyperventilation.	107

4.4 Application de la méthode Diffusional Kurtosis Imaging IVIM (DKI-IVIM) à l'AVC ischémique : résultats préliminaires	125
Conclusion	137
Bibliographie	141
Annexes	151
A Liste des communications et des publications	i
B Article paru dans Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine (MAGMA)	iii
C Protocole de recherche clinique CISIVIM (Cerebral Ischemic Stroke IVIM)	xv

Liste des figures

1.1	Neuroanatomie générale	6
1.2	Structure d'un neurone	7
1.3	Noyaux gris centraux et système limbique.	8
1.4	Tronc cérébral et cervelet.	9
1.5	Fibres et substance blanche.	10
1.6	Réseau vasculaire cérébral	11
1.7	Circulation systémique et microcirculation cérébrale.	11
1.8	Réseau capillaire	12
1.9	Mécanisme général de l'AVCi.	15
1.10	Mécanismes physiopathologiques de l'AVCi	16
1.11	Algorithme de prise en charge précoce des patients ayant un AVC	17
1.12	Exemples de scanner cérébral d'AVC avec contre-indications pour l'IRM.	18
1.13	Exemple d'exploration d'un AVC par tomодensitométrie X	20
1.14	Evolution temporelle de la pénombre ischémique sans recanalisation.	21
1.15	Exemple de retrait du thrombus à partir d'un stent-retriever.	23
1.16	Bloc de radiologie interventionnelle.	24
2.1	Moment magnétique et spin d'un noyau.	26
2.2	Résonance magnétique nucléaire	27
2.3	Aimantation macroscopique d'un échantillon	28
2.4	Précession à la pulsation de Larmor des spins des atomes d'hydrogène	29
2.5	Application de l'impulsion rf et phénomène de résonance.	29
2.6	Expérience de RMN	30
2.7	Mouvement de l'aimantation nucléaire	31
2.8	Réception du signal RMN	32
2.9	Gradient de sélection de coupe	33
2.10	Codage de l'information spatiale en IRM	34
2.11	Remplissage du plan de Fourier	35
2.12	Chronogramme de la séquence d'écho de spin	36
2.13	Pondération d'une image	36
2.14	Illustration du principe de la pondération en T1	37
2.15	Chronogramme de la séquence d'écho de gradient	38
2.16	Séquence d'inversion-récupération (IR)	39
2.17	Acquisition avec le module EPI	42
2.18	ARM-TOF	42
2.19	Diffusion moléculaire	44
2.20	Séquence d'écho de spin sensibilisée à la diffusion.	45
2.21	Imagerie IRM pondérée en diffusion.	46
2.22	Cartographie paramétrique de l'ADC pour le cerveau	47
2.23	Diffusion Non-Gaussienne	48
2.24	Déviaton du comportement gaussien de la diffusion sur le signal de diffusion	50

2.25	Paramètres de perfusion cérébrale liés à la microcirculation accessibles en IRM de perfusion.	51
2.26	Exemple de cartographies obtenues par DSC-IRM	52
2.27	Principe de l'ASL.	53
2.28	Cartographies du débit sanguin cérébral (DSC) obtenues avec une séquence pCASL en clinique.	54
2.29	Protocole standard AVC	56
2.30	Principe de la discordance ("mismatch") diffusion-perfusion et pénombre ischémique.	59
2.31	Mismatch diffusion-perfusion T_{max}	60
2.32	Exemple d'un mismatch diffusion-ASL.	61
3.1	Modèle IVIM (Intravoxel Incoherent Motion)	64
3.2	Ajustement biexponentiel du signal de diffusion dans le modèle IVIM	66
3.3	Cartographies des paramètres IVIM	67
3.4	Comparaison de l'ajustement monoexponentiel d'un signal simulé permettant l'évaluation de l'Apparent Diffusion Coefficient (ADC) avec la prise en compte de la perfusion par un ajustement biexponentiel du signal de diffusion avec le modèle IVIM.	68
3.5	"Time is brain"	71
3.6	IRM 1,5 T du CHU de Martinique	71
3.7	Estimation de la figure de mérite pour une gamme donnée de la valeur cible f.	74
3.8	Erreurs relatives sur chaque paramètre pour une gamme donnée de la valeur cible de la fraction de perfusion f.	75
3.9	Séquence de diffusion avec l'option Real Time Field Adjustment (RTFA)	78
3.10	Valeurs minimales du TE en fonction de la valeur maximale de b.	79
3.11	Comparaison de la géométrie des coupes issues des séquences de diffusion IVIM et pseudoContinuous ASL (pCASL)	81
3.12	Installation des volontaires sains dans l'IRM 1.5T au CHU de Martinique	83
3.13	Appareil de mesure de la pression expiratoire en CO_2	83
3.14	Segmentation de la substance grise, de la substance blanche et du liquide céphalo rachidien (LCR) à partir des images anatomiques pondérées en T1	84
3.15	Coregistration (recalage) des données anatomiques et fonctionnelles : exemple de l'application du masque binaire de substance grise aux données de diffusion.	85
3.16	Régions d'intérêt dans la substance grise.	86
3.17	Variations individuelles du CBF global de la substance grise des dix volontaires sains lors du challenge d'hyperventilation.	94
3.18	Analyse de corrélation et courbe de régression linéaire entre fD^* et CBF.	95
3.19	Courbes de régression linéaire entre les variations des paramètres fD^* et CBF mesurés avec la méthode IVIM et ASL, respectivement pour chaque région d'intérêt.	96
4.1	Erreurs relatives sur chaque paramètre pour le modèle biexponentiel ($b_{max} = 2400s/mm^2$, $N_{EX}=1$)	103
4.2	Erreurs relatives sur chaque paramètre pour le modèle DKI-IVIM ($b_{max} = 2400s/mm^2$, $N_{EX}=1$)	104
4.3	Choix du jeu de valeurs étendu de b avec $b_{max} = 1500s/mm^2$	106
4.4	Régions d'intérêt dans la substance grise.	108
4.5	Evolution temporelle de End-Tidal CO_2 ($P_{ET}CO_2$) (normalisé) en conditions normales de ventilation et durant le challenge d'hyperventilation.	110
4.6	Exemple d'analyse IVIM du signal dans la région d'intérêt du thalamus.	111

4.7	Pourcentages normalisés des variations des paramètres IVIM durant le challenge d'hyperventilation.	115
4.8	Estimation du rapport signal sur bruit dans les régions d'intérêt à $b=1500$ s/mm^2	119
4.9	Corrélation entre les paramètres de perfusion estimés avec le modèle DKI-IVIM et la pression expiratoire $P_{ET}CO_2$ dans la région d'intérêt de la substance grise du cervelet.	120
4.10	Corrélation entre les paramètres de perfusion estimés avec le modèle bi-exponentiel IVIM et la pression expiratoire $P_{ET}CO_2$ dans la région d'intérêt de la substance grise du cervelet.	121
4.11	Comparaison de la qualité des images acquises en conditions normales de respiration et durant le challenge d'hyperventilation.	123
4.12	Illustration des variations des paramètres de perfusion IVIM mesurés avec le modèle DKI-IVIM durant le challenge d'hyperventilation.	124
4.13	Exemple de délimitation des régions d'intérêt dans la lésion ischémique et dans la région controlatérale saine sur trois coupes d'un patient (patient no.2) acquises à $b=1000s/mm^2$	127
4.14	Exemple de délimitation des régions d'intérêt dans la lésion ischémique et dans la région controlatérale saine sur trois coupes d'un patient (patient no.5) acquises à $b=1000s/mm^2$	128
4.15	Exemple d'analyse du signal de diffusion avec le modèle DKI-IVIM sur une coupe d'un patient acquise à $b=1000s/mm^2$	129
4.16	Cartographies paramétriques d'une patiente âgée de 81 ans.	131
4.17	Cartographies paramétriques d'un patient âgé de 80 ans.	132
4.18	Cartographies paramétriques d'une patiente âgée de 81 ans. Mise à zéro des valeurs non physiologiques.	133
4.19	Cartographies paramétriques d'un patient âgé de 80 ans. Mise à zéro des valeurs non physiologiques.	134
4.20	Comparaison du "mismatch" ou discordance diffusion-perfusion évaluée de façon conventionnelle avec les deux séquences distinctes de diffusion et de perfusion Arterial Spin Labeling (ASL) avec la discordance diffusion-perfusion évaluée avec la seule séquence de diffusion optimisée IVIM et l'analyse DKI-IVIM (patient no.1).	135
4.21	Ensemble de toutes les cartographies paramétriques obtenues avec l'analyse DKI-IVIM	136

Liste des tableaux

2.1	Exemples de valeurs de $T1$ et $T2$ à 1,5 T	31
3.1	Paramètres des séquences utilisées dans le protocole standard AVC	77
3.2	Valeurs de TE minimum avec la valeur maximale de b.	79
3.3	Paramètres de la séquence de diffusion optimisée utilisée dans ce travail	80
4.1	Analyse de la borne inférieure de Cramer-Rao avec la contrainte $b_{max} \leq 2400 \text{ s/mm}^2$ ($N_{EX} = 1$)	103
4.2	Analyse de la borne inférieure de Cramer-Rao avec la contrainte $b_{max} \leq 1500 \text{ s/mm}^2$ ($N_{EX} = 1$)	106
4.3	Différence de critère Aikake Information Criterion (AIC) estimé pour chaque modèle (biexponentiel et DKI-IVIM) pour chaque région d'intérêt.	112
4.4	Statistiques des paramètres de perfusion IVIM	113
4.5	Statistiques des paramètres de diffusion IVIM	114
4.6	Exemples de pourcentages individuels de variations normalisés des paramètres de per- fusion IVIM f et fD* avec les deux modèles (bi-exponentiel et DKI-IVIM dans la substance grise du cervelet.	116
4.7	Exemples de pourcentages individuels de variations normalisés du paramètre de diffu- sion IVIM D pour le modèle bi-exponentiel et D et K pour le modèle DKI-IVIM dans la substance grise du cervelet.	117
4.8	Valeurs du rapport signal-sur-bruit pour les différentes régions d'intérêt à $b=1500$ s/mm^2	119
4.9	Tableau récapitulatif des valeurs des paramètres de diffusion et de perfusion IVIM obtenus par l'analyse du signal avec la méthode DKI-IVIM	129
4.10	Tableau des valeurs des paramètres de diffusion et de perfusion IVIM obtenus par l'analyse du signal avec la méthode DKI-IVIM pour chaque patient.	130

Remerciements

Je tiens à remercier tout d'abord mes directeurs pour leur précieux accompagnement et surtout pour leur grande disponibilité pendant ces années de thèse.

Je remercie très profondément Hervé Saint-Jalmes qui a accepté de m'encadrer malgré les 8000 km de distance et qui m'a toujours bien accueillie au laboratoire LTSI à Rennes lors de mes déplacements. Je vous remercie de vos enseignements et excellents conseils, qui me seront précieux, bien au delà de ces travaux de recherche. Merci pour votre modèle de réactivité et de rigueur scientifique. Je remercie également très profondément le Professeur Régis Duvauferrier, dont la venue en Martinique fût providentielle pour l'aboutissement de ces travaux, pour ses encouragements constants et toutes les idées créatives suggérées.

Je tiens aussi à remercier très profondément Giulio Gambarota pour sa grande disponibilité, son dynamisme et son accueil au laboratoire. Encore un grand merci pour la rigueur, les connaissances et compétences acquises à ton contact en particulier pour la rédaction d'articles scientifiques, tu as été un excellent mentor.

Mes sincères remerciements vont également à Claire Boutet et Cyril Poupon, qui ont accepté d'être les rapporteurs de ce travail. Merci à Jean-Christophe Ferré d'avoir accepté de participer au Jury et pour les conseils et encouragements prodigués aux deux comités de thèse.

Merci à Marc Tramier, mon tuteur, pour sa disponibilité, son intérêt et ses conseils avisés pour la thèse.

Je remercie sincèrement le Professeur Mehdi Mejdoubi qui a été mon premier contact avec le monde de l'imagerie en clinique. Je vous suis très reconnaissante de m'avoir accueillie au sein du service de radiologie du CHU de Martinique et d'avoir ainsi été initiée à l'interprétation des images radiologiques, en particulier celles des accidents vasculaires cérébraux (AVC) à mes débuts.

Je tiens à remercier chaleureusement le Docteur Alessandro Arrigo pour sa présence dynamique et charismatique dans le service de radiologie. Un grand merci pour votre disponibilité, votre sympathie, votre engagement, votre compétence créative et toutes les connaissances acquises à votre contact lors des vacances et des rédactions d'articles. Molte grazie!

Merci également au Docteur Sylvie Colombani pour sa gentillesse et son accueil aux vacances à mes débuts dans le service.

Je tiens aussi à remercier toute l'équipe des manipulateurs radio du CHU de Martinique qui m'ont accueillie lors de leurs vacances, en particulier l'équipe référente du projet CISIVIM et tous les manipulateurs avec qui j'ai pu interagir directement, qui m'ont accordé du temps et fourni de précieux renseignements sur les différentes séquences en IRM. Un merci particulier à Christelle, Johanne, Marie-Claire, Stéphanie, Bruno, Christophe, Jolan, Guillaume et Linda.

Je remercie également les doctorants et chercheurs avec lesquels j'ai pu interagir lors de mes déplacements à Rennes pour leur accueil, en particulier Caroline Le Ster, merci pour ta gentillesse, les moments sympathiques de pause-café partagés et tes conseils pour la rédaction du manuscrit.

Merci à tous mes proches, mes tantes Catherine, Eliane et Julie, mes oncles Georges et Jean-Luc pour leur présence et leur soutien indéfectible.

Enfin, merci à ma mère pour ses précieux encouragements tout au long de mes études et pour sa relecture attentive et intégrale du manuscrit, tu es un modèle de courage pour moi.

Merci aussi à mon frère Miguel car tu as toujours été là pour moi et merci pour tes constants encouragements.

*A mon père,
Yvon...*

Introduction

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est un des problèmes majeurs de santé publique avec chaque année environ 130 000 cas et 40 000 décès liés à cette pathologie en France.

Il s'agit de la première cause de décès chez la femme et de la troisième cause de décès chez l'homme. En France, en 2010, il y a eu la mise en place du plan AVC ([/www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) ayant pour double objectif de réduire la mortalité et le handicap lié à un AVC.

Les enjeux de l'imagerie dans la prise en charge de cette urgence sont importants car le diagnostic et la prise de décision pour le traitement ont été jusque là établis sur les résultats d'imagerie couplés aux résultats cliniques.

Bien que le scanner anatomique et injecté aient longtemps été les méthodes de référence pour le diagnostic, les pratiques ont évolué vers un recours préférentiel en première intention à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui est plus performante en termes de sensibilité.

L'IRM permet de faire le diagnostic différentiel entre l'AVC hémorragique ($\sim 15\%$ des cas) et l'AVC ischémique (AVCi) ou infarctus cérébral qui représente la majorité ($\sim 85\%$) des cas.

L'objectif du traitement proposé est de désobstruer au plus vite l'artère occluse. En France, les recommandations de la Haute Autorité de Santé tendent à l'uniformisation des pratiques pour la prise en charge de l'AVCi en IRM. Le diagnostic repose sur une IRM multimodale basée sur un ensemble de séquences : diffusion, FLAIR, contraste T2*, angiogramme et perfusion.

Parmi les séquences d'IRM de ce protocole standardisé, la séquence de diffusion est la première réalisée. Elle permet de repérer la nécrose qui signale la mort irréversible des cellules et par conséquent l'extension de la zone de tissus irrécupérables.

Couplée à l'imagerie de perfusion, l'imagerie de diffusion permet de définir la zone de pénombre ischémique en introduisant le concept de "mismatch" ou discordance diffusion-perfusion. La pénombre ischémique correspond à la zone hypoperfusée qui risque de nécroser si aucun traitement n'est effectué. Il convient donc de définir précocément la pénombre ischémique afin d'améliorer la chance de survie du patient et de minimiser les séquelles liées à l'accident.

La méthode initiale de mesure de la perfusion en IRM repose sur l'injection d'un produit de contraste, en général un chélate de gadolinium. Cependant, l'existence de contre-indications comme les allergies ou les risques de fibrose néphrogénique systémique (NFS) chez les insuffisants rénaux limite son application à tous les patients ayant eu un AVCi.

Une autre technique, plus récente, utilisant le marquage des spins des protons de l'eau artérielle, l'Arterial Spin Labeling (ASL) a été développée. Elle ne nécessite pas l'injection de produit de contraste car elle utilise l'eau marquée du sang comme un traceur endogène. Toutefois, l'ASL est une technique intrinsèquement peu sensible car il s'agit d'une méthode d'imagerie de soustraction ($\sim 1\%$ du signal initial). Les autres limitations de l'ASL sont liées au fait que la technique du marquage génère des indéterminations liés aux temps de transit artériels des spins marqués avant leur extravasation dans les compartiments tissulaires et à la durée d'acquisition des séquences ASL qui est relativement longue.

On rappelle que le temps est un facteur clé dans la prise en charge de cette pathologie. Chaque seconde perdue représentant des millions de neurones irrécupérables. Ainsi, la minimisation de la durée de l'examen pour le diagnostic a un impact important sur le pronostic de survie du patient.

L'IVIM (IntraVoxel Incoherent Motion) est également une technique non invasive basée sur l'IRM de diffusion sensibilisée à la perfusion qui a été récemment introduite pour l'étude des AVCi [1]. Son intérêt réside dans le fait que le signal IVIM permet l'évaluation simultanée de la diffusion et de la perfusion, ce qui en fait par essence une méthode très attractive pour le diagnostic et la prise en charge de l'AVCi pour lequel la décision de traitement repose sur la combinaison de ces données à partir de deux séquences distinctes.

Toutefois, la quantification de la perfusion avec la méthode IVIM pour des applications cliniques reste difficile car la séquence utilisée résulte d'un compromis entre rapport signal sur bruit, robustesse et précision de la quantification en une durée compatible avec les contraintes cliniques.

L'objectif principal de ces travaux de thèse est le développement méthodologique de la caractérisation de la perfusion cérébrale avec l'IVIM en vue d'une application clinique à l'AVC ischémique. Les travaux ont visé dans un premier temps à définir une séquence conventionnelle IVIM à 1,5 T optimisée en termes :

1. de rapport signal sur bruit rapporté au temps d'acquisition pour une future implémentation dans un protocole clinique de soins courants,
2. de fiabilité et de précision optimales des mesures quantitatives de la perfusion cérébrale.

Un grand soin doit être apporté à cette première étape car l'AVCi en phase aigüe est caractérisé par une hypoperfusion, ce qui rend encore plus faible le signal disponible pour évaluer avec précision la perfusion cérébrale.

Par ailleurs, ces dernières années, la diffusion moléculaire a fait l'objet de nombreux développements théoriques soutenus par les succès des applications cliniques inhérentes. Ainsi, de nombreux modèles ont été proposés pour mieux caractériser la diffusion et par conséquent, pour isoler de façon plus robuste la perfusion du signal global IVIM.

Parmi les modèles de diffusion récemment développés qui permettent une meilleure caractérisation de la diffusion, en tenant compte, en particulier de son écart au comportement gaussien du fait de l'organisation des tissus à l'échelle microscopique, on compte le modèle de Kurtosis (Diffusional Kurtosis Imaging, DKI). Le modèle de Kurtosis a été appliqué avec succès à une meilleure caractérisation de la diffusion de nombreuses pathologies en oncologie, liées aux démences ou encore l'AVC ([2], [3], [4], [5], [6]). L'incorporation du modèle de Kurtosis à la méthode conventionnelle de l'IVIM (DKI-IVIM) a été récemment [7] introduite pour des applications cliniques dans le cerveau pour l'étude des gliomes, tumeurs très agressives pour lesquelles l'angiogénèse est révélée par une hyperperfusion des tissus.

L'incorporation de ce modèle à l'IVIM conventionnel pour évaluer une hypoperfusion a dû également faire l'objet d'une optimisation. Une fois la séquence optimisée, l'apport du modèle DKI-IVIM à la caractérisation d'une hypoperfusion cérébrale comme celle qui peut être trouvée dans le cas de la pathologie de l'AVCi a été étudiée.

Le manuscrit se décompose en quatre parties. Le chapitre 1 présente le contexte médical et scientifique des travaux avec d'abord une description du cerveau en termes de structures, de fonctionnalité et de vascularisation. Les origines physiopathologiques ainsi que les méthodes diagnostiques historiques (hors IRM) et thérapeutiques de la prise en charge de l'AVC sont décrites à la fin de ce chapitre.

Le chapitre 2 repose les bases physiques de l'IRM, des séquences anatomiques et fonctionnelles utilisées dans le diagnostic de l'AVCi et en particulier, l'IRM de diffusion et de perfusion.

Le chapitre 3 débute sur un état de l'art de la méthode IVIM et présente l'optimisation de la séquence IVIM pour des mesures d'hypoperfusion. Une étude a été menée sur des volontaires sains qui ont subi un challenge d'hyperventilation visant à reproduire de manière non invasive les conditions d'hypoperfusion qui peuvent être rencontrées dans la pathologie de l'AVCi en utilisant la séquence IVIM optimisée. La mise en place du protocole et le choix des paramètres de la séquence de diffusion optimisée sont détaillés dans ce chapitre.

Le chapitre 4 présente l'introduction du modèle de Kurtosis dans la méthode IVIM (DKI-IVIM) pour la caractérisation simultanée de la diffusion et de la perfusion cérébrale en tenant compte du

comportement non gaussien de la diffusion. La séquence IVIM optimisée pour ce modèle a été évaluée avec le même challenge d'hyperventilation chez des volontaires sains. La fin de ce chapitre présente les résultats d'une étude préliminaire qui s'inscrit dans un projet clinique. Ce projet a fait l'objet de la rédaction d'un protocole clinique, l'étude CISIVIM (Cerebral Ischemic Stroke IVIM). Ce protocole est une extension du protocole standard de prise en charge de l'AVCi avec l'ajout de la séquence optimisée basée sur le modèle DKI-IVIM. Un petit nombre de patients (cinq) a été inclus dans cette étude préliminaire d'AVCi étudiés avec la méthode DKI-IVIM à 1,5T au CHU de Martinique. Les résultats de ce protocole sont présentés et discutés pour clôturer ce dernier chapitre.

Chapitre 1

Contexte scientifique et clinique

Sommaire

1.1 Généralités sur la neuroanatomie	6
1.1.1 Le cerveau	6
1.1.2 Cortex cérébral et morphologie interne du cerveau	7
1.2 Système vasculaire cérébral	10
1.2.1 Réseau vasculaire cérébral	10
1.2.2 La perfusion cérébrale	13
1.3 L'Accident vasculaire cérébral (AVC)	14
1.3.1 Origine et facteurs d'incidence de l'AVC	14
1.3.2 Mécanismes physiopathologiques mis en jeu	15
1.4 Examens cliniques et radiologiques de diagnostic de l'AVC hors imagerie par résonance magnétique	16
1.4.1 Prise en charge des patients ayant un AVC	16
1.4.2 Eléments de diagnostic	16
1.4.3 Protocole pour le diagnostic de l'AVC avec l'imagerie tomodensitométrique (ou scanner)	16
1.5 Prise en charge thérapeutique de l'AVC ischémique	21
1.5.1 Thrombolyse IV/IA	22
1.5.2 Nouveau paradigme dans la prise en charge thérapeutique des AVCi : la thrombectomie mécanique.	22

Le cerveau est constitué de différents tissus et de différentes structures. Cette première section est consacrée à sa description générale qui sera utilisée au Chapitre 3 pour l'étude de la perfusion de structures délimitées par la segmentation d'images anatomiques acquises en IRM.

La suite de ce premier chapitre sera consacrée à la présentation de l'accident vasculaire cérébral, son diagnostic à l'aide de méthodes d'exploration hors **imagerie par résonance magnétique (IRM)** et enfin à sa prise en charge thérapeutique.

1.1 Généralités sur la neuroanatomie

1.1.1 Le cerveau

Le système nerveux d'un être humain permet la coordination de ses actions avec son milieu extérieur ainsi que la communication interne entre les différentes parties de son organisme. On distingue le système nerveux central composé du cerveau et de la moelle épinière et le système nerveux dit périphérique constitué des nerfs et des ganglions.

Le cerveau (ou encéphale) est contenu dans la boîte crânienne osseuse. Il est protégé par un ensemble de trois couches de membranes (la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère) regroupées sous l'appellation des **méninges** (figure 1.1) dans lesquelles se trouve un liquide, le **LCR** appelé aussi liquide cérébro-spinal (ou **cerebro spinal fluid (CSF)** en anglais). Le **LCR** assure un rôle de protection, en amortissant les chocs qui peuvent être subis lors d'un traumatisme par exemple. Il permet par ailleurs de garantir un environnement physico-chimique stable au système nerveux central, et participe à la nutrition des tissus cérébraux.

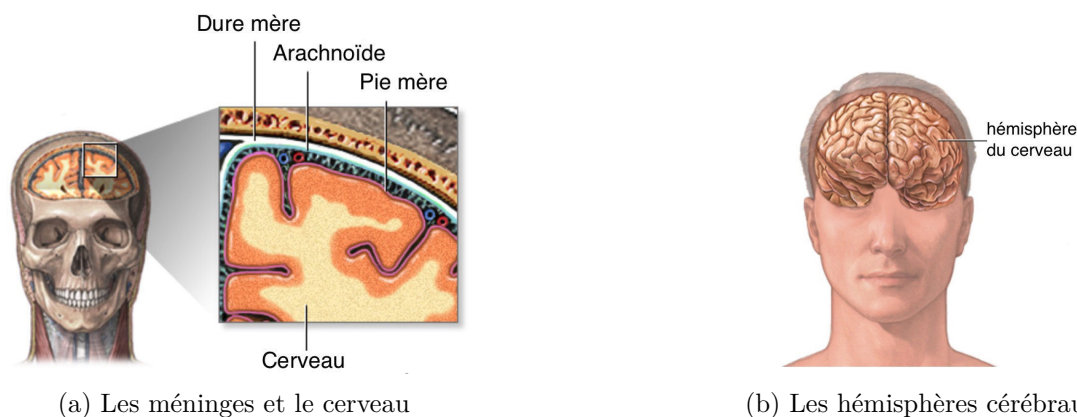


FIGURE 1.1 – Neuroanatomie générale. *Encyclopédie médicale, U.S. National Library of Medicine*

Le cerveau est composé de deux hémisphères séparés par un sillon profond médian. Les deux hémisphères du cerveau sont reliés par des commissures inter-hémisphériques constituées de fibres nerveuses.

Il existe deux grands types de cellules dans le tissu nerveux : les neurones et les cellules gliales. Les neurones sont les principales cellules du système nerveux. On compte une centaine de milliards de neurones dans le cerveau. Leur rôle est de transporter et de traiter les différentes informations dans l'organisme. Les cellules gliales assurent principalement le soutien et la nutrition des neurones. Un neurone est constitué d'un corps cellulaire (diamètre : 5-20 μm ; longueur comprise entre 5 et 100 μm) qui contient un noyau entouré de ramifications en épis appelés dendrites (longueur \simeq 100 μm) ainsi que d'un prolongement principal pouvant faire une dizaine de centimètres appelé axone (diamètre : 1-15 μm ; longueur : 1mm à \simeq 1m (colonne vertébrale)). Les axones se terminent en se ramifiant en plusieurs renflements ou boutons synaptiques comme illustré sur la figure 1.2.

La synapse est une zone de communication entre deux neurones. Des substances appelées neurotransmetteurs ou neuromédiateurs y sont libérées par le neurone en amont. Ces dernières vont être captées

par les récepteurs du neurone sous-jacent. La dendrite conduit par suite l'influx nerveux qui est induit à son extrémité, jusqu'au corps cellulaire où l'information sera traitée.

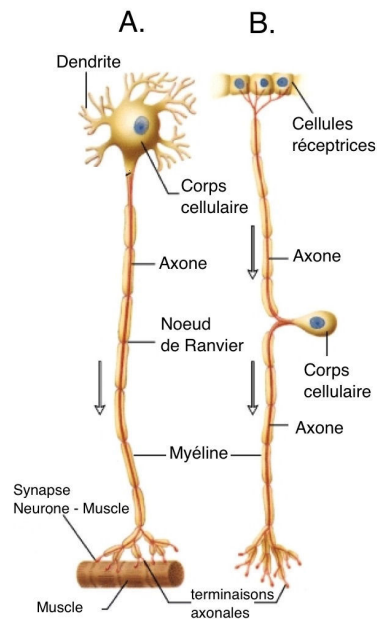


FIGURE 1.2 – Structure d'un neurone.
A. Neurone moteur. B Neurone sensitif. *Molecular Biology Cell*, 4ème édition.

Il existe différents types de neurones associés à différentes fonctions. Certains axones sont recouverts d'une gaine protectrice et isolante appelée gaine de myéline (figure 1.2). Cette dernière est une substance blanchâtre constituée essentiellement de lipides ($\simeq 70\%$) et de protides.

Il existe cependant entre chaque partie myélinisée de l'axone des parties non recouvertes de la gaine appelées noeuds de Ranvier, qui elles sont conductrices. Cette structure permet ainsi à l'influx nerveux de sauter d'un noeud à l'autre lui permettant de parcourir l'axone plus rapidement.

En plus de son rôle d'isolant et sa participation à l'augmentation de la vitesse de l'influx nerveux (10-75 m/s), la gaine de myéline pourvoit aussi aux besoins en nutriments de l'axone.

Enfin, on distingue outre les cellules gliales et les neurones, les cellules épendymères. Celles-ci délimitent les cavités du système nerveux central et sont responsables de la formation du LCR.

Cette première description de l'anatomie du cerveau permet de définir les deux types de tissus rencontrés dans le cerveau : la **substance grise (SG)** et la **substance blanche (SB)**. La substance grise est constituée de l'accumulation des corps cellulaires des neurones tandis que la substance blanche regroupe les fibres nerveuses (axone+ gaine de myéline) qui permettent la conduction de l'information.

La masse totale du cerveau humain varie en moyenne de 1,2 à 1,6 kilogrammes ce qui représente environ 2% de la masse corporelle globale.

Ces deux grandes classes de tissus s'organisent en une partie plus externe appelée cortex et en structures fonctionnelles plus internes que nous détaillerons dans la suite.

1.1.2 Cortex cérébral et morphologie interne du cerveau

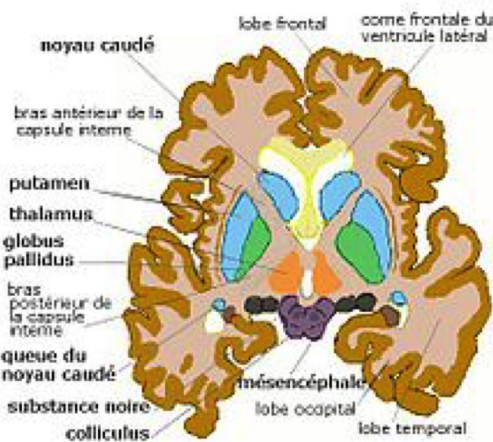
Le cortex représente la surface extérieure des hémisphères. Il s'agit d'une couche de substance grise, très plissée, d'une épaisseur variable d'environ 1-4 mm selon les individus.

La morphologie interne du cerveau située sous le cortex se compose de la substance blanche centrale au sein de laquelle on trouve les noyaux de substance grise. Ces noyaux sous-corticaux sont appelés noyaux gris centraux ou ganglions de base. Nous présenterons dans la suite les principaux noyaux gris centraux que nous délimiterons au Chapitre 3 par une procédure de la segmentation des structures subcorticales à partir des images anatomiques obtenues en IRM.

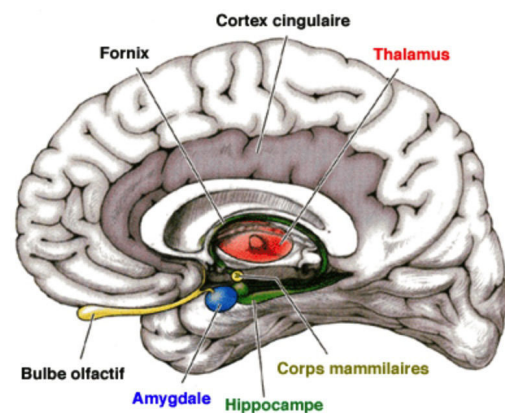
1.1.2.1 Noyaux gris centraux

Les noyaux gris centraux illustrés sur la figure 1.3 sont constitués des corps striés (ou striatum) et du thalamus. Les corps striés sont subdivisés en noyau caudé et putamen par la capsule interne. Ils constituent les voies d'entrée des informations en provenance du cortex. Le putamen et le globus pallidus forment un ensemble appelé noyau lenticulaire qui est impliqué dans la motricité et de nombreuses fonctions cognitives.

Le thalamus est un autre ensemble de noyaux gris sous corticaux formant une masse volumineuse de substance grise. Il est situé dans la partie la plus profonde de l'hémisphère. Son rôle est de filtrer et répartir les informations dans les différentes zones du cortex. Ces noyaux sont impliqués dans les manifestations émotives, l'éveil de l'activité corticale telle la vigilance, l'attention et la remémoration. Il existe par conséquent de très nombreuses fibres d'interconnexion entre le thalamus et le cortex formant la corona radiata (couronne rayonnante).



(a) Noyaux gris centraux.



(b) Principaux constituants du système limbique : hypothalamus, hippocampe, amygdale, fornix, gyrus cingulaire.

www.vetopsy.fr

FIGURE 1.3 – Noyaux gris centraux et système limbique.

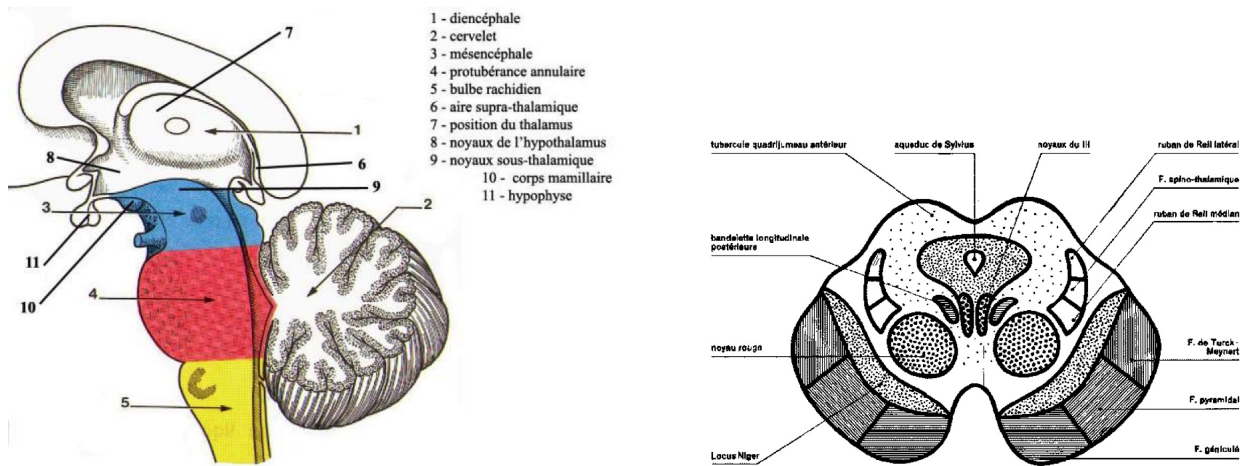
L'amygdale, quant à elle, est un noyau situé en profondeur dans le lobe temporal et est très proche du cortex de la face médiale (non visible sur la figure ci-dessus). Ce noyau est impliqué dans les fonctions liées à la gestion des émotions, notamment l'anxiété, l'agressivité et la peur. L'amygdale forme avec l'hippocampe, l'hypothalamus et d'autres structures (fornix, gyrus cingulaire) le système limbique appelé aussi cerveau émotionnel. L'hippocampe est impliqué dans l'attention et les processus de mémorisation. L'hypothalamus, est un noyau qui assure la liaison entre le système nerveux et le système endocrinien via l'hypophyse, glande endocrine.

1.1.2.2 Tronc cérébral et cervelet

Le tronc cérébral est la partie inférieure du cerveau qui fait la liaison entre le cerveau et la moelle épinière. Le cerveau et la moelle épinière forment le système nerveux central.

Comme illustré sur la figure 1.4, le tronc s'organise principalement autour du mésencéphale, du pont de Varole (ou protubérance annulaire) et du bulbe rachidien (ou moelle allongée). Sa face dorsale est recouverte par le cervelet rattaché au tronc par les pédoncules cérébelleux. Il est constitué de substance blanche (corps du tronc) et grise. Le mésencéphale est constitué de plusieurs amas de substance grise parmi lesquels on compte les locus niger appelés aussi substantia nigra (substance noire), abondants en neurones dopaminergiques. Ces neurones interviennent dans plusieurs processus

neurologiques tels que par exemple la motivation, le plaisir, la cognition et la motricité précise. Plusieurs fonctions dont la régulation de la respiration et du rythme cardiaque, la localisation des sons sont gérées au niveau du tronc cérébral.



(a) Organisation du tronc cérébral.

(b) Coupe axiale du cervelet.

FIGURE 1.4 – Tronc cérébral et cervelet. *Source : Encyclopédie médicale*

Le cervelet est fixé au reste du tronc cérébral par l'intermédiaire des pédoncules cérébelleux qui contiennent de nombreuses fibres nerveuses. Il est composé d'un lobe médian appelé vermis et de deux larges lobes latéraux (figure 1.4b). Le tissu du cervelet est constitué de cortex, de noyaux de substance grise et de substance blanche.

Les noyaux cérébelleux (noyau fastigial, globuleux, emboliforme et dentelé) sont situés en profondeur de la substance blanche.

Le cervelet est l'organe qui régule la fonction motrice en intégrant et traitant les informations qui lui proviennent de la moelle, du tronc cérébral ou du cerveau.

1.1.2.3 Substance blanche

La substance blanche se répartit essentiellement entre le cortex cérébral et les noyaux gris profonds (figure 1.5). Elle se répartit en territoires : capsule interne, externe, extrême et centre ovale. Elle contient de nombreuses fibres nerveuses.

On distingue trois types de fibres :

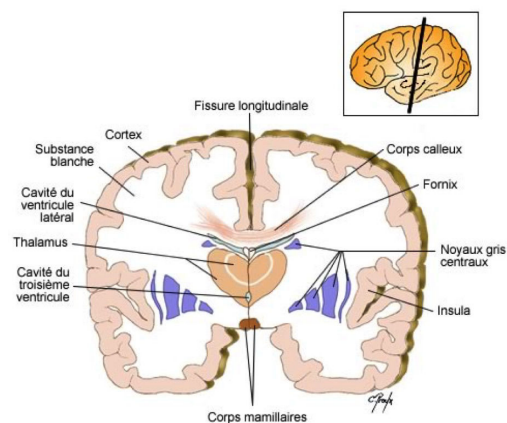
- Les fibres de projection dont le rôle est la connexion des ganglions de base au cortex.
- Les fibres d'association dont le rôle est la communication entre les différentes aires corticales d'un même hémisphère.
- Les fibres commissurales relient les aires corticales des deux hémisphères cérébraux.

Le corps calleux qui relie les deux hémisphères regroupe la plus grande partie des fibres commissurales. On peut compter chez l'adulte jusqu'à 300 millions de fibres (myélinisées et non myélinisées).

1.1.2.4 Système ventriculaire et liquide céphalo-rachidien.

Nous avons vu précédemment que le liquide céphalo-rachidien entoure le cortex. Le LCR remplit également le système ventriculaire. Il s'agit d'un liquide limpide et incolore de $pH \simeq 7,35$ produit principalement par les plexus choroïdiens.

Le système ventriculaire est composé de quatre cavités (appelées aussi ventricules) qui communiquent entre elles. Chacun de ces ventricules est tapissé d'un plexus choroïde (ensemble de capillaires sanguins entourés de cellules épendymaires) qui sécrète le LCR à partir d'éléments du plasma sanguin.



(a) Localisation de la substance blanche (coupe coronale).

Illustration Chantal PROUX



(b) Illustration d'un réseau de 38 faisceaux longs de la substance blanche cérébrale (chaque couleur code 1 faisceau).

CEA/Neurospin

FIGURE 1.5 – Fibres et substance blanche.

Le LCR sécrété par le système ventriculaire assure une triple fonction : celle de protéger le système nerveux central des chocs par amortissement des mouvements, de celle de transporter les hormones, nutriments, neurotransmetteurs, anticorps, lymphocytes essentiellement (fonction biologique) et enfin d'éliminer les déchets.

1.2 Système vasculaire cérébral

1.2.1 Réseau vasculaire cérébral

Le cerveau représente environ 2% de la masse totale du corps. Il reçoit entre 12 et 15% du débit sanguin ($<1000\text{mL}/\text{min}$) provenant du cœur et consomme environ 60% du glucose consommé par l'organisme entier. Le sang est composé à 55 % de plasma et à 45 % de cellules, de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes. Les globules rouges sont les plus nombreux (5 millions par mm^3 de sang) et doivent leur couleur à l'hémoglobine, un pigment. Ce dernier, riche en fer fixe rapidement de grandes quantités de dioxygène.

Le principal rôle du réseau vasculaire cérébral est d'acheminer les nutriments et l'oxygène aux cellules des tissus.

La vascularisation cérébrale requiert environ 20% de la consommation énergétique totale pour le maintien des fonctions électrophysiologiques, de l'homéostasie. Cette énergie est utilisée pour les besoins d'oxygénation des tissus (quatre fois plus grande pour la SG par rapport à la SB). Entre 700 et 750 mL de sang transitent dans le cerveau par minute. Cependant son absence de réserve énergétique en fait un organe dépendant et fragile. L'arrêt du débit sanguin cérébral pendant quelques secondes suffit à provoquer une perte de conscience, et après quelques minutes d'ischémie, les lésions cérébrales peuvent être irréversibles.

La circulation sanguine cérébrale est assurée d'une part, par le système carotidien composé des carotides et ses branches et d'autre part par le système basilaire constitué de la réunion des deux artères cérébrales au niveau du tronc basilaire. Ces deux systèmes se rejoignent par l'intermédiaire des artères communicantes à la base du cerveau pour former le polygone de Willis (figure 1.6).

Le réseau vasculaire qui traverse les tissus cérébraux est important et constitué d'artères qui se ramifient en artérioles puis en capillaires. Le réseau capillaire permet l'irrigation des neurones.

Les capillaires finissent par se réunir en aval pour donner des veinules à partir desquelles le

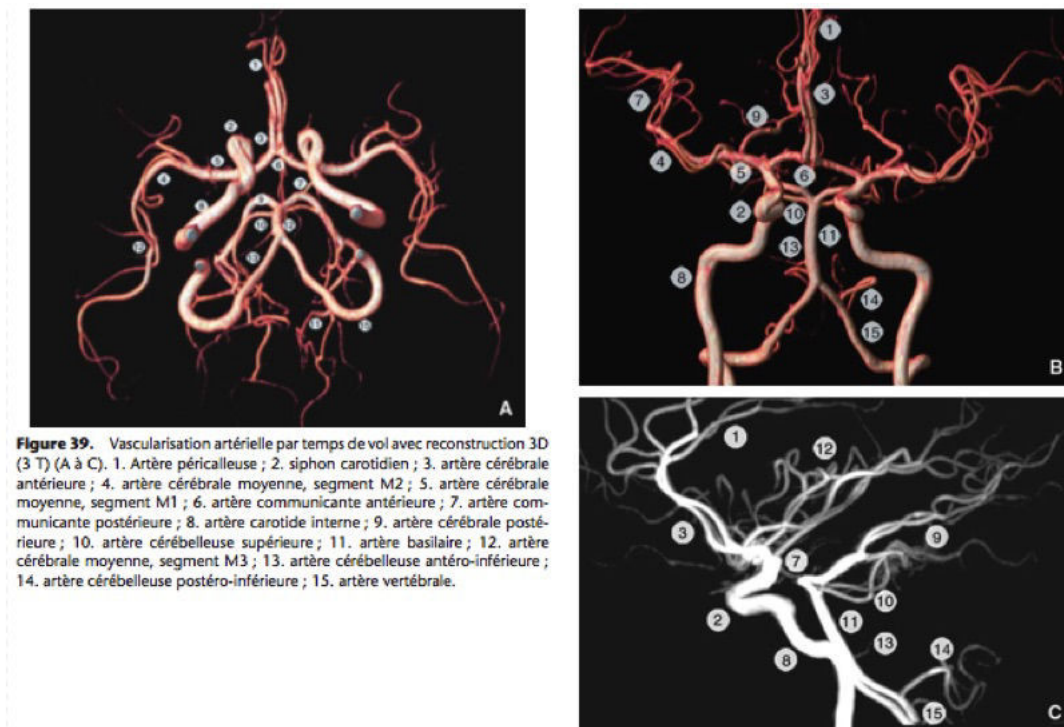


FIGURE 1.6 – Le réseau vasculaire cérébral. [8]

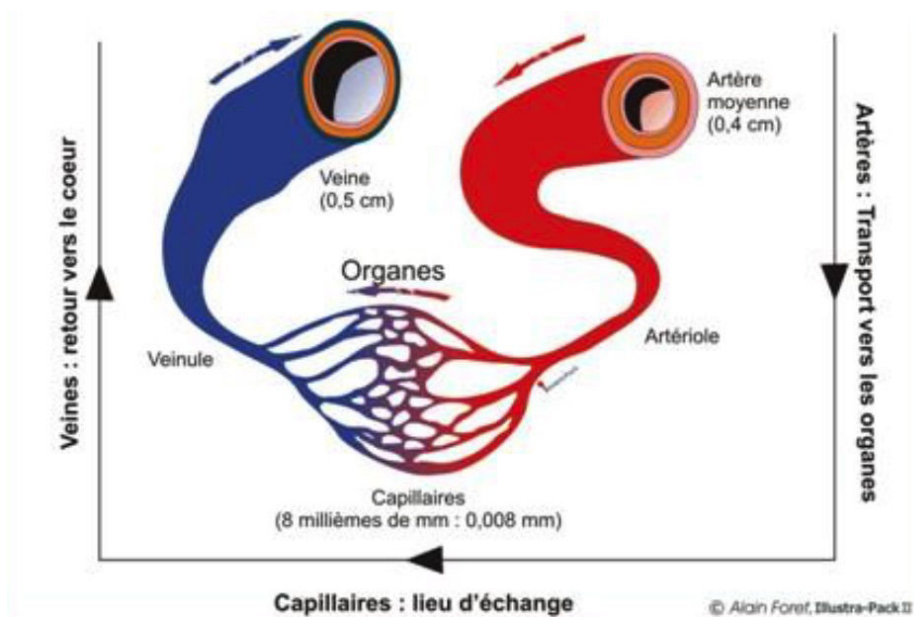
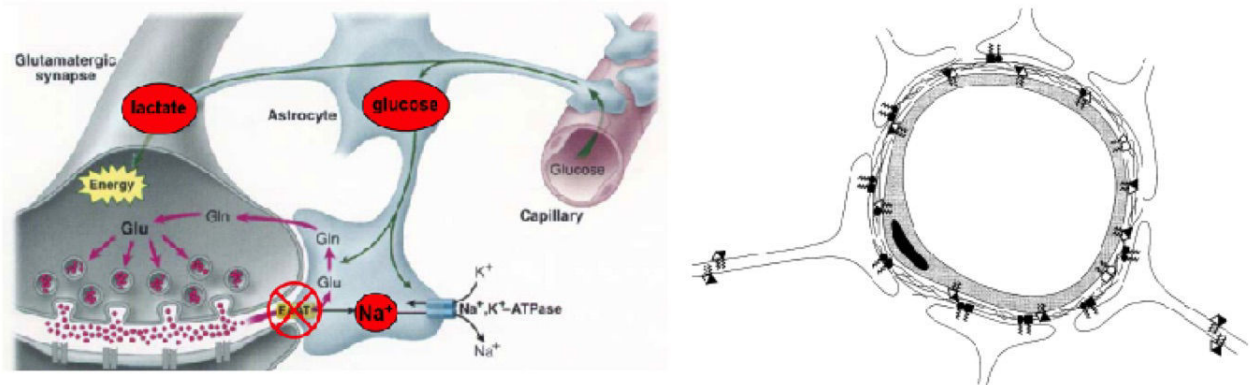


FIGURE 1.7 – Circulation systémique et microcirculation cérébrale. *Source : Illustration Alain FORET*

sang circule dans les petites veines, puis les grosses veines qui rejoignent le système veineux à basse pression, le sinus (figure 1.7). Les sinus vont ensuite rejoindre les veines jugulaires internes reliées au cœur droit.



(a) Transmission des nutriments et du dioxygène des capillaires sanguins vers les neurones.

(b) Structure d'un capillaire sanguin (typiquement entre 4,0 et 7,5 μm de diamètre) constitué d'une cellule endothéliale et d'une lame basale (matrice). L'ensemble est entouré des astrocytes.

FIGURE 1.8 – Réseau capillaire. *Source encyclopie médicale.*

Les cellules gliales vues précédemment assurent également un rôle important dans le maintien de la **barrière hémato-encéphalique (BHE)**. La BHE est l'interface qui sépare l'espace intra-vasculaire de l'espace extravasculaire où se trouve le tissu cérébral. La BHE est constituée essentiellement de cellules endothéliales qui tapissent les capillaires sanguins. Les cellules endothéliales sont en interaction avec un type de cellule gliale particulier, les astrocytes (qui couvrent 99% des capillaires avec leurs "pieds") comme illustré sur la figure 1.8a et la figure 1.8b. Les cellules endothéliales sont fortement liées entre elles par des liaisons appelées jonctions serrées qui imperméabilisent l'espace entre les cellules. La lame basale (épaisseur d'environ 40 nm) est une couche protéique qui entoure les cellules endothéliales (figure 1.8a). Le cerveau est un organe très fragile, le rôle de la BHE est de le protéger des macro-molécules ou micro-organismes potentiellement dangereux pour les tissus tout en assurant le passage des nutriments et en régulant l'apport en ions Na^+ , K^+ , Ca^{2+} aux cellules. Une rupture de la BHE, dans le cas d'une pathologie par exemple, peut entraîner de graves dommages pour le cerveau.

1.2.2 La perfusion cérébrale

La perfusion correspond au transport par le sang des différentes substances (dioxygène, nutriments..) vers le tissu cérébral. Il existe plusieurs paramètres qui caractérisent la perfusion cérébrale [9]. On distingue, d'une part, des paramètres dits statiques tels le volume sanguin cérébral ([cerebral blood volume \(CBV\)](#)) ou encore la taille des vaisseaux sanguins. D'autre part, les paramètres dynamiques tels le débit sanguin cérébral ([cerebral blood flow \(CBF\)](#)), le temps de transit moyen du sang dans un volume donné de tissu ([Mean Transit Time \(MTT\)](#)) et la perméabilité des vaisseaux à un agent de contraste. Il existe plusieurs techniques permettant d'accéder aux paramètres quantitatifs de la perfusion. On peut citer la tomодensitométrie (TDM) avec injection d'un agent de contraste à base d'iode ou de xénon, les techniques de tomographies par émission de positons ([Positon Tomography Emission \(PET\)](#)) ou d'émission monophotonique ([Single Photon Emission Computed Tomography \(SPECT\)](#)), l'échographie Doppler et enfin l'IRM avec l'injection d'un traceur à base de gadolinium ou sans agent de contraste (méthode [ASL](#)).

1.2.2.1 Agents de contrastes utilisés pour la mesure de la perfusion

On distingue trois types de [produit de contraste \(PDC\)](#) utilisés pour effectuer des mesures de perfusion :

- Les agents de contraste diffusibles qui peuvent pénétrer à l'intérieur des cellules.
- Les agents de contraste diffusibles qui peuvent diffuser à travers la paroi des vaisseaux de façon limitée mais qui ne pénètrent pas les cellules.
- Les agents de contraste non diffusibles dont la diffusion ne peut pas se faire à travers les vaisseaux ni les cellules. On parle d'agent de contraste "intravasculaire".

Il est important de noter qu'un agent de contraste peut être être diffusible dans un organe donné mais non diffusible dans le cerveau à cause de la présence de la [BHE](#). En cas de rupture, il peut devenir diffusible dans le cerveau.

1.2.2.2 Le volume sanguin cérébral (CBV)

Le [CBV](#) représente le volume sanguin contenu dans la micro-vascularisation (artérioles, capillaires et veinules) d'un volume donné de tissu cérébral divisé par la masse du tissu correspondant à ce volume. Il s'exprime en mL de sang pour 100 g de tissu ou bien en fraction de volume du compartiment vasculaire dans un voxel de l'image. Chez le sujet sain, le [CBV](#) varie selon la région considérée entre 2 et 5 mL/100g de tissu. Ce volume est affecté selon les conditions physiologiques (vasoréactivité) et pathologiques (tumeurs, ischémie..) auquel le sujet est soumis.

1.2.2.3 Le débit sanguin cérébral (CBF)

Le [CBF](#) est défini comme le volume de sang délivré par unité de temps à une masse donnée de tissu. Il s'exprime en mL/100 g de tissu/min. Le [CBF](#) est aussi variable d'une région à l'autre du cerveau. Chez le sujet sain, le [CBF](#) de la substance grise varie de 60 à 80 mL/100g/min et est environ 2 à 4 fois plus faible dans la substance blanche. Les valeurs de [CBF](#) sont ajustées aux conditions et besoins des tissus par les phénomènes d'autorégulation [10].

1.2.2.4 Perméabilité des vaisseaux

La perméabilité des vaisseaux à un agent de contraste consiste à évaluer le flux d'un agent de contraste à travers la [BHE](#). Cette grandeur dépend de l'agent de contraste utilisé (taille, masse molaire moléculaire, caractère lipophile, etc.). En IRM, l'agent de contraste utilisé est à base de gadolinium (Gd-DOTA). Si la [BHE](#) est intacte, la perméabilité des vaisseaux est nulle. En cas de rupture de la [BHE](#), comme dans le cas des gliomes, tumeurs très agressives, la perméabilité devient positive.

1.3 L'Accident vasculaire cérébral (AVC)

L'AVC est devenu une véritable problématique de santé publique en France car chaque année il y a entre 100 et 145 000 nouveaux cas. Il représente la troisième cause de mortalité dans le monde après le cancer et l'infarctus cardiaque chez l'homme et la deuxième chez la femme[11]. De plus, l'AVC est la première cause de handicap (moteur ou sensitif, perte de parole, mémoire et paralysie).

1.3.1 Origine et facteurs d'incidence de l'AVC

1.3.1.1 L'AVC et les facteurs d'incidence

Il s'agit d'un déficit neurologique soudain qui a une origine vasculaire. On distingue deux types d'AVC : les AVC hémorragiques et les AVC ischémiques en proportion de 15 % et 85 % respectivement. De très nombreuses études ont été menées sur l'épidémiologie des AVC. Pour les deux types d'AVC, les facteurs de risque vasculaires les plus importants sont l'hypertension artérielle (ou HTA), l'hypercholestérolémie associée à l'obésité abdominale, le diabète, la sédentarité, l'arythmie par fibrillation auriculaire, le tabagisme, les antécédents vasculaires cérébraux, le vieillissement et les pathologies artérielles [12].

Différents types de pathologies artérielles peuvent aussi intervenir parmi lesquelles les malformations artério-veineuses (MAV), l'athérosclérose et les anévrismes (dilatation anormale de la paroi artérielle).

Nous nous intéresserons dans ces travaux à l'AVC ischémique. Après une brève description de l'AVC d'origine hémorragique, nous présenterons les causes et les mécanismes mis en jeu lors d'un AVC ischémique.

1.3.1.2 Origine de l'AVC hémorragique

Les AVC hémorragiques (intracérébral ou subarachnoïdien) surviennent par suite d'un saignement dans le parenchyme cérébral ou au niveau des méninges. Ce saignement est généralement causé par une rupture dans une artère cérébrale.

1.3.1.3 Origine de l'AVC ischémique

Les AVC ischémiques qui représentent 80-85 % des cas d'AVC se caractérisent par une nécrose du tissu cérébral provoquée par l'obstruction d'une artère par un embole provenant d'un morceau de plaque athérome ou d'un caillot passé dans la circulation ([13], [14]). Cette obstruction altère l'approvisionnement énergétique des tissus irrigués par l'artère concernée. Il en résulte l'arrêt quasi immédiat de la fonction neurologique associée de façon temporaire ou définitive dans le cas de la nécrose tissulaire cérébrale. S'il y a restauration spontanée de l'irrigation (typiquement 24 heures) et récupération complète des symptômes neurologiques, cet épisode est généralement appelé **accident ischémique transitoire (AIT)**. Dans le cas contraire, on parlera d'AVC ischémique constitué (AIC) ou infarctus cérébral. Ils seront notés **Accident Vasculaire Cérébral ischémique (AVCi)** dans la suite.

Il a été démontré que parmi les causes du développement de l'athérosclérose on compte l'hypercholestérolémie (augmentation du taux de lipoprotéine de basse densité et les hypertriglycéridémies (augmentation du taux de triglycérides dans le sang). Ces taux excessifs provoquent des dysfonctionnements au niveau de la paroi endothéliale. En effet, l'accumulation de cellules chargées en lipoprotéines de basse densité dans la paroi artérielle provoque son épaissement et au fur et à mesure la plaque d'athérome se forme (figure 1.9a.).

La plaque d'athérome ainsi formée provoque un rétrécissement de l'artère appelée aussi sténose. La sténose de l'artère diminue le flux sanguin qui alimente les cellules irriguées par cette artère provoquant l'ischémie.

Dans les cas les plus avancés, la plaque calcifiée peut se casser et libérer son contenu dans la circula-

tion. Il se forme un caillot sanguin appelé thrombus qui peut arrêter en aval la circulation sanguine. Le thrombus peut également avoir une origine cardiaque (emboles cardiaques).

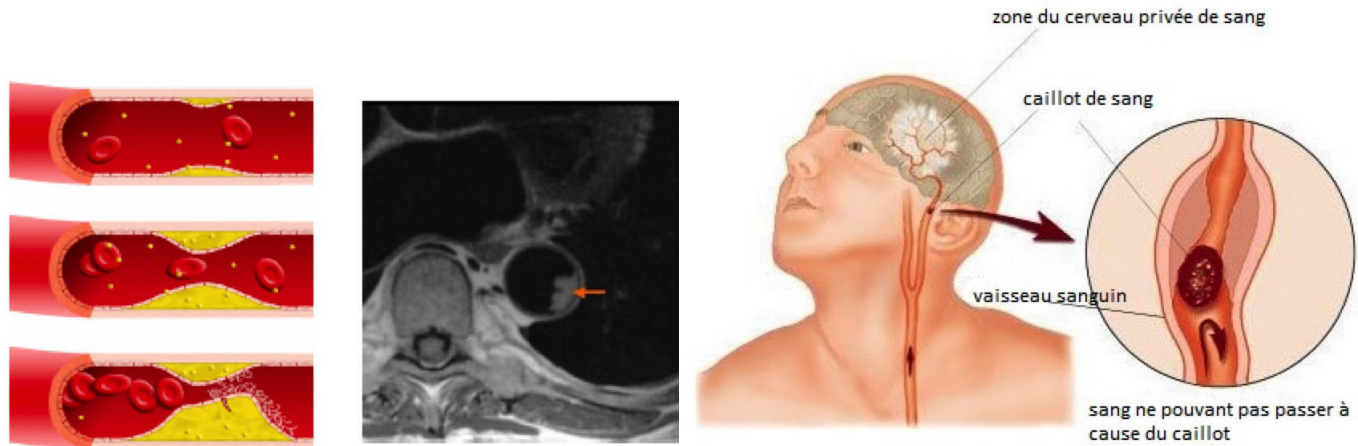


FIGURE 1.9 – Mécanisme de l'AVCi : dans un premier temps, il y a accumulation des lipides sur les bords internes des parois. Avec le temps, il se crée une sténose artérielle qui tend à se calcifier jusqu'à obstruer la lumière artérielle. La plaque peut se fragmenter et libérer des embolies dans le sang.

1.3.2 Mécanismes physiopathologiques mis en jeu

L'hypoperfusion des tissus cérébraux est caractéristique de l'AVCi en phase aiguë. Les mécanismes généraux physiopathologiques sont connus quelle que soit la nature de l'AVCi (figure 1.10). L'ischémie cérébrale est le résultat d'une cascade d'événements à l'échelle moléculaire suite à la diminution du CBF et du déficit énergétique cellulaire qui lui est associé.

En effet, les perturbations du métabolisme du glucose transporté dans le sang créent une diminution de la charge en adénosine triphosphate (ATP) et autres métabolites comme la phospho-créatine, le lactate et le N-acétylaspartate. La diminution en ATP provoque la dépolarisation des membranes des cellules, une altération de la perméabilité cellulaire par augmentation des concentrations intracellulaires en ions sodium, calcium et chlorures (respectivement Na^+ , Ca^{2+} et Cl^-) et des concentrations extracellulaires en ions potassium K^+ . Il s'ensuit une libération dans l'espace extracellulaire d'acides aminés dont le glutamate qui à son tour amplifie l'augmentation du calcium intracellulaire. Il en résulte une augmentation d'environ 3% de la teneur en eau des cellules dans les 4 heures avec un effet de masse dans le territoire lésé. On parle d'œdème cytotoxique.

Cette importante perturbation contribue d'une part à la formation d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote tels le monoxyde d'azote (NO) et sa forme oxygénée la peroxynitrite ($ONOO^-$) via la NO-synthase ([16], [17]). La peroxynitrite est une espèce très toxique qui conduit à la mort cellulaire par apoptose.

D'autre part, l'augmentation du calcium intracellulaire entraîne également une réaction en chaîne pro-inflammatoire.

Les leucocytes qui arrivent dans la zone ischémique interagissent avec les cellules endothéliales des parois artérielles au niveau des capillaires en stimulant la libération de molécules vasoconstrictives qui désorganisent les parois endothéliales et favorisent la rupture de la BHE. Cette rupture a pour conséquence la fuite d'eau de l'espace vasculaire vers l'espace intercellulaire induisant l'œdème cérébral vasogénique et l'éventuelle transformation hémorragique de la lésion initialement d'origine ischémique.

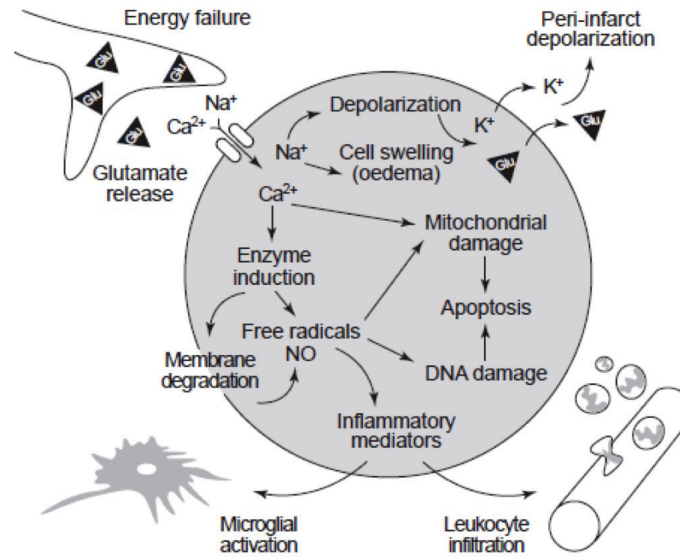


FIGURE 1.10 – Mécanismes physiopathologiques de l'AVCi ([18], [19]).

1.4 Examens cliniques et radiologiques de diagnostic de l'AVC hors imagerie par résonance magnétique

1.4.1 Prise en charge des patients ayant un AVC

La création de filières appelées **unités neuro-vasculaires (UNV)** a permis une évolution déterminante dans la prise en charge des **AVC** renforçant la coordination entre équipe pluriprofessionnelles (figure 1.11).

1.4.2 Eléments de diagnostic

Les éléments diagnostiques de l'AVCi sont à la fois cliniques et radiologiques. Les progrès récents de la prise en charge thérapeutique des **AVC** justifient l'extrême urgence de la considération des signes neurologiques en phase aiguë de l'AVCi. L'examen neurologique confirme le déficit neurologique fonctionnel. Il apporte des précisions sur la topographie et le territoire cérébral touché. Il permet de détecter les déficits moteurs ou sensitifs unilatéraux, une aphasie et l'association de ces différents signes. Cependant, il est à noter que l'existence de signes cliniques peu spécifiques tels des vertiges, une dysarthrie, des troubles de déglutition ou encore un syndrome confusionnel peuvent être en rapport avec un **AVC**. Il existe une échelle, le score **National Institute Health Stroke Score (NIHSS)** qui évalue la gravité clinique ([20], [21]) de l'accident.

La réalisation de l'examen radiologique doit être faite dans les meilleurs délais pour distinguer un **AVC** ischémique d'un **AVC** hémorragique et pour rechercher une occlusion vasculaire. Il est indispensable à ce stade de la prise en charge du patient. Les patients suspects d'**AVC** doivent avoir un accès prioritaire 24h/24 et 7j/7 à l'imagerie cérébrale. Les protocoles de prise en charge sont formalisés par le service d'accueil de ces patients.

1.4.3 Protocole pour le diagnostic de l'AVC avec l'imagerie tomodensitométrique (ou scanner)

1.4.3.1 Le scanner et le diagnostic de l'AVC

Bases physiques de la tomodensitométrie X ou scanner Le scanner cérébral ou imagerie tomodensitométrique X (appelée aussi **Computed Tomography (CT)**) utilise des rayons X. Cet exa-

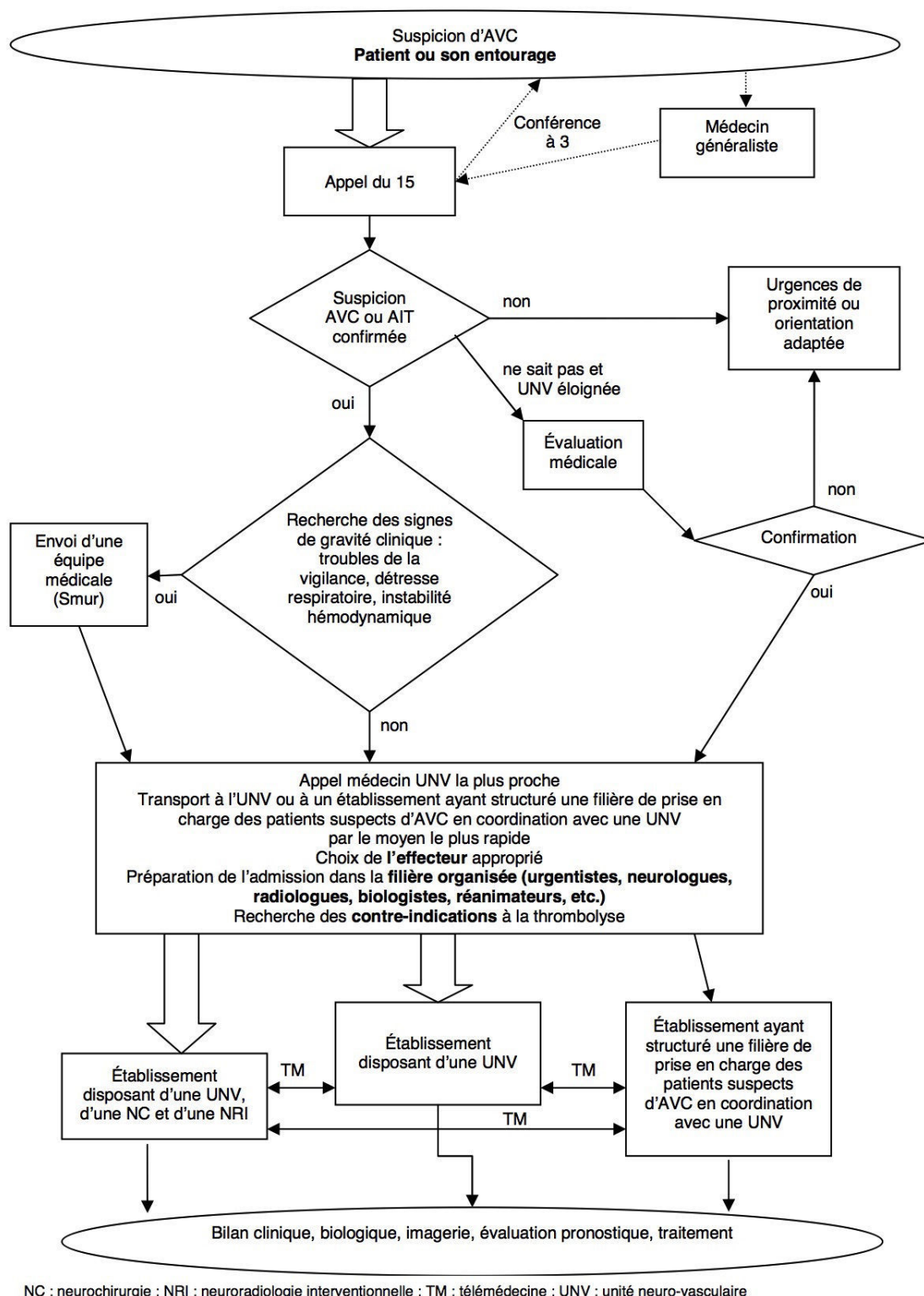


FIGURE 1.11 – Algorithme de prise en charge précoce des patients ayant un AVC. www.has-sante.fr

men était l'examen de référence à réaliser en urgence avant le développement de l'IRM. Les recommandations françaises actuelles de prise en charge de l'AVC sont en faveur de l'IRM comme examen de première intention mais en cas d'impossibilité d'y accéder en urgence, ou de contre-indications, les examens doivent être réalisés en imagerie scanner. La figure 1.12 illustre le cas d'un patient pour lequel le port d'un pacemaker constitue une contre-indication pour l'IRM.

Le contraste entre substance blanche et substance grise sur les images est assez faible avec cette modalité. Il est plus conséquent entre l'os et les tissus "mous" et "durs", ce qui est exploité pour les traumatismes crâniens par exemple.

Il est possible de rehausser le contraste entre les tissus mous et les vaisseaux avec l'utilisation de produit de contraste qui possèdent un fort taux d'absorption des rayons X comme l'iode qui est majoritairement utilisé. La perfusion peut également être mesurée avec l'injection d'un bolus d'iode.

Application à l'AVC Les examens réalisés avec cette modalité sont relativement rapides (environ une dizaine de minutes). Concernant la sémiologie en phase aiguë de l'AVC (<4h30 voire 6h), le scanner est positif dans 50 à 90 % des cas dans les six premières heures.

Le protocole d'exploration en phase aiguë est constitué d'un scanner sans injection associé à un scanner injecté où un produit de contraste est administré (angiographie imagerie tomodensitométrique (TDM). Il peut être ajouté un scanner de perfusion qui nécessite une nouvelle injection de produit de contraste ([22],[23]). En effet, le scanner sans injection, à lui seul, est peu sensible pour détecter une occlusion vasculaire.

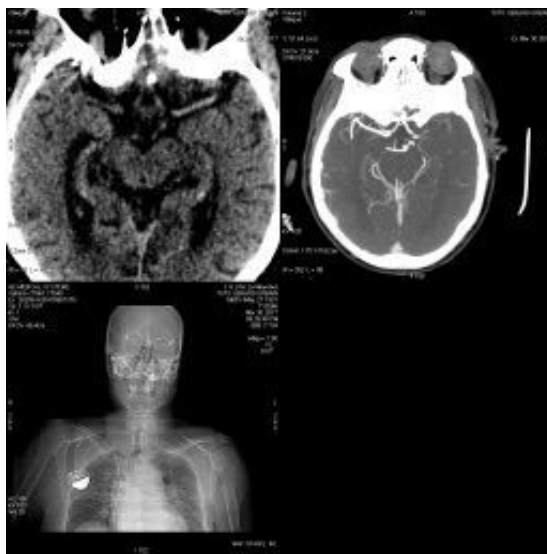


FIGURE 1.12 – Exemple de scanner cérébral d'AVC d'un patient avec contre-indications pour l'IRM (pacemaker). *CHU de Fort-de-France, Martinique.*

Haut (gauche) Hyperdensité vasculaire associée à la présence d'un caillot..

Haut (droite) Occlusion du segment M_1 **Bas** Contre-indication pour l'IRM (pacemaker).

Scanner sans injection Le scanner sans injection permet de différencier rapidement dans le contexte de l'urgence, l'ischémie de l'hémorragie. En effet, il permet de visualiser l'hémorragie dans le parenchyme ou sous arachnoïdienne avec une bonne sensibilité et spécificité.

Outre la différenciation de l'hémorragie cérébrale et de l'ischémie, le scanner peut permettre de reconnaître certaines lésions qui ne sont pas d'origine vasculaire (par exemple tumorale). Sa valeur pronostique est basée sur la possibilité de localiser la lésion, son étendue et de caractériser sa nature. La positivité du scanner sans injection à visée morphologique du parenchyme cérébral se manifeste par des hypodensités parenchymateuses et des hyperdensités vasculaires permettant la détection du caillot provoquant la sténose ou l'occlusion artérielle et/ou hypodensités parenchymateuses selon

les cas avec effacement du noyau lenticulaire, des sillons corticaux lié à l'œdème, une perte de la différenciation entre la **SG** et la **SB** au niveau du ruban insulaire.

Scanner de perfusion. Théorie de la cinétique des traceurs Le scanner injecté permet de réaliser une imagerie fonctionnelle du cerveau en mesurant la perfusion cérébrale. Il consiste à suivre l'évolution temporelle lors du premier passage d'un bolus intravasculaire de **PDC** (ou traceur) exogène non diffusif à base d'iode, opaque aux rayons X (figure 1.13). L'acquisition se fait en mode dynamique pendant l'injection intraveineuse. Pour les pixels étudiés, des courbes de densité en unité Hounsfield (UH) sont recueillies en fonction du temps. En utilisant un algorithme mathématique basé sur le théorème de la limite centrale [24], des données fonctionnelles quantitatives peuvent être évaluées. Ainsi, quatre paramètres caractéristiques de la perfusion cérébrale peuvent être déterminés :

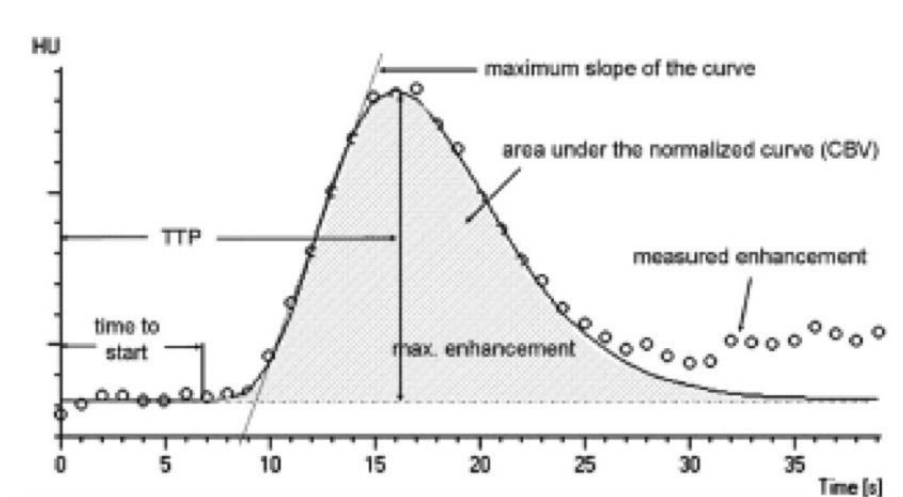
- Le **temps de transit moyen (TTM)** ou mean transit time (MTT), en secondes, qui représente la durée moyenne nécessaire au bolus de **PDC** iodé pour traverser le réseau vasculaire cérébral.
- Le **volume sanguin cérébral (VSC)** ou **CBV**, en mL/100g de tissus permet d'estimer la fraction de tissus occupée par le réseau des capillaires sanguins.
- Le **DSC** ou **CBF**, en mL/100g/min qui permet de quantifier le débit de la microcirculation sanguine.
- Le temps jusqu'au rehaussement maximal de contraste ou **time to peak (TTP)** exprimé en secondes.

Le **TTM** est obtenu par une opération de déconvolution [25] de la courbe de rehaussement du parenchyme avec une fonction d'entrée artérielle obtenue sur une courbe artérielle de référence, sélectionnée en général sur l'**artère cérébrale antérieure (ACA)**. Le calcul du **CBF** absolu repose sur l'effet de volume partiel. Il est obtenu en divisant l'aire sous la courbe d'un pixel de tissu par l'aire d'un pixel de référence pour lequel il n'y a pas d'effet partiel de volume, en général pris dans le sinus sagittal supérieur. La valeur finale obtenue incorpore un facteur correctif incluant le taux d'hématocrites.

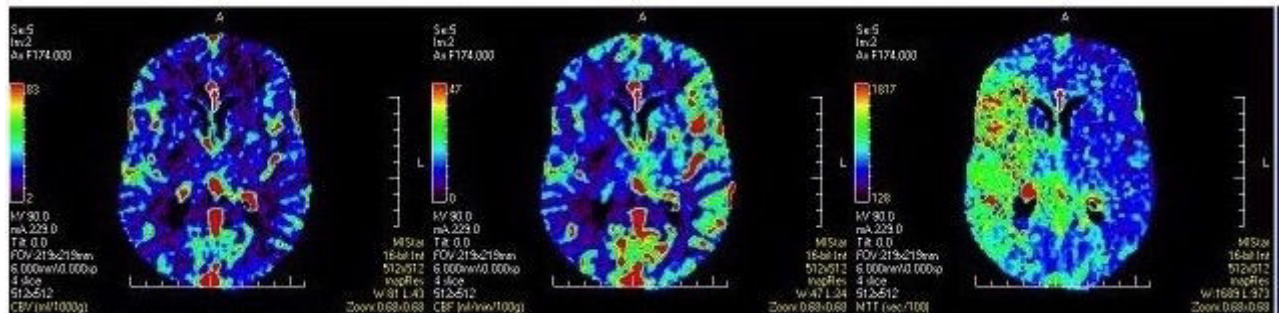
Le débit sanguin cérébral est calculé par la relation $CBF = \frac{CBV}{MTT}$. De façon pratique, le bolus de **PDC** iodé est injecté par **voie intraveineuse (IV)** avec un faible débit d'injection en général $< 5\text{mL/s}$. Les cartographies sont disponibles en quelques minutes après l'acquisition.

Angioscanner cérébral L'angioscanner permet la formation d'images des vaisseaux sanguins (veines ou artères). Les images sont obtenues avec un scanner après injection d'un **PDC** iodé. L'acquisition des images se fait en mode séquentiel ou volumique (plus précise) qui permet des reconstructions multiplanaires. Moins invasif que l'artériographie conventionnelle, l'angioscanner a pour contre-indications l'insuffisance rénale et l'allergie à l'iode.

Rappelons que dans le cas d'un **AVCi**, le thrombus provoque une diminution significative du débit sanguin dans le territoire des tissus irrigués par l'artère concernée. Le résultat de cette hypoperfusion peut mener à la mort des cellules. Cette hypoperfusion donne naissance à une pénombre ischémique définie comme la région des tissus hypoperfusée qui risque l'infarction si l'hypoperfusion persiste mais bien distincte de la région nécrosée où la mort cellulaire a déjà eu lieu ou est programmée [26].



(a) Estimation des paramètres quantitatifs liés à la perfusion à partir de la courbe de premier passage du traceur.



(b) Paramètres quantitatifs obtenus avec le scanner.
Reconstruction à partir du signal de référence des cartographies du CBV, du CBF, du TTP (*De gauche à droite*)
www.apollonit.com

FIGURE 1.13 – Exemple d’exploration d’un AVC par tomographie X

1.4.3.2 Pénombre ischémique

La pénombre ischémique indique les tissus potentiellement récupérables si un rétablissement de la circulation a lieu. Il est à noter qu'une circulation collatérale peut se mettre en place dans la zone des tissus potentiellement récupérables. Elle peut être primaire (issue du polygone de Willis) ou secondaire (artères lepto méningées). Il n'existe cependant pas de valeur seuil de la perfusion pour la sélection des patients à la thrombolyse. Toutefois, des valeurs limites indicatives du CBF entre la zone infarctée de nécrose, la zone de pénombre ischémique et la zone d'oligémie (ou hypovascularisation capillaire) ont été mesurées en Tomographie à émission de positons (TEP) comme l'illustre la figure 1.14.

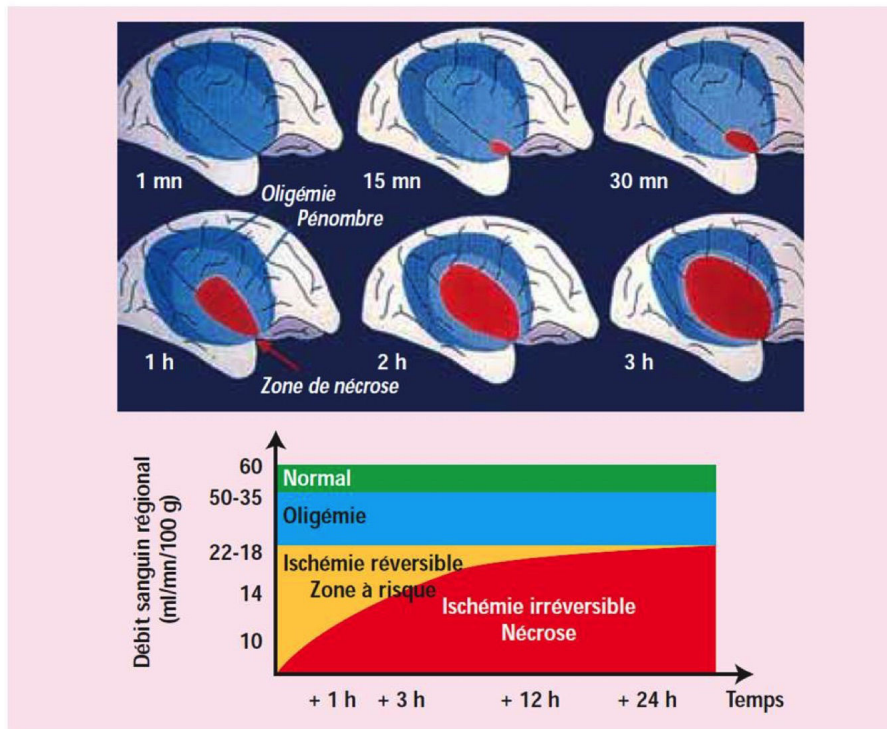


FIGURE 1.14 – Evolution temporelle de la pénombre ischémique en l'absence de recanalisation. *Source* : [27]

La zone de pénombre ischémique apparaît pour un CBF compris entre 7 et 22 mL/min/100g. En l'absence de reperfusion, cette zone évoluera fatalement vers la nécrose [27] comme illustré sur la figure 1.14.

1.5 Prise en charge thérapeutique de l'AVC ischémique

L'objectif du traitement de l'AVCi est de déboucher l'occlusion en rétablissant le débit sanguin à travers l'artère obstruée. Ce traitement permet de sauver de la mort cellulaire les tissus récupérables.

La prise en charge hospitalière doit être la plus rapide possible, en urgences et de façon consécutive aux toutes premières heures de l'irruption des symptômes pour éviter l'évolution fatale de l'AVC. Elle consiste bien évidemment à maintenir la stabilité de l'état général du patient (pression artérielle, température).

Il existe également les UNV spécialisées dont l'efficacité a été prouvée supérieure de l'ordre de 25 à 30 % par rapport aux services conventionnels en terme de rapidité de diagnostic et de traitement.

1.5.1 Thrombolyse IV/IA

La prise en charge thérapeutique de l'AVCi en phase aigüe consiste en un traitement thrombotique ayant pour but l'élimination du thrombus dans le système cérébrovasculaire. Il y a différentes types de produits thrombotiques ainsi que différentes méthodes pour la sélection des patients pour lesquels le bénéfice sur risque est plutôt favorable [28]. La décision et la réalisation de cette intervention doit se faire au plus tôt, dans les 4h30 après l'apparition des premiers signes. La rupture d'une plaque d'athérome ou la destruction d'un embole cardiaque, entraîne l'activation d'une cascade de mécanismes de coagulation. Les produits thrombotiques dissolvent le thrombus dans le lit vasculaire en activant des plasminogènes pour former de la plasmine [29].

Concernant la forme d'administration, il s'agit d'une forme recombinante de l'activateur tissulaire du plasminogène appelée **Recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA)**.

Cette enzyme permet d'initier la fibrinolyse qui permet la dégradation et la dissolution du caillot.

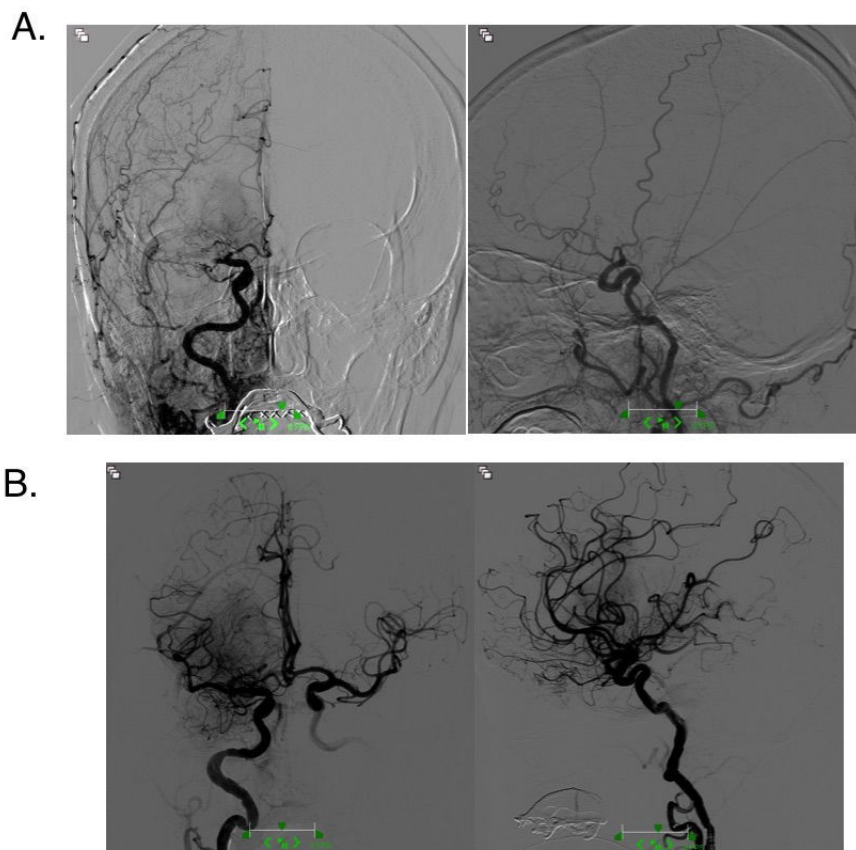
L'efficacité du **rt-PA** par administration **IV** dans l'AVCi a été démontrée pour des patients sélectionnés à partir de données scannographiques. La variabilité inter-individuelle de la reconnaissance des signes précoces de l'ischémie sur le scanner a conduit à l'utilisation du score **Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECT)** permettant de standardiser l'identification de l'importance de l'ischémie dans le territoire sylvien. Basé sur dix régions d'intérêt, le score d'un scanner normal est de 10. L'absence d'hypodensité dans une région d'intérêt est coté 1, la présence d'une hypodensité est quant à elle cotée pour 0. La valeur du score est inversement corrélée au pronostic clinique et à la transformation hémorragique chez les patients thrombolysés par voie **IV**.

La thrombolyse des **AVC** par **IV** est basée sur des critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude randomisée réalisée par **The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)** publiée en 1995([30], [31]). Dans cette première étude, la fenêtre temporelle dans laquelle doit se réaliser la thrombolyse est limitée à 3 heures après la survenue des premiers symptômes. Bien qu'il soit préférable que le **rt-PA** soit administré au plus tôt d'après les conclusions de la méta analyse de Hacke [32] selon laquelle le pronostic de survie est amélioré significativement si la thrombolyse est réalisée moins de 1h 30 après l'installation des symptômes, les recommandations actualisées en clinique sont basées sur une méta analyse ultérieure ECASS III, qui préconise une extension de ce délai jusqu'à 4,5 heures après l'apparition des symptômes pour le traitement par thrombolyse **IV** avec administration d'Alteplase sans augmentation significative du risque de mortalité [33].

A la phase aigüe, la circulation collatérale permet d'apporter par une voie rétrograde, le dioxygène, les nutriments et aussi le traitement anti-thrombotique au niveau du caillot et dans les tissus hyperpoperfusés autour de l'œdème cytotoxique. La présence de cette collatéralité est associée avec un bon pronostic ([34], [35], [36]). L'âge avancé et la gravité des lésions conduisent parfois à l'exclusion de ces patients à une éventuelle thrombolyse **IV** [37].

1.5.2 Nouveau paradigme dans la prise en charge thérapeutique des AVCi : la thrombectomie mécanique.

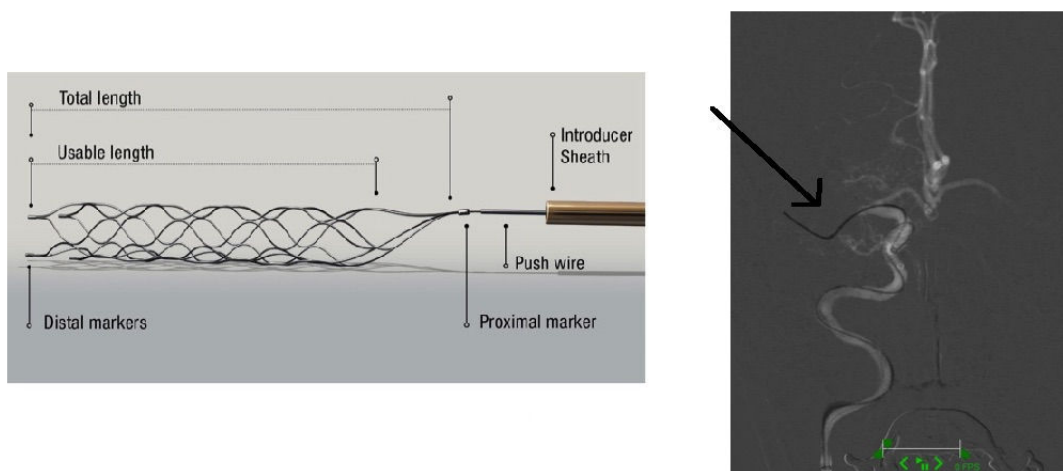
La thrombectomie mécanique est une technique qui consiste en une revascularisation mécanique visant la désobstruction de l'occlusion. Elle est pratiquée depuis plusieurs années en complément à la thrombolyse **IV** ou **voie intra-artérielle (IA)** mais la preuve scientifique de son efficacité n'a été apportée qu'assez récemment [38].



(a) Angiographie cérébrale pré et post thrombectomie mécanique. *CHU de Fort-de-France, Martinique*

A. Angiogramme d'urgence de scanner cérébral antéro-postérieur (*gauche*) et latéral (*droite*) d'une patiente avec un AVC en phase aigüe montrant une occlusion du segment M1 gauche.

B. Le dispositif de thrombectomie mécanique Solitaire a été utilisé pour extraire le caillot du segment M1. L'angiogramme de contrôle antéro-postérieur (*gauche*) et latéral (*droite*) illustre une ré-opacification partielle de la circulation dans l'ACM occluse.



(b) Exemple du dispositif de stent-retriever (ou stentriever) Solitaire utilisé pour la thrombectomie mécanique.

FIGURE 1.15 – Exemple de retrait du thrombus à partir d'un stent-retriever ou (stentriever) lors de la thrombectomie mécanique.

Les dispositifs permettant soit la capture ou la fragmentation du caillot sont en constante évolution. Il existe plusieurs dispositifs selon le choix d'un cathétérisme distal ou proximal. Le dispositif MERCI [39] est constitué d'un guide à boucle hélicoïdale et des filaments en polymères permettant l'emprisonnement du caillot. La thrombectomie a connu une révolution à la fin des années 2000 avec l'évolution des systèmes. Les dispositifs actuels de stents non implantables ou "stentriever" (dispositif SOLITAIRE) sont de grand intérêt pour extraire le thrombus, emprisonné dans les mailles du stent.

Les systèmes les plus répandus [40] sont constitués d'un système de thrombo-aspiration couplé à un séparateur permettant la fragmentation du caillot pour faciliter son extraction (figure 1.15b). Les résultats en termes de recanalisation sont encourageants (80%) avec un risque faible de migration d'embolies vers un territoire vasculaire initialement non lésé (figure 1.15a). En effet, les complications les plus fréquentes associées à ce geste endovasculaire sont les risques d'hémorragies, de perforation, de dissection artérielle ou encore d'une embolisation par fragmentation du thrombus dans la circulation collatérale ou distale.

En dépit de ces résultats encourageants, quelques études controversées remettent en cause l'efficacité de la thrombectomie mécanique d'un point de vue de la récupération neurologique dénonçant quelques biais dans les études publiées tels l'absence de documentation d'imagerie en occlusion artérielle proximale pour certaines, peu voire pas d'utilisation de "stentriever". L'année 2015, a été décisive avec trois études (M. CLEAN, Extend IA, ESCAPE) réhabilitant le bénéfice de la thrombectomie mécanique par stentriever avec ou sans couplage à une thrombolyse IV par rapport à une thrombolyse IV seule.

Il est à noter que la réalisation de la thrombectomie nécessite la présence d'un plateau technique en neuroradiologie interventionnelle (figure 1.16). L'efficacité de ce traitement, couplé ou non à la thrombolyse IV a été validée. Le challenge de la prise en charge des AVCi par ce biais sera l'accessibilité à ces équipements pour les patients éligibles dans les plus brefs délais après l'apparition du déficit.



FIGURE 1.16 – Bloc de radiologie interventionnelle. *Gauche* Salle d'intervention. *Droite* Salle de contrôle et d'interprétation. *CHU de Fort-de-France, Martinique*

Chapitre 2

L'IRM de diffusion et de perfusion cérébrale. Application à l'AVCi.

Sommaire

2.1	De la résonance magnétique nucléaire (RMN) à l'imagerie par résonance magnétique (IRM)	26
2.1.1	Magnétisme nucléaire	26
2.1.2	Résonance magnétique nucléaire (RMN).	28
2.1.3	Réception du signal RMN : Signal de précession libre ou free induction decay (FID)	32
2.1.4	Formation d'une image en IRM	32
2.1.5	Séquences anatomiques et fonctionnelles en IRM	35
2.1.6	Rapport signal-sur-bruit et temps d'acquisition en IRM.	39
2.1.7	Acquisitions rapides en IRM : autres techniques de remplissage du plan de Fourier	41
2.1.8	Angiographie IRM : imagerie des vaisseaux	42
2.2	L'IRM de diffusion. Applications cliniques en neuroradiologie.	43
2.2.1	Diffusion moléculaire : bases physiques	43
2.2.2	IRM de diffusion cérébrale.	44
2.2.3	Coefficient de diffusion apparent (ou ADC)	46
2.2.4	Diffusion non gaussienne. Modèle de Kurtosis (Diffusional Kurtosis Imaging (DKI))	48
2.3	L'IRM de perfusion cérébrale	51
2.3.1	Evaluation de la perfusion en IRM	51
2.3.2	Imagerie de perfusion par marquage des spin (ASL)	53
2.3.3	Quantification avec la méthode pCASL	54
2.4	Application de l'IRM conventionnelle de diffusion et de perfusion à l'AVC 55	55
2.4.1	Protocole d'IRM pour la prise en charge de l'AVCi	55
2.4.2	Application de la séquence de diffusion à l'AVC.	57
2.4.3	Autres séquences du protocole standard AVC	58
2.4.4	Evaluation du "Mismatch" ou discordance diffusion-perfusion pour l'estimation de la pénombre ischémique. Facteurs pronostiques.	59
2.5	Conclusion	61

Dans ce chapitre, des rappels des bases physiques de l'IRM seront présentés. De façon plus spécifique, les méthodes d'imagerie clinique de diffusion et de perfusion cérébrale et leur application à l'accident ischémique cérébral (AVCI) seront décrites.

2.1 De la résonance magnétique nucléaire (RMN) à l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est une modalité d'imagerie médicale qui est basée sur le phénomène de **résonance magnétique nucléaire (RMN)**. Les principes physiques de l'obtention d'une image en l'IRM sont présentés dans cette section à partir du signal **RMN** recueilli.

2.1.1 Magnétisme nucléaire

2.1.1.1 Spin et moment magnétique nucléaire.

Le noyau de l'atome est constitué de nucléons (protons et neutrons). Chaque nucléon est animé d'un mouvement de rotation autour de son propre axe. Ainsi, l'ensemble de toutes les particules qui tournent sur elle-même génère un moment angulaire (ou moment cinétique) intrinsèque \vec{s}_n du noyau appelé spin nucléaire d'un point de vue quantique. Ce spin d'origine nucléaire a une valeur quantifiée :

$$s_n = \hbar \cdot m_I \quad (2.1)$$

avec $m_I = -I, \dots, I$, I étant la valeur du spin (ou nombre quantique de spin), caractéristique intrinsèque d'un noyau donné et $\hbar = \frac{h}{2\pi}$ avec h la constante de Planck.

D'autre part, chaque nucléon possède un moment magnétique noté $\vec{\mu}_n$ du fait de la rotation des charges qui le constituent. Ce moment magnétique est proportionnel au spin nucléaire (figure 2.1) :

$$\vec{\mu}_n = \gamma \cdot \vec{s}_n \quad (2.2)$$

avec γ le rapport gyromagnétique du noyau. γ peut être positif ou négatif. Pour le noyau d'hydrogène $\frac{\gamma}{2\pi} = 42,576$ MHz/T. Le moment magnétique et le spin nucléaire peuvent donc être de même direction ou de direction opposée.

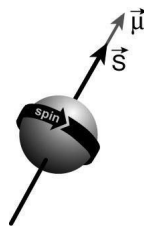


FIGURE 2.1 – Moment magnétique et spin d'une particule chargée. (Source : www.radiologieparisouest.com)

De même que le spin nucléaire, le moment magnétique nucléaire est quantifié. Un noyau est caractérisé par son nombre de protons noté Z (numéro atomique) et son nombre de masse A indique le nombre de nucléons.

Le nombre quantique de spin I peut être entier, demi-entier ou nul selon la parité du nombre de nucléons :

- I est nul pour les noyaux pair-pair (A pair, Z pair)
- I est entier pour les noyaux pair-impair (A pair et Z impair)
- I est demi entier pour les autres noyaux (A impair), $I=1/2$ pour le noyau d'hydrogène (un proton)

Le moment magnétique $\vec{\mu}_n$ permet de décrire le couple \vec{T} qui s'exerce lorsque le noyau est placé dans un champ magnétique permanent \vec{B}_0 :

$$\vec{T} = \vec{\mu}_n \wedge \vec{B}_0. \quad (2.3)$$

Il existe plusieurs atomes qui possèdent des propriétés magnétiques, on peut citer l'hydrogène ^1H , le fluor ^9F , le sodium ^{23}Na et le phosphore ^{31}P . Le corps humain étant constitué à 65% d'eau (molécule H_2O). L'hydrogène, ^1H est donc l'atome le plus abondant dans le corps humain. De plus, son rapport gyromagnétique est élevé par rapport aux autres noyaux ce qui a été mis à profit pour l'IRM. Dans la suite, on considèrera les propriétés des noyaux d'hydrogène H, les plus abondants, de spin $I = \frac{1}{2}$.

2.1.1.2 Moment magnétique placé dans un champ magnétique extérieur B_0

En l'absence de champ magnétique externe, le moment magnétique $\vec{\mu}_n$ d'un spin a une orientation aléatoire. Lorsque le spin d'un noyau d'hydrogène, de valeur $I = \frac{1}{2}$ est placé dans un champ magnétique \vec{B}_0 parallèle à l'axe (Oz), I_z , la composante de l'opérateur \hat{I} ne peut prendre que 2 valeurs sous l'action du couple \vec{T} : $m_I = \pm \frac{1}{2}$.

m_I est appelé nombre quantique magnétique de spin. D'un point de vue énergétique, il y a donc deux états d'énergie quantifiés associés à l'hamiltonien H :

$$\hat{H} = -\vec{\mu}_n \cdot \vec{B}_0 = -\gamma \hbar m_I B_0 \text{ soit } E_{\pm \frac{1}{2}} = \pm \frac{1}{2} \hbar \gamma B_0.$$

L'état de basse énergie correspond à l'alignement du moment magnétique avec le champ magnétique, on parle d'état parallèle (spin-up). L'état de plus haute énergie est dit antiparallèle (spin-down) (figure 2.2).

La différence d'énergie $\Delta E = |\gamma| \hbar B_0$ entre les deux niveaux est proportionnelle au champ B_0 appliqué et on note ω_0 , la pulsation de Larmor donné par :

$$|\omega_0| = |\gamma| B_0 \quad (2.4)$$

La fréquence de Larmor $\nu_0 = \frac{\omega_0}{2\pi}$ associée, qui correspond à la fréquence de transition entre deux niveaux est donc proportionnelle au champ magnétique. A 1,5T, la fréquence de précession du proton est de 63,86 MHz.

La RMN correspond aux phénomènes de transitions qui peuvent avoir lieu entre les deux niveaux d'énergie. Ces transitions sont induites par un rayonnement électromagnétique dont le spectre de fréquences doit contenir la fréquence de Larmor.

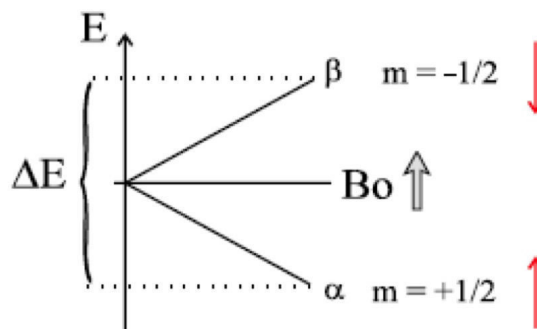


FIGURE 2.2 – Transitions énergétiques et phénomène de résonance magnétique nucléaire

2.1.1.3 Aimantation magnétique d'un échantillon

Lorsqu'une population de noyaux d'hydrogène d'un échantillon tissulaire est placée dans un champ magnétique B_0 , elle va se répartir sur les deux niveaux d'énergie. A l'équilibre thermique, la proportion de ces deux populations est donnée par la statistique de Boltzmann : $\frac{n_{\uparrow}}{n_{\downarrow}} = \exp(-\frac{\Delta E}{k_B T})$ où n_{\uparrow} est le nombre de noyaux dans un état de basse énergie (moment magnétique parallèle au champ) et n_{\downarrow} , le nombre de noyaux dans l'état de haute énergie ; T est la température absolue (en kelvins) et k_B la constante de Boltzmann.

A température ambiante, l'excédent de population dans le niveau de basse énergie est faible : typiquement 1/200 000 (quelque parties pour millions, ppm) pour un champ de 1,5T. La RMN n'est donc pas une technique très sensible de façon intrinsèque.

Néanmoins, l'excès de population sur le niveau de basse énergie est à l'origine de l'apparition dans l'échantillon d'un moment magnétique macroscopique non nul $\vec{M} = \sum \vec{\mu}_n$ colinéaire au champ \vec{B}_0 (figure 2.3). Le moment magnétique macroscopique d'un échantillon \vec{M} est appelé aussi aimantation nucléaire.

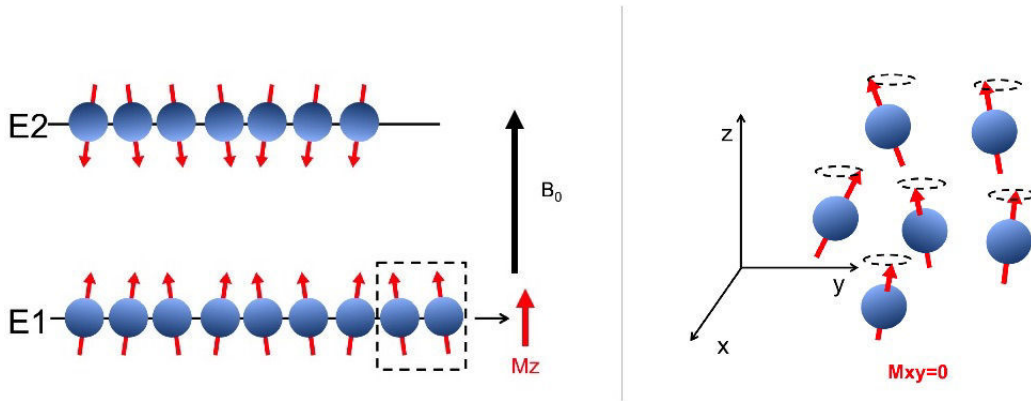


FIGURE 2.3 – Apparition d'une aimantation macroscopique lorsque l'échantillon est placé dans un champ statique B_0

2.1.2 Résonance magnétique nucléaire (RMN).

2.1.2.1 Excitation des spins : phénomène de résonance

Placée initialement dans le champ statique \vec{B}_0 , l'aimantation macroscopique \vec{M} de l'échantillon aura une direction colinéaire à celle du champ magnétique \vec{B}_0 . Cette aimantation est dite longitudinale.

Cependant, les aimantations individuelles (moments magnétiques) des protons ne vont pas s'aligner sur \vec{B}_0 mais seront animées d'un mouvement de précession à la fréquence de Larmor $\omega_0 = -\gamma B_0$ (rotation en sens inverse du sens trigonométrique pour les noyaux à I positifs comme l'hydrogène) avec un angle donné autour de la direction du champ \vec{B}_0 (figure 2.4) sans cohérence de phase entre elles.

Dans les imageurs d'IRM, le champ magnétique statique est horizontal, mais pour la présentation théorique du phénomène, par convention, il est généralement pris colinéaire à l'axe (Oz) dans le système des coordonnées cartésiennes.

La RMN exploite les modifications d'aimantation macroscopique sous l'action conjointe de deux champs magnétiques : le champ magnétique statique \vec{B}_0 et un champ électromagnétique oscillant \vec{B}_1 . C'est l'emploi de ce dernier pendant une certaine durée Δt qui permet d'écarter l'aimantation \vec{M} de sa position d'équilibre.

Les transitions entre niveaux d'énergie sont induites par irradiation du système de spins avec l'onde

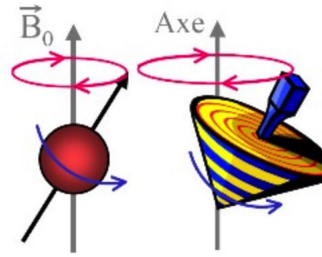


FIGURE 2.4 – Mouvement de précession à la pulsation de Larmor des spins des atomes d'hydrogène

électromagnétique de champ magnétique \vec{B}_1 dépendant du temps, de fréquence égale ou très proche de la fréquence de transition (fréquence de Larmor) entre les deux états énergétiques : on parle de résonance (figure 2.5). Pour des champs magnétiques de quelques teslas, les fréquences de transition sont situées dans la gamme des **radiofréquences (rf)** c'est à dire de l'ordre d'une dizaine à une centaine de MHz.

Ainsi le phénomène de résonance **RMN** correspond à la transition des spins de l'état de basse énergie vers l'état de haute énergie. Il en résulte une diminution de l'aimantation longitudinale au profit de l'apparition d'une aimantation transversale.

En effet, l'excitation des spins par l'impulsion **rf** va également provoquer la mise en cohérence des phases des composantes transversales des aimantations individuelle des spins.

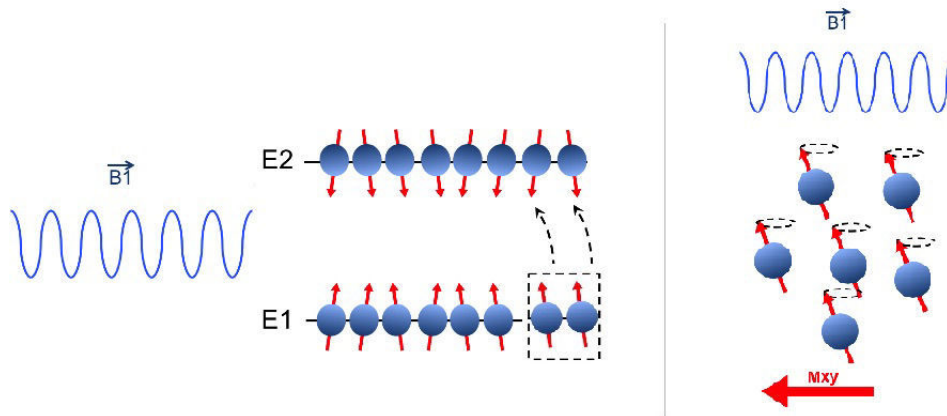


FIGURE 2.5 – Application de l'impulsion rf et phénomène de résonance.

Ainsi, une expérience de **RMN** consiste dans un premier temps à écarter le moment magnétique macroscopique ou aimantation \vec{M} de sa position d'équilibre le long du champ statique \vec{B}_0 à l'aide de l'impulsion **rf** associée au champ oscillant \vec{B}_1 , à la fréquence de Larmor.

La bascule de l'aimantation dans le plan transversal avec un angle α comme illustré dans la figure 2.6 dépend pour un noyau donné de l'amplitude de l'impulsion **rf** et de la durée de son application Δt :

$$\alpha = \gamma B_1 \Delta t \quad (2.5)$$

Il se crée une composante transversale qui sera exploitée par la suite pour obtenir le signal **RMN**.

On note les cas particuliers suivants :

- L'impulsion **rf** avec $\alpha = 90^\circ$ correspond à l'annulation de la composante longitudinale de l'aimantation. Toute l'aimantation est basculée dans le plan transversal.

- L'impulsion rf avec $\alpha = 180^\circ$ inverse totalement l'aimantation \vec{M} qui reste toutefois alignée sur l'axe (Oz).

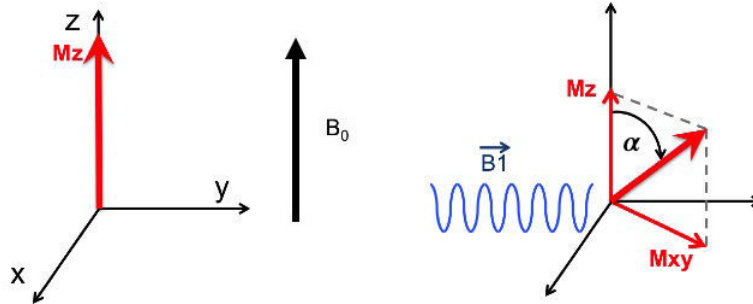


FIGURE 2.6 – Expérience de RMN. Application du champ radiofréquence B_1 et bascule de l'aimantation macroscopique.

2.1.2.2 Relaxation du système : précession libre

Lors de l'arrêt de l'impulsion rf, l'aimantation \vec{M} tend à retourner à son état d'équilibre. Il en résulte :

- Une repousse de l'aimantation longitudinale. Cette recroissance exponentielle se fait avec le temps caractéristique appelé temps de relaxation T_1 (figure 2.7). Il s'agit du temps nécessaire pour que l'aimantation transversale retrouve 63 % de sa valeur à l'équilibre (figure 2.8). Pour la relaxation spin-réseau affectant l'aimantation longitudinale, le retour de l'aimantation à l'équilibre se fait avec un échange d'énergie entre le système de spins et son environnement que nous décrirons par le « réseau ». Un temps de relaxation T_1 long correspond à un plus grand isolement des spins considérés par rapport à l'environnement. Le phénomène de relaxation longitudinale doit son origine, à l'échelle microscopique, à l'existence de champs magnétiques locaux qui fluctuent rapidement dans le temps. Ces derniers ont pour origine la présence d'autres spins nucléaires ou électroniques, de mouvements de charges et possèdent éventuellement des composantes qui oscillent à la fréquence de Larmor. L'environnement constitue un réservoir d'énergie. Il y a donc des transitions entre états qui ramènent le système à l'équilibre thermique. T_1 dépend également de l'intensité du champ B_0 . En effet, T_1 augmente avec B_0 car lorsque B_0 croît, la fréquence de transition, qui lui est proportionnelle croît aussi.
- Une décroissance exponentielle progressive de l'aimantation transversale avec le temps caractéristique T_2 à cause du déphasage rapide des spins (relaxation spin-spin). T_2 est le temps caractéristique de relaxation transversale et correspond à la durée nécessaire pour qu'il ne reste plus que 37 % de l'aimantation transversale après la bascule (figure 2.8). La cohérence de phase entre les spins nucléaires est à l'origine de la création de l'aimantation transversale macroscopique non nulle. Dans la matière condensée, les spins situés sur différentes molécules interagissent. Ce sont ces échanges d'énergie qui ont lieu qui provoquent la perte progressive de cohérence de phase. Ce phénomène est plus rapide que la relaxation spin-réseau. Il est à noter que si l'on considère les inhomogénéités du champ magnétique B_0 , la décroissance est plus rapide et est caractérisée par le temps caractéristique $T_2^* < T_2$.

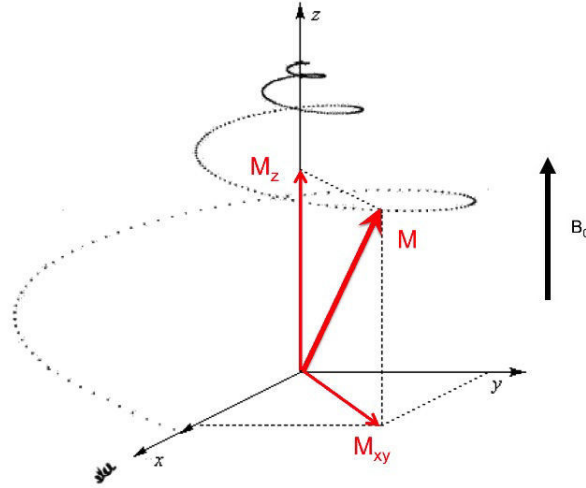


FIGURE 2.7 – Mouvement de l'aimantation nucléaire.

Tissus	$T1$ (ms)	$T2$ (ms)
Substance grise	950	100
Substance blanche	600	80
Muscle	900	50
LCR	4500	2200
Graisse	250	60
Sang	~ 1400	$\sim 180 \sim 250$

TABEAU 2.1 – Exemples de valeurs de $T1$ et $T2$ à 1,5 T et à 37° C [41].

Quelques exemples de valeurs de $T1$ et $T2$ à 1,5T Alors que le temps de relaxation $T2$ est assez indépendant du champ magnétique B_0 , les valeurs des temps de relaxation $T1$ des différents tissus dépendent du champ B_0 . En passant de 1,5T à 3 T, les valeurs des $T1$ seront augmentées.

L'équation du mouvement de l'aimantation est décrite par le système d'équations dites **équations de Bloch** :

$$\begin{cases} \frac{dM_x}{dt} = [\gamma[\vec{M}(t) \wedge \vec{B}(t)]_x - \frac{M_x(t)}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} = [\gamma[\vec{M}(t) \wedge \vec{B}(t)]_y - \frac{M_y(t)}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} = [\gamma[\vec{M}(t) \wedge \vec{B}(t)]_z - \frac{M_z(t) - M_0}{T_1} \end{cases} \quad (2.6)$$

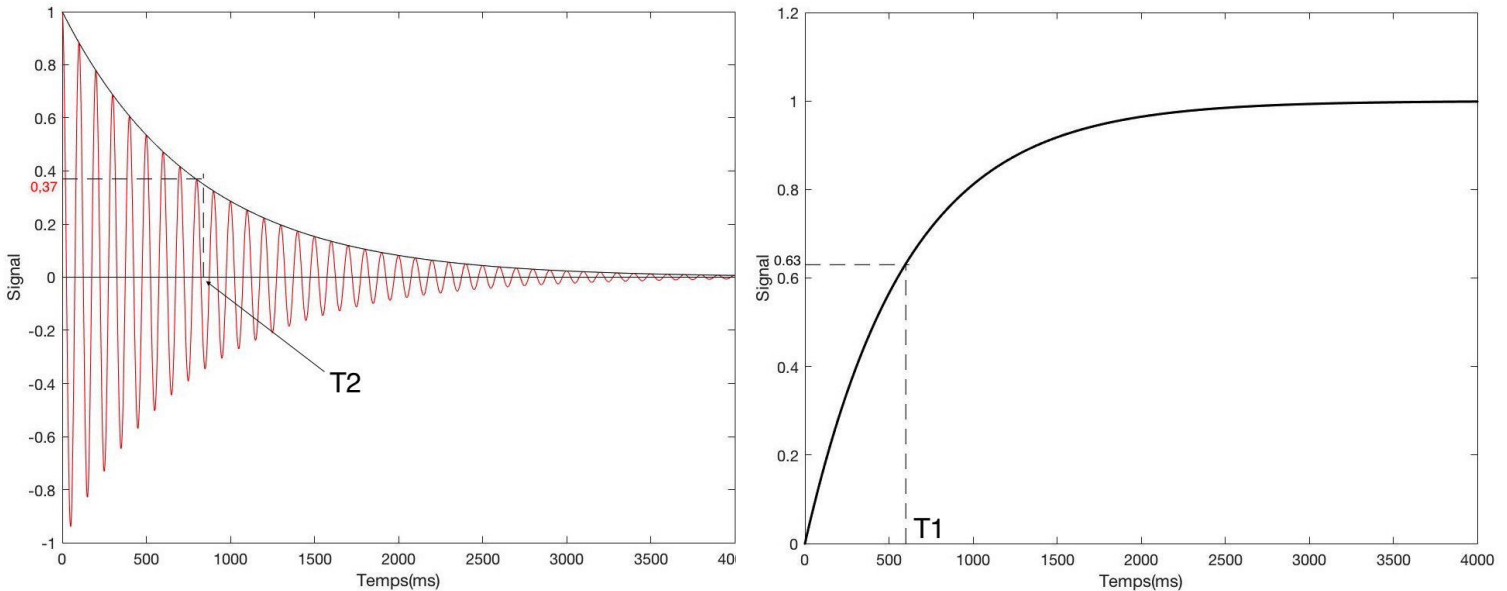
Les équations de Bloch décrivent le mouvement de l'aimantation de façon phénoménologique en incluant les termes d'amortissement dus à la relaxation spin-réseau (temps caractéristique $T1$) et la relation spin-spin (temps caractéristique $T2$).

La variation temporelle de cette aimantation peut induire, dans une bobine proche de l'échantillon, une tension qui après avoir été amplifiée, subit le décalage en fréquence adéquat et, avoir été numérisée, constituera le signal de RMN.

De façon pratique, les composantes M_x et M_y seront exploitées comme le signal utile.

2.1.3 Réception du signal RMN : Signal de précession libre ou free induction decay (FID)

La récupération du signal RMN est basée sur le principe de l'induction.



(a) Signal de précession libre ou free induction decay (FID) avec le temps caractéristique T_2 .

(b) Repousse de l'aimantation longitudinale après arrêt de l'impulsion RF avec le temps caractéristique T_1

FIGURE 2.8 – Après une impulsion radiofréquence (rf) qui bascule l'aimantation macroscopique longitudinale dans le plan transverse (ici $\alpha = 90^\circ$), il apparaît une aimantation transversale M_{xy} qui évolue au cours du temps. À l'arrêt de l'impulsion rf, elle décroît au profit de la repousse de l'aimantation longitudinale M_z .

À l'arrêt de l'impulsion rf, la variation temporelle de la composante transversale $M_{xy}(t)$ de l'aimantation \vec{M} va générer le signal de RMN reproduit sur la figure 2.8a. La détection de ce signal est réalisée par l'antenne de réception, en général, placée dans le plan (Oxy). Elle reçoit le signal induit à la fréquence de Larmor appelé signal de précession libre ou free induction decay (FID).

L'antenne de réception mesure un signal électrique proportionnel à l'aimantation transversale. Cependant, la décroissance du signal est très rapide avec un temps caractéristique T_2^* , il en résulte une disparition rapide du signal à mesurer. Nous verrons plus loin qu'il est possible d'isoler la décroissance en T_2 en utilisant une séquence dite d'écho de spin. Elle fait intervenir des impulsions 180° appelées impulsions de refocalisation. Cette séquence a été proposée et utilisée pour la première fois par Erwin Han en 1950. L'objectif de cette séquence est de s'affranchir des inhomogénéités intrinsèques du champ B_0 .

Par ailleurs, les temps de relaxation (T_1 , T_2 , T_2^*) sont des facteurs clés pour la détermination du contraste en IRM car ils sont différents pour chaque tissu. Ces différences sont mises à profit pour détecter et différencier les tissus sains des tissus altérés par une pathologie donnée.

2.1.4 Formation d'une image en IRM

Dans cette partie, nous verrons comment la physique de la RMN permet l'obtention des images en IRM. Pour former les images en IRM, il est nécessaire de localiser la provenance du signal en utilisant des schémas de codage spatial. Ces schémas sont basés sur l'utilisation d'un champ magnétique non uniforme qui permettra de localiser spatialement les spins en fonction de leur fréquence de Larmor

qui dépend du champ magnétique vu. Le codage spatial décrit dans la suite correspond à l'acquisition cartésienne d'une image en 2D pour une coupe d'un échantillon donné ou d'un patient.

Codage de l'information spatiale Le signal RMN est acquis dans un domaine fréquentiel appelé plan de Fourier (ou espace-k).

Le principe du codage de l'information spatiale repose sur la superposition de l'application de gradients de champ magnétique au champ magnétique statique \vec{B}_0 . Un premier gradient permet de sélectionner la coupe d'intérêt et son épaisseur. Les deux autres gradients sont respectivement un codage en phase et un codage en fréquence. Ils permettent conjointement de coder l'information spatiale des voxels du volume à imager.

La sélection de coupe La première étape de l'acquisition d'une image commence par la sélection de la coupe d'intérêt. Le principe est illustré sur la figure 2.9. En effet, il faut que l'impulsion rf ne fasse basculer l'aimantation macroscopique de cet échantillon de spins. Il faut donc pour ce faire appliquer de façon conjointe à l'impulsion rf un gradient de champ magnétique selon l'axe (Oz) qui va permettre de distinguer les spins en fonction de leur fréquence le long de l'axe d'application de ce gradient.

Seuls les protons de fréquence de précession comprise dans la bande passante de l'impulsion rf vont résonner lors de l'application de l'onde de rf. La bande passante correspond donc à la "gamme" de fréquences qui sera appliquée autour d'une fréquence centrale.

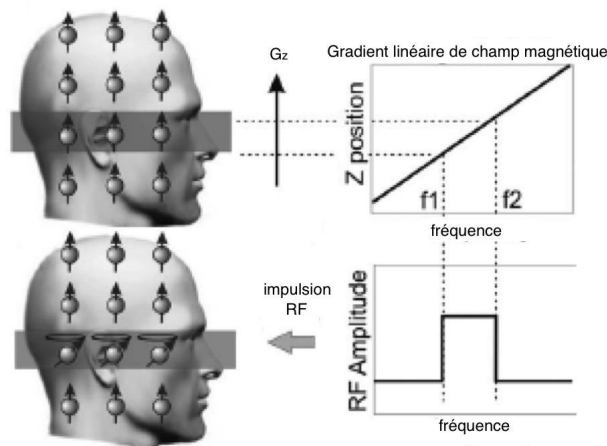


FIGURE 2.9 – Gradient de sélection de coupe : application du gradient suivant l'axe Oz pour la sélection de coupe à imager. [41]

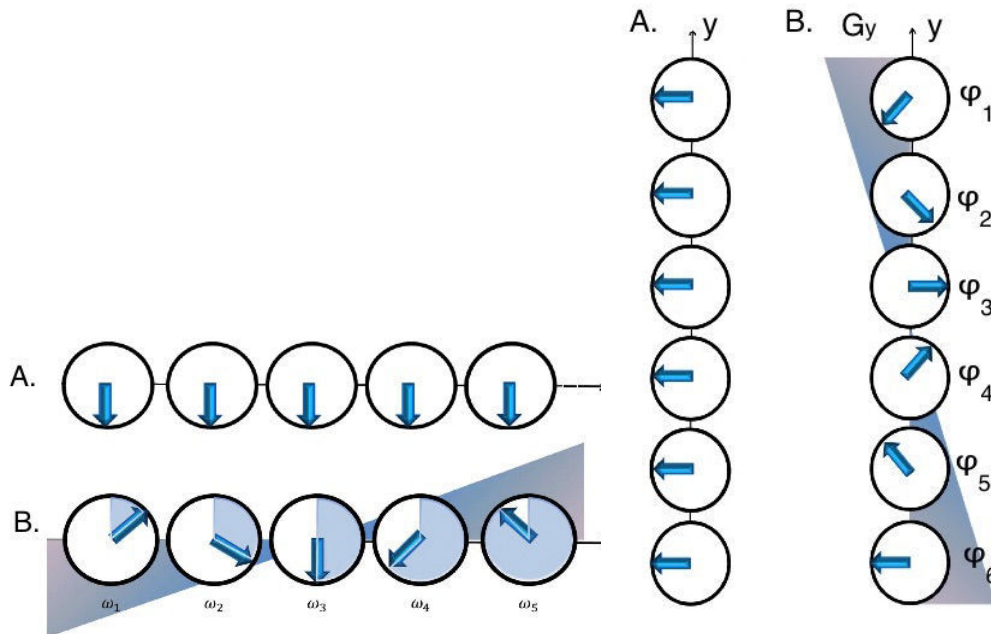
A la fin de l'application de l'impulsion rf, le gradient est renversé pour remettre en phase les aimantations des spins contenus dans la coupe sélectionnée.

Gradient de codage de fréquence Après l'excitation d'une coupe, un gradient de codage de fréquence (figure 2.10a) est appliqué dans une direction perpendiculaire lors de la lecture du signal, par exemple suivant l'axe (Ox). La fréquence de résonance des spins de la coupe sélectionnée dépend de leur position suivant l'axe (Ox). On peut donc différencier la localisation des spins car les spins des voxels qui sont situés à la même abscisse ont la même fréquence de précession. Le signal mesuré est une transformée de Fourier 1D du signal de la coupe.

Gradient de codage de phase En appliquant un gradient selon l'axe (Oy) entre l'impulsion rf et la lecture du signal, un gradient de phase est créé dans cette direction comme illustré sur la figure 2.10b. Lors de l'application du gradient, les spins à une ordonnée y précessent à la même fréquence. A l'arrêt du gradient, tous les spins de la coupe sélectionnée précessent de nouveau à la

même fréquence. Toutefois, suite l'application du gradient de codage de phase pendant une certaine durée, ils vont avoir les uns vis à vis des autres un déphasage qui dépendra de leur position suivant l'axe (Oy).

L'acquisition du signal se fait en général pour un pas (une valeur) de gradient de codage de phase donné. Il faut donc répéter la suite impulsion rf-lecture du signal autant de fois qu'il y a de pas de codage de phase.



(a) Gradient de codage de fréquence.

A. Spins en l'absence de gradient.

B. Phases différentes à l'arrêt du gradient de champ magnétique appliqué selon l'axe (Ox).

(b) Gradient de codage de phase

A. Spins en l'absence de gradient.

B. Phases différentes à l'arrêt du gradient de champ magnétique appliqué selon l'axe (Oy).

FIGURE 2.10 – Codage de l'information spatiale en IRM.

De l'espace-k (ou plan de Fourier) à l'image Le signal recueilli est proportionnel à la transformée de Fourier de l'aimantation transversale macroscopique.

Pour reconstruire l'image de la coupe, la méthode employée consiste à échantillonner le plan de Fourier soit à remplir la matrice (k_x, k_y) puis à en prendre la transformée de Fourier inverse. Le remplissage de l'espace-k se fait en utilisant les relations :

$$\begin{cases} k_x = \frac{\gamma G_x \cdot t_d}{2\pi} \\ k_y = \frac{\gamma G_y \cdot t}{2\pi} \end{cases} \quad (2.7)$$

avec t_d , la durée d'échantillonnage du plan de Fourier dans la direction du gradient de lecture et t la durée d'application du gradient de codage de phase.

Les coordonnées (k_x, k_y) dans l'espace de Fourier sont appelées fréquences spatiales. L'"image" complexe (matrice (k_x, k_y)) dans l'espace réciproque contient les mêmes informations que l'image à reconstruire dans l'espace direct mais n'est utilisée que pour l'acquisition des signaux.

En résumé, pour réaliser une image, l'utilisation des gradients de codage de fréquence et de phase permet l'acquisition de données brutes dans le domaine fréquentiel qui sont stockées dans le plan de Fourier. Le plan de Fourier est rempli dans un schéma d'acquisition dit cartésien ligne par ligne (figure 2.11) à chaque impulsion rf avec une double progression à la fois horizontale et verticale :

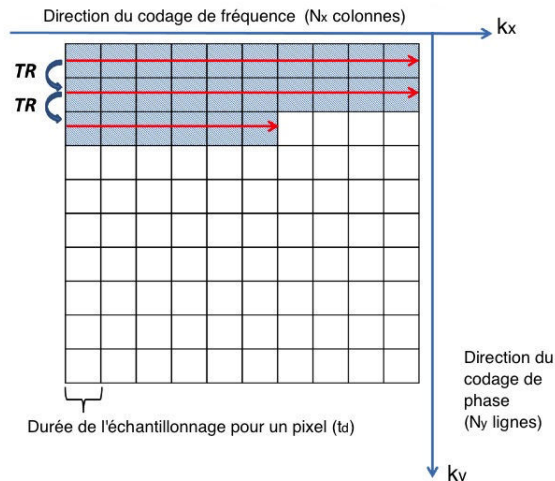


FIGURE 2.11 – Remplissage du plan de Fourier : une ligne est acquise en un temps de répétition TR suite à l'encodage spatial du signal.

- Le codage en fréquence par le gradient de lecture G_x permet la lecture d'une ligne par échantillonnage de chaque k_x (voir figure 2.10).
- L'incrémentation du codage de phase G_y permet d'obtenir de façon successive les différentes lignes du plan de Fourier. Chaque ligne est acquise au bout d'un temps nécessaire à la répétition de l'impulsion rf d'excitation. Ce temps est appelé **temps de répétition (TR)**.

2.1.5 Séquences anatomiques et fonctionnelles en IRM

Une séquence en IRM correspond à l'ensemble des étapes retraçant la chronologie de l'application de l'impulsion rf d'excitation, à l'encodage spatial et enfin à la lecture du signal. Le chronogramme est une représentation de cette chronologie complète. On distingue deux grands types de séquences de référence : la séquence d'écho de spin (**Spin Echo (SE)**) et la séquence d'écho de gradient (**GRadient Echo (GRE)**). Les autres séquences sont obtenues par quelques variantes ou par des combinaisons de ces deux familles de séquences.

Deux durées spécifiques caractérisent une séquence IRM :

- Le **temps d'écho (TE)** qui sépare l'application de l'impulsion rf de la lecture du signal.
- Le temps de répétition TR qui va séparer les deux impulsions rf de deux cycles successifs de la séquence.

La suite d'événements correspondant à un cycle constitue le motif d'une séquence.

2.1.5.1 Echo de spin

En 1950, Hahn a introduit cette séquence qui permet de s'affranchir des inhomogénéités dues au champ statique B_0 [42] qui provoquent une décroissance plus rapide du signal avec le temps caractéristique $T2^*$.

Son principe repose sur l'application d'une impulsion rf de 180° après une impulsion rf initiale de 90° (figure 2.12). Cette impulsion supplémentaire va provoquer une bascule de 180° de l'aimantation transversale qui a pour effet de compenser les déphasages dus aux inhomogénéités de champ statique B_0 en leur imposant un rephasage. Ce rephasage compensateur permet de retrouver le $T2$ vrai.

Le temps d'écho noté TE est la durée entre l'application de l'impulsion rf 90° initiale et le sommet de l'écho. La fenêtre d'acquisition du signal peut être centrée autour de l'instant TE.

Pour générer une image, il faut effectuer plusieurs fois le cycle d'impulsion 90° - 180° . L'enchaînement du motif impulsion 90° -délai $\frac{TE}{2}$ - impulsion 180° -délai $\frac{TE}{2}$ - acquisition- délai jusqu'au prochain

motif peut se représenter dans un chronogramme qui met en évidence également le TR .
Le TR est la durée qui sépare deux impulsions rf 90° initiales pour le cycle de l'écho de spin. Ce temps permet à l'aimantation longitudinale de repousser avec le temps caractéristique $T1$ et de se rapprocher de sa valeur d'équilibre thermique M_0 .
Le cycle d'impulsions est donc répété de façon à décrire chaque ligne du plan de Fourier.

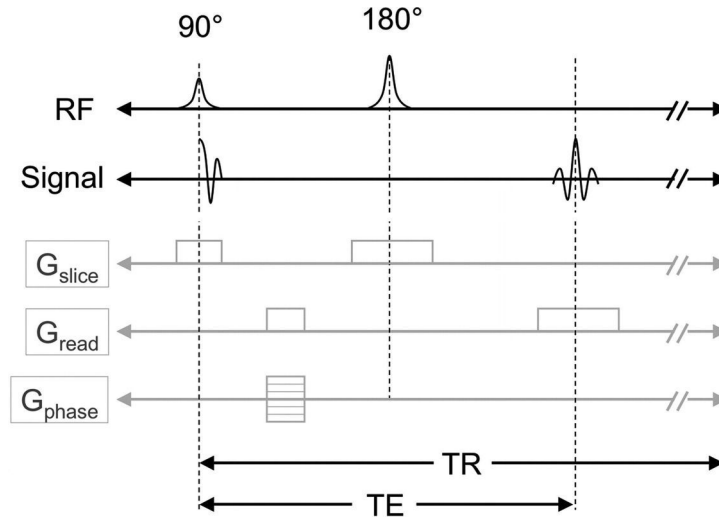


FIGURE 2.12 – Chronogramme (motif) de la séquence d'écho de spin. [43]

Le signal recueilli dépend donc des trois paramètres liés à l'échantillon ou au patient, M_0 , $T1$ et $T2$ mais aussi des deux paramètres TE et TR de la séquence. Il est décrit par :

$$S_{ES} = M_0 \cdot [1 - \exp(-\frac{TR}{T1})] \cdot \exp(-\frac{TE}{T2}) \quad (2.8)$$

Pondérations $T1$ et $T2$ d'une image La séquence d'écho de spin permet de sélectionner le contraste d'image choisi. En effet, les évolutions temporelles de l'aimantation longitudinale et transversale des tissus et structures du cerveau diffèrent avec des temps de relaxation distincts. Ces différences peuvent être mises à profit pour obtenir une image dite pondérée par le choix des paramètres TE et TR . On distingue les pondérations en $T1$, $T2$ et en densité de protons représentés sur la figure 2.13.

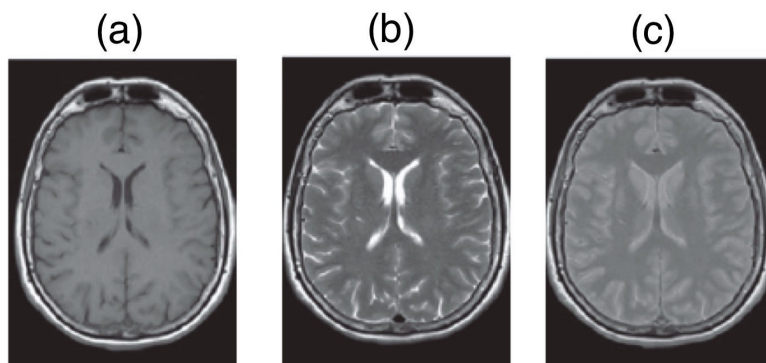


FIGURE 2.13 – Pondération d'une image. Source : [44].

- (a) Image pondérée en $T1$
- (b) Image pondérée en $T2$
- (c) Image pondérée en densité de protons.

Les différentes pondérations sont :

- Avec un **TE** court et **TR** court : pondération T_1 de l'image (figure 2.14).
- Avec un **TE** long et un **TR** long : pondération T_2 de l'image
- Avec un **TE** court et **TR** long : pondération en densité de protons.

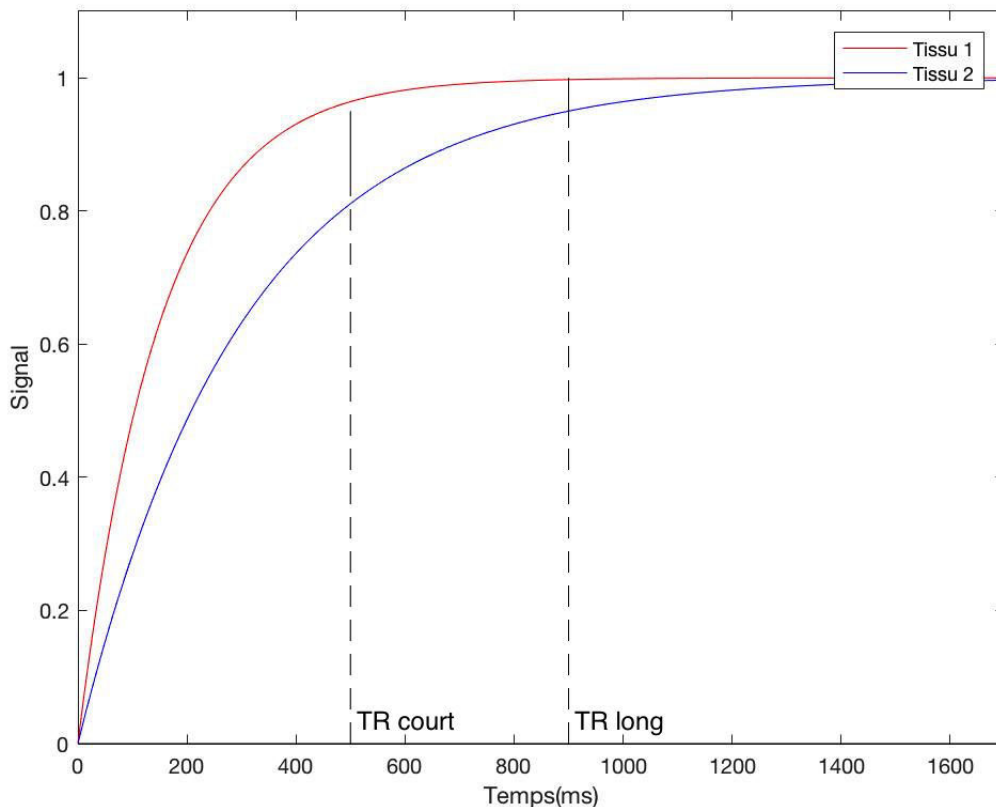


FIGURE 2.14 – Exemple du principe de la pondération T_1 : la différence entre les signaux simulés provenant de l'aimantation de deux tissus est significative à court TE, court TR .

Les séquences d'écho de spin sont utilisées en relaxométrie pour la mesure de T_1 et de T_2 . Elles sont privilégiées notamment pour les applications *in vivo* cliniques en cancérologie.

La refocalisation par l'application de l'impulsion 180° , compense les défauts d'inhomogénéités ce qui rend les images acquises avec les séquences d'écho de spin de grand intérêt par leur rapport signal-sur-bruit de grande qualité.

Elles ont toutefois des durées d'acquisition relativement longues du fait de la nécessité de TR suffisamment long pour la repousse de l'aimantation longitudinale.

Les séquences d'écho de spin sont souvent couplées avec des techniques qui permettent une accélération des acquisitions pour l'imagerie 3D, en particulier. Elles sont commercialement implémentées sous les noms de **Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement (RARE)**, **Turbo-RARE** ou **Spin Echo-Echo Planar Imaging (SE-EPI)**.

Echo de spin rapide L'idée est d'exploiter la durée ("temps mort") qui sépare l'impulsion 90° de l'impulsion 180° nécessaire au recueil de l'écho en vue de l'acquisition d'une ligne du plan de Fourier. Au lieu d'appliquer une seule impulsion 180° , on applique à des intervalles réguliers des impulsions 180° . On recueille donc autant d'échos que d'impulsions 180° appliquées. Chaque écho permet de remplir une ligne du plan de Fourier si on lui associe un codage de phase approprié. Elles sont commercialement implémentées sous les noms de **Fast Spin Echo (FSE)**, **Turbo Spin Echo (TSE)**. Ainsi, pendant un seul TR, il devient possible d'acquérir plusieurs lignes du plan de Fourier. Le

nombre de lignes de l'espace-k acquises pendant un TR correspond à la longueur du train d'échos (ou **Echo Train Length (ETL)**) appelé aussi Facteur Turbo. Il indique la réduction du temps d'acquisition des séquences d'écho de spin rapides par rapport à la séquence de base. Ces séquences rapides permettent donc l'obtention rapide d'images pondérées en T_2 .

2.1.5.2 Echo de gradient

La séquence d'écho de gradient est une alternative qui diminue significativement le **TR** et supprime l'impulsion **rf** 180° . Elle a été développée pour l'imagerie rapide. De plus, dans la séquence d'écho de gradient, contrairement à la séquence d'écho de spin, l'impulsion **rf** initiale bascule l'aimantation transversale d'un angle $\theta < 90^\circ$ ce qui permet la diminution du **TR** et par conséquent celle du temps d'acquisition. Le chronogramme de la séquence est donné sur la figure 2.15.

Toutefois, la suppression de l'impulsion de refocalisation pose la question de l'obtention d'un écho nécessaire au remplissage du plan de Fourier avec, de plus, l'interrogation quant à la possibilité d'obtenir d'une pondération T_2 .

La génération de l'écho dans la séquence d'écho de gradient s'obtient avec un ensemble de gradients appelés gradients bipolaires. La partie positive du gradient bipolaire permet notamment la lecture du signal.

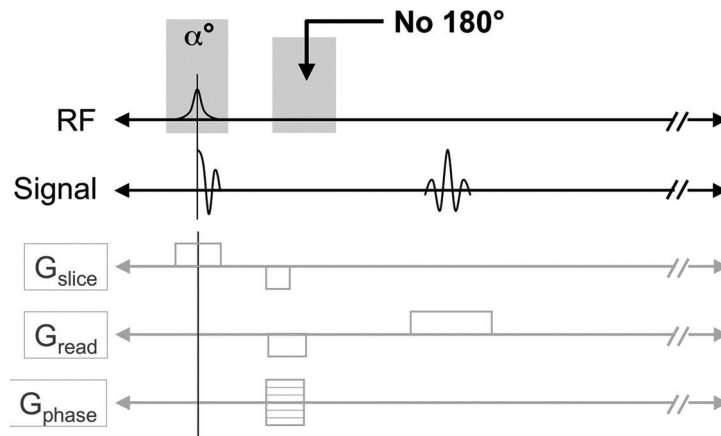


FIGURE 2.15 – Chronogramme de la séquence d'écho de gradient. [43]

Echo de gradient rapide Les séquences d'écho de gradient rapides et ultrarapides vont diminuer fortement le **TR** sans pénaliser significativement le rapport signal-sur-bruit. Néanmoins, une composante résiduelle de l'aimantation transversale persiste lors de l'impulsion **rf** suivante lorsque la valeur du **TR** devient comparable à celle des T_2^* des tissus.

Dans ce cas, il faut prendre en compte cette aimantation transversale résiduelle. Ces séquences emploient soit un brouillage de l'aimantation transverse visant à détruire l'aimantation transverse pour ne pas altérer la pondération T_1 (commercialement implémentées sous les noms de **SPOiled GRAdient Echo (SPGR)**, **Fast Low Angle Shot (FLASH)**, **TurboFLASH**, **Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE)**, **BRAin VOlume imaging (BRAVO)**), soit en recyclant complètement l'aimantation transverse avec des gradients équilibrés (séquence **True Fast Imaging with Steady Precession (TrueFISP)**, **Fast Imaging Employing Steady State Acquisition (FIESTA)**, **T2-Fast Field Echo (FFE)** ou **Balanced-FFE**).

Par ailleurs, la technique d'écho de gradient est sensible aux informations T_2^* et est par conséquent sensible aux inhomogénéités du champ statique B_0 . Elle est donc sensible aux artefacts métalliques et de susceptibilité magnétique. Cette sensibilité a été mise à profit pour la caractérisation des hématomes anciens notamment la détection de dépôts d'hemosidérine dans la pathologie de l'**AVC** par exemple.

En résumé, l'écho de gradient est très utilisée pour l'obtention rapide d'image de pondération $T1$, densité de protons et $T2^*$.

2.1.5.3 Annulation du signal du LCR : séquence d'inversion-récupération

Pour améliorer le contraste des séquences, on peut appliquer une séquence dite d'**inversion-récupération (IR)**. Elle se compose d'une impulsion rf de 180° appelée impulsion d'inversion. Cette impulsion inverse l'aimantation longitudinale, il n'y a donc pas initialement d'aimantation transversale. Il y a ensuite repousse de l'aimantation longitudinale comme illustré sur la figure 2.16. Pour mesurer une aimantation transversale, après un **temps d'inversion (TI)**, on applique une impulsion rf 90° , l'écho peut être recueilli à l'instant **TE** ou sinon après une impulsion 180° . Dans ce dernier cas la séquence est nommée séquence inversion récupération d'écho de spin (**IR-SE**). Ce cycle d'impulsions est ensuite recommencé après un temps **TR**.

Cette séquence permet donc l'annulation du signal provenant d'un type de tissu donné en fonction de son temps de relaxation $T1$. Cette annulation peut être mise à profit pour en effectuer la suppression du **LCR** dans les images dans la séquence **FLuid Attenuated inversion-recovery (FLAIR)** qui annule son signal avec un temps d'inversion fixé à $TI \geq 2000$ ms à 1,5T typiquement .

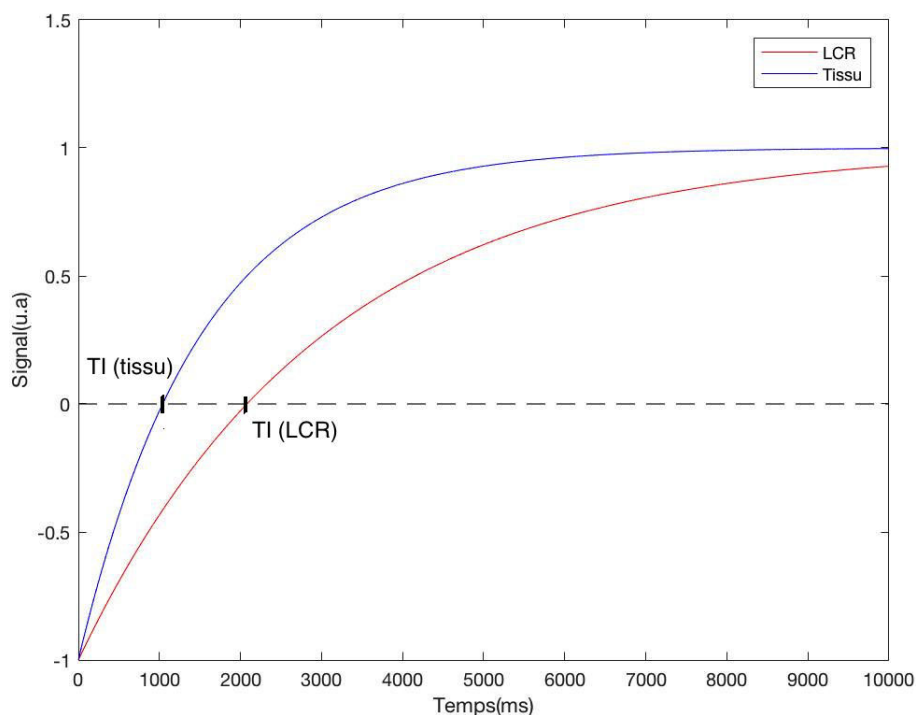


FIGURE 2.16 – Signal simulé provenant du cerveau obtenu avec une séquence d'inversion-récupération. Pour $TI \geq 1500$ ms, il y a suppression du signal du LCR ce qui est exploité dans la séquence FLAIR

La séquence FLAIR est bien adaptée à l'imagerie du cerveau. Cette séquence améliore la détection des lésions du parenchyme cérébral, particulièrement celles qui sont localisées à l'interface parenchyme cérébral/LCR comme les pathologies de la substance blanche et l'AVC.

2.1.6 Rapport signal-sur-bruit et temps d'acquisition en IRM.

L'application des séquences sur des patients en pratique clinique exige de trouver un compromis entre la durée d'acquisition des images (confort des patients, minimisation des artéfacts) d'une part, et d'autre part, la qualité des images mesurées par le rapport signal-sur-bruit disponible et la résolution

spatiale effective.

Le rapport signal-sur-bruit par unité de temps est un bon indicateur de ce compromis à optimiser.

2.1.6.1 Temps d'acquisition et rapport signal-sur-bruit d'une séquence

Une première estimation du temps d'acquisition T_A d'une séquence est donnée par le produit du TR, du nombre de pas de codage en phase N_y utilisé pour remplir l'espace-k et du nombre d'accumulations du signal N_{ex} pour moyennner le signal recueilli. Ainsi, la durée d'acquisition (TA) d'une séquence 2D est donnée par la relation :

$$T_A = T_R \cdot N_y \cdot N_{ex} \quad (2.9)$$

Cette durée est d'autant plus longue que le TR, la taille de la matrice et le nombre d'accumulations de signaux à moyennner est important.

Pour exploiter de façon quantitative une image, elle doit posséder un **rapport signal-sur-bruit (RSB)** suffisant afin d'augmenter la justesse et la précision des mesures.

Le rapport signal-sur-bruit est défini par la relation :

$$RSB \simeq \frac{V_{voxel} \cdot \sqrt{N_y} \cdot \sqrt{N_{ex}}}{\sqrt{BP}} \quad (2.10)$$

La répétition du remplissage de l'espace k permet d'augmenter le **RSB** de l'image (multiplication par le facteur $\sqrt{N_{EX}}$). Ce moyennage reste toutefois un moyen assez limité pour augmenter le rapport signal-sur-bruit.

Le rapport signal-sur-bruit dépend, outre le nombre de pas de codage en phase N_y et du nombre d'accumulations du signal N_{ex} , du volume du voxel $V_{voxel} = \Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta z$ et de la bande passante BP du récepteur.

Imagerie 3D Une façon de reconstituer un volume consiste à juxtaposer des coupes acquises successivement. Une autre façon d'obtenir un volume est le codage dans trois directions de l'espace en sélectionnant une coupe très large dans laquelle on applique deux gradients de codage de phase et un codage de fréquence. Il en résulte des durées d'acquisition relativement longues pour l'obtention d'un volume.

L'avantage des acquisitions 3D versus 2D est l'augmentation du rapport signal-sur-bruit car N_y devient $N_{p,1} * N_{p,2}$ avec $N_{p,1}$ le nombre de pas de codage dans la première direction de codage de la phase et $N_{p,2}$, celui dans la deuxième direction de codage de phase.

2.1.6.2 Bande passante en réception du signal

Elle correspond à l'ensemble des fréquences que contient le signal acquis. Plus la bande passante est élevée, plus la durée de lecture du signal sera faible. Ceci permet de diminuer le TE, le TR et l'intervalle de temps entre les échos. Par contre, une bande passante élevée correspond aussi à un bruit mesuré plus important, et par conséquent une diminution du rapport signal-sur-bruit disponible.

2.1.6.3 Résolution spatiale d'une image

L'augmentation de la taille de la matrice (N_x, N_y) qui entraîne la diminution du volume d'un voxel ($V_{voxel} = \Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta z$) est coûteuse en temps d'acquisition. Elle permet néanmoins l'amélioration de la résolution spatiale d'une image pour une acquisition 2D définie par :

$$\Delta x = \frac{FOV_x}{N_x} \text{ et } \Delta y = \frac{FOV_y}{N_y} \quad (2.11)$$

où le **Field Of View (FOV)** est le champ de vue d'acquisition de l'image. Un compromis doit donc être trouvé pour optimiser le rapport signal-sur-bruit par unité de temps des séquences. On peut

envisager pour diminuer le temps d'acquisition d'une séquence, de réduire le nombre d'accumulations N_{ex} nécessaire pour moyenner le signal, la réduction du nombre de pas de codage de phase N_y , au détriment de la résolution spatiale de l'image, la diminution du TR de la séquence, au détriment cette fois ci du contraste de la séquence.

2.1.7 Acquisitions rapides en IRM : autres techniques de remplissage du plan de Fourier

Le remplissage du plan de Fourier de façon linéaire est la méthode de base pour les séquences d'écho de spin et de gradient rapides, ou classiques. Il existe néanmoins d'autres méthodes pour remplir l'espace des k.

2.1.7.1 Autres techniques de remplissage du plan de Fourier

Pour réduire encore la durée d'acquisition, il faut maximiser l'information acquise en peu de moyennages et de codage de phase. Les données étant acquises dans le plan de Fourier, c'est l'échantillonnage dans ce plan qu'il faut alors optimiser.

Remplissage linéaire par alternance : Echo Planar Imaging (EPI) Le plan de Fourier peut être aussi acquis en un seul TR avec une seule acquisition en utilisant le module EPI. Le chronogramme de la séquence est représenté sur la figure 2.17. Le gradient de lecture est alternativement renversé pour couvrir la totalité de l'espace réciproque. Cette oscillation du gradient de lecture produit un train d'écho. Une ligne du plan de Fourier est acquise à chaque écho du train d'écho. Lorsque l'excitation est produite par une unique impulsion EPI-écho de gradient, le contraste sera essentiellement un contraste $T2^*$. Quand un module d'écho de spin produit l'excitation, on parle de séquence SE-EPI, le contraste sera en $T2$ si le centre de l'espace des k est acquis à TE.

Pour réduire la durée d'acquisition, il est possible de segmenter l'acquisition EPI (figure 2.17b) on parle de séquence EPI- segmenté en ayant recours à une bande passante plus large ou encore l'imagerie parallèle (décrite au prochain paragraphe). Cependant, cette stratégie rallonge la durée de la séquence qui devient plus sensible aux artéfacts liés aux mouvements du patient.

Acquisition segmentée Dans ce schéma d'acquisition, plusieurs lignes du plan de Fourier sont acquises à chaque TR via la génération d'un train d'échos. Une combinaison de ces données acquises aux différents TR permet la reconstruction complète du plan de Fourier.

Imagerie parallèle L'imagerie parallèle consiste à utiliser plusieurs antennes en réseau phasé. Les différents éléments d'antennes sont placés à différents endroits de l'échantillon étudié et acquièrent simultanément différentes lignes du plan de Fourier. Ce sous-échantillonnage permet par recombinaison des différentes données acquises chaque élément d'antenne de reconstruire l'image complète. Un facteur d'accélération A correspond à l'acquisition d'une ligne sur A du plan de Fourier. La durée d'acquisition d'une séquence devient :

$$T_A = \frac{TR \cdot N_y \cdot N_{ex}}{A_{parallele}} \quad (2.12)$$

Chaque élément d'antennes possédant son profil de sensibilité, une bonne reconstruction est assez délicate. En pratique, le facteur d'accélération ne dépasse pas 4.

Les séquences basées sur des algorithmes qui effectuent la reconstruction à partir des données acquises dans le domaine image sont connues sous les appellations Partially Parallel Imaging with Localized Sensitivity (PILS), SENSitivity Encoding (SENSE), Array Spatial Sensitivity Encoding Technique (ASSET)). Celles qui effectuent la reconstruction dans l'espace-k sont connues sous les

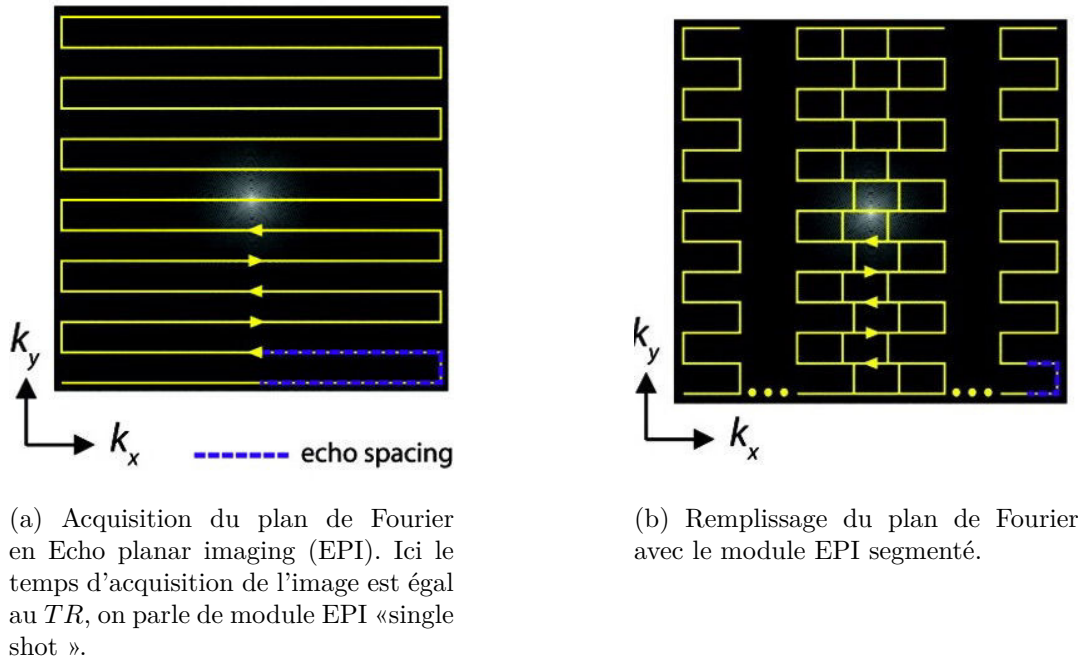


FIGURE 2.17 – Acquisition du plan de Fourier avec le module EPI.

noms **Si**Multaneous Acquisition of Spatial Harmonics (**SMASH**) et **Gene**Ralized Auto-calibrating Partially Parallel Acquisition (**GRAPPA**).

Les acquisitions radiales et spirales ([45], [46]) sont des stratégies non-cartésiennes de remplissage de l'espace- k . Elles permettent également une réduction du temps d'acquisition d'une séquence.

2.1.8 Angiographie IRM : imagerie des vaisseaux

Deux approches sont possibles : celles nécessitant l'injection d'un agent de contraste dans la circulation sanguine (**Angiographie par Résonance Magnétique (ARM)-gadolinium**) et celles qui exploitent les flux macroscopiques (**ARM par temps de vol** ou **ARM par contraste de phase**). L'**ARM par temps de vol (ARM-TOF)**, utilisée pour le diagnostic de l'**AVC** sera décrite dans ce paragraphe.

2.1.8.1 ARM par temps de vol ou time of flight (ARM-TOF)

Il s'agit de la technique utilisée notamment pour étudier les artères du polygone de Willis (figure 2.18) sans avoir recours à l'injection de **PDC** (chélate de gadolinium).

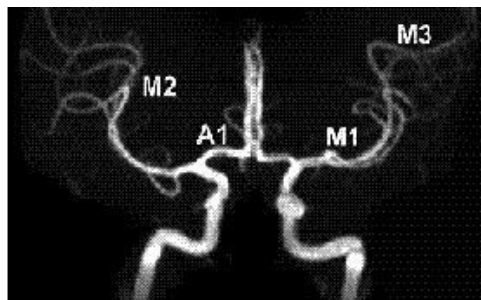


FIGURE 2.18 – ARM-TOF du polygone de Willis d'un sujet sain. *Encyclopédie médicale.*

L'**ARM-TOF** exploite le phénomène d'entrée de coupe qui permet de générer un rehaussement dit paradoxal du signal des flux circulatoires. Ce phénomène se base sur la mobilité des protons de l'eau du sang par rapport aux spins stationnaires des tissus. L'**ARM-TOF** va privilégier le signal

vasculaire entrant par rapport aux tissus environnant en saturant le signal des tissus stationnaires et en utilisant une compensation de flux dans la séquence. La compensation de flux est réalisée par l'ajout d'un troisième lobe aux gradients de sélection de coupe et de lecture.

L'aimantation macroscopique des spins stationnaires et mobiles repousse progressivement avec leurs temps caractéristiques $T1$. Cependant, les spins mobiles dont l'aimantation longitudinale a été basculée quittent la coupe à imager laissant la place à des protons non saturés dont l'aimantation est maximale. Il en résulte dans la coupe un signal élevé du sang circulant dans la coupe par rapport à celui des spins stationnaires qui se traduit par un hypersignal des vaisseaux dans lesquels le sang circule.

Outre les images anatomiques et des vaisseaux, l'IRM peut apporter d'autres informations telle la caractérisation de la diffusion moléculaire.

Dans un milieu biologique, les molécules d'eau sont animées de mouvements microscopiques aléatoires permanents du fait de leur énergie thermique. L'IRM de diffusion a pour objectif la mise en évidence de ces mouvements aléatoires dans l'eau des tissus.

Le signal IRM est sensibilisé à la diffusion par l'utilisation de gradients de diffusion, on parle d'imagerie pondérée en diffusion (**Diffusion Weighted Imaging (DWI)**). La sensibilité de l'imagerie de diffusion a été démontrée à partir de la fin des années 1980 notamment pour la détection précoce de lésions ischémiques. Son développement pour des applications neurologiques s'est poursuivi jusqu'à nos jours où l'imagerie de diffusion s'est imposée en routine clinique. Longtemps limitée à la neuroradiologie, les développements des séquences et de la technologie des gradients ont permis son extension à d'autres organes.

2.2 L'IRM de diffusion. Applications cliniques en neuroradiologie.

2.2.1 Diffusion moléculaire : bases physiques

Les mouvements aléatoires à l'échelle microscopique des molécules d'eau dans les tissus dépendent de leur environnement moléculaire.

2.2.1.1 Diffusion libre

Dans un milieu libre, les molécules sont animées de mouvements aléatoires qualifiés de mouvements browniens. Pour un système non uniforme au sein lequel un flux macroscopique de particules peut être observé, le phénomène de diffusion est décrit par l'équation de diffusion généralisée :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \cdot \Delta c \quad (2.13)$$

Il s'agit d'une équation linéaire, du premier ordre par rapport au temps ce qui traduit l'irréversibilité du phénomène de diffusion, et du second ordre par rapport à l'espace (opérateur laplacien Δ).

Sa résolution indique que la probabilité de trouver une particule initialement localisée en r_0 à une position r à l'instant t , suit une distribution gaussienne. Le coefficient de diffusion D dépend de :

- La taille des molécules
- La température du milieu
- La viscosité du milieu

Le coefficient de diffusion de l'eau pure, constituée d'une population de molécules d'eau "libre" diffusant à une température de 37°C est $D \sim 3,0 \cdot 10^{-9} \text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, ce qui correspond à une distance de diffusion de $17 \mu\text{m}$ en 50ms .

2.2.1.2 Diffusion dans les tissus biologiques

Dans le cas où l'eau est libre, l'agitation moléculaire est importante, il en résulte une valeur élevée du coefficient de diffusion. Au contraire, dans les tissus, la complexité de la microstructure, à l'échelle cellulaire entrave la libre diffusion des molécules d'eau. L'agitation moléculaire est donc réduite à cause des obstacles. Dans le cerveau du sujet sain, par exemple, les fibres nerveuses de la substance blanche contraignent la libre diffusion des molécules d'eau. Dans certaines pathologies, comme l'ischémie cérébrale, la présence d'un oedème entraîne une altération de la libre circulation des molécules d'eau. Dans ces deux cas, la restriction de la diffusion est associée à une diminution du coefficient de diffusion comme l'illustre la figure 2.19.

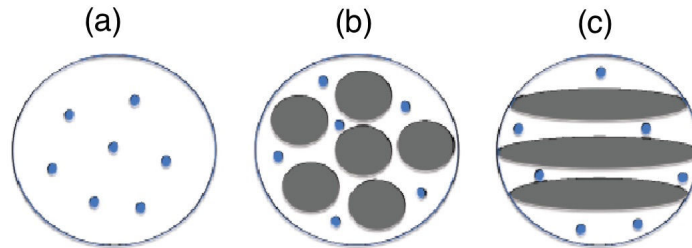


FIGURE 2.19 – Phénomène de diffusion : (a) Cas de l'eau libre (b) Restriction en présence de l'œdème (c) Restreinte le long des fibres de substance blanche par exemple.

On peut citer quelques ordres de grandeurs des coefficients de diffusion ($\times 10^{-3} m^2.s^{-1}$) comme par exemple pour la substance blanche : $D \sim 0,67 - 0,8$, substance grise corticale : $D \sim 0,8 - 1,0$, substance grise des noyaux gris centraux : $D \sim 0,7 - 0,85$, LCR : $D \sim 3,0 - 3,4$ ([47], [48], [49]).

L'influence de la diffusion sur le signal RMN a été décrite pour la première fois par Erwin Hahn avec la technique d'écho de spin [50] puis analysée par Carr et Purcell [51].

2.2.2 IRM de diffusion cérébrale.

2.2.2.1 Gradients de diffusion et séquence pondérée en diffusion

Dans les séquences habituelles clinique, la perte de signal provoquée par les spins mobiles évoluant dans les gradients d'imagerie n'est pas perceptible à l'échelle du voxel. Pour étudier la diffusion moléculaire en IRM on utilise de forts gradients supplémentaires dépendant du temps pour mesurer les coefficients de diffusion des différents tissus. Ces gradients sont appelés « gradients de diffusion ». Ils sont appliqués dans une direction donnée de l'espace après l'impulsion rf d'excitation. Cette technique a été développée en 1965 par Stejskal et Tanner [52]. Si les gradients de diffusion sont incorporés dans une séquence d'écho de spin, les gradients de diffusion ont la même polarité et sont séparés par l'impulsion 180° de refocalisation comme illustré dans la figure 2.20. Si les gradients sont incorporés dans une séquence d'écho de gradient, ils ont une polarité inversée.

2.2.2.2 Influence des gradients de diffusion sur le signal avec une séquence d'écho de spin

La séquence d'écho de spin permet de gagner en rapport signal-sur-bruit en comparaison d'une séquence d'écho de gradient grâce à la pondération en T_2 . La pondération en diffusion est introduite par l'application de gradients pulsés (Pulsed Gradients Spin-Echo (PGSE)).

Au niveau des spins stationnaires des tissus statiques, les déphasages induits par le premier gradient sont entièrement compensés par le second gradient qui suit l'impulsion rf de 180° . Le signal des spins stationnaires n'est pas donc modifié par le module de diffusion.

En ce qui concerne les spins mobiles animés de mouvements aléatoires, les déphasages provoqués par le premier gradient ne sont pas compensés par le second gradient. Il y a donc atténuation du signal

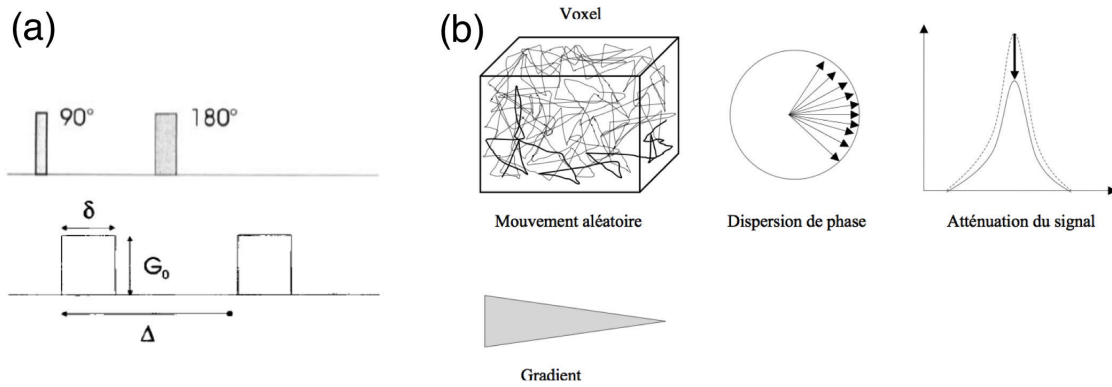


FIGURE 2.20 – (a) Application des gradients de diffusion dans une séquence d'écho de spin pour l'obtention d'images pondérées en diffusion. (b) L'application de ces gradients de diffusion provoque une diminution du signal en présence de diffusion. Cette atténuation est d'autant plus marquée que les mouvements moléculaires sont importants ([53])

provenant d'un voxel. Cette diminution est d'autant plus marquée que les mouvements browniens sont rapides. Le LCR est un exemple de milieu présentant des mouvements moléculaires importants, il apparaît donc en hyposignal sur les images pondérées en diffusion par rapport au reste du parenchyme cérébral qui, présentant des mouvements browniens moins importants apparaît en isodensité sur les images pondérées en diffusion.

L'atténuation du signal due à la diffusion est modélisée comme une fonction d'un facteur de pondération lié au gradient de diffusion.

$$S(b) = S_0 \cdot \exp(-bD) \quad (2.14)$$

Avec $S(b)$ et S_0 respectivement le signal RMN mesuré avec et sans application des gradients de diffusion, D le coefficient de diffusion et b une valeur scalaire qui dépend des paramètres des gradients de diffusion (amplitude et durées des gradients appliqués) mais aussi des paramètres des gradients utilisés pour le codage spatial de l'image.

L'exploitation du « facteur b » (ou b-value), exprimé en $s.mm^{-2}$ pour de potentielles applications cliniques doit une forte contribution en IRM de diffusion moléculaire à Denis Le Bihan [54]. Plus la valeur du facteur de pondération est importante, plus la séquence est sensible au phénomène de diffusion.

Dans le cas de la séquence de Stejskal et Tanner employée en routine clinique, la valeur de b est donnée par :

$$b = \gamma^2 \cdot G_0^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (2.15)$$

avec γ , le rapport gyromagnétique, G_0 , l'amplitude des gradients de diffusion, Δ , la durée qui sépare les deux impulsions des gradients de diffusion et δ , la durée d'application des gradients de diffusion.

Les valeurs usuelles de b utilisées pour l'imagerie pondérée en diffusion en routine clinique s'étendent de 0 à environ $1000 s.mm^2$ selon l'organe exploré (figure 2.21). La valeur maximale de b est liée à des considérations techniques en lien avec la puissance des gradients et au rapport signal-sur-bruit disponibles.

Les grandes valeurs de b permettent la détection de déplacements de faible amplitude à savoir la diffusion extra-cellulaire ($200 < b < 1500 s.mm^{-2}$) et au-delà de $10\,000 s.mm^{-2}$, l'étude de compartiments intra-cellulaires serait accessible.

Si la diffusion est isotrope, comme dans le cas, en bonne approximation pour la substance grise du cerveau, les contributions de l'application de gradients de diffusion dans les trois directions peuvent être additionnées.

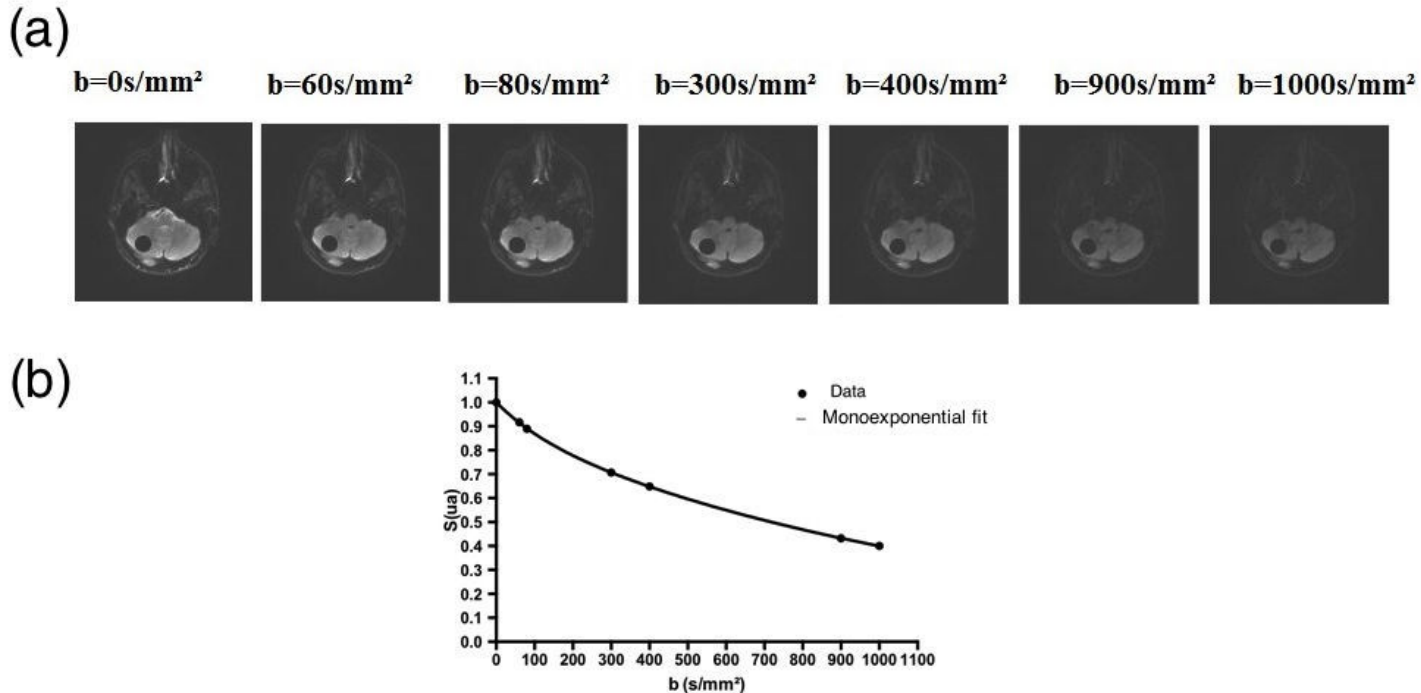


FIGURE 2.21 – (a) Images d'un volontaire sain du CHU de Fort-de-France. La séquence de diffusion utilisée est une séquence de spin écho avec un module EPI. Sept valeurs de b ont été utilisées. Dans la région d'intérêt étudiée (disque en noir) dans le cervelet, le signal IRM de décroissance est ajusté avec le modèle standard monoexponentiel de la diffusion. Les paramètres quantitatifs liés à la diffusion peuvent être extraits ((b))

2.2.2.3 DWI : séquences d'imagerie de diffusion

Différentes séquences d'imagerie de diffusion ont été développées tirant profit de l'évolution des systèmes de gradients plus performants (amplitude maximale, temps de montée des gradients) et des stratégies d'acquisition du plan de Fourier pour la reconstruction des images.

Séquence écho-planar en écho de spin Pour les applications neurologiques, en routine clinique, la séquence la plus répandue pour la mesure de la diffusion moléculaire est une séquence d'écho de spin (Single Shot SE-EPI) incorporant un module de lecture EPI single-shot. Ce module permet une acquisition rapide du plan de Fourier en plus de l'utilisation de gradients importants nécessaires à la pondération en diffusion. Il en résulte une moindre sensibilité aux artefacts de mouvement. Cependant ces séquences très rapides sont soumises aux artefacts de susceptibilité magnétiques, aux défauts d'uniformités du champ statique \vec{B}_0 et aux distorsions géométriques induites par les courants de Foucault lors de la montée et descente des gradients.

Les séquences d'EPI segmenté (Multi-Shot SE-EPI) sont moins sensibles aux artefacts liés aux défauts d'homogénéités du champ statique. Elles sont par contre plus sensibles aux artefacts de mouvement.

2.2.3 Coefficient de diffusion apparent (ou ADC)

L'obtention de cette image pondérée en diffusion est toutefois affectée par la relaxation avec les temps caractéristiques T_2 (et T_1). Selon les conditions physiologiques et pathologiques, l'influence de ces paramètres n'est pas identique et les variations d'intensité sur l'image brute peuvent être difficiles à interpréter. Pour une interprétation aisée en routine clinique, des images paramétriques sont préférables.

L'incorporation de gradients de diffusion en plus des gradients d'imagerie permet de produire des

cartes in vivo du coefficient de diffusion dans les différents tissus. Le coefficient de diffusion incorpore cependant d'autres effets négligés dans la modélisation (liés à la microcirculation sanguine à l'échelle du voxel par exemple). Il est pour cette raison appelé le « coefficient de diffusion apparent » (ADC).

Théoriquement, il est possible de s'affranchir du contraste $T2$ et d'obtenir des cartographies des coefficients de diffusion en faisant au moins deux acquisitions avec deux facteurs de pondération différents. Par exemple, l'une sans pondération de diffusion $b=0 \text{ s.mm}^{-2}$ et l'autre à une valeur b quelconque.

L'ADC s'obtient à partir de la relation :

$$\frac{S}{S_0} = \exp(-b.ADC) \quad (2.16)$$

L'expression de l'ADC extrait de deux acquisitions avec des facteurs de pondération différents ($b=0 \text{ s/mm}^2$ et b quelconque) s'en déduit :

$$ADC = -\frac{1}{b} \cdot \ln\left(\frac{S}{S_0}\right) \quad (2.17)$$

Il est exprimé en $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$. Une cartographie d'ADC peut être reconstruite avec une approche pixel par pixel, pour chaque coupe. Cette cartographie est d'un grand intérêt diagnostique, en effet, les tissus pour lesquels une restriction de la diffusion a lieu seront des zones en hyposignal sur la cartographie ADC contrairement à l'image brute pondérée en diffusion où elles seront en hypersignal. En général, pour le cerveau les deux acquisitions sont réalisées pour $b=0 \text{ s.mm}^{-2}$ et $b=1000 \text{ s.mm}^{-2}$. Le cas d'un patient admis en urgence pour suspicion d'AVC est présenté sur la figure 2.22.

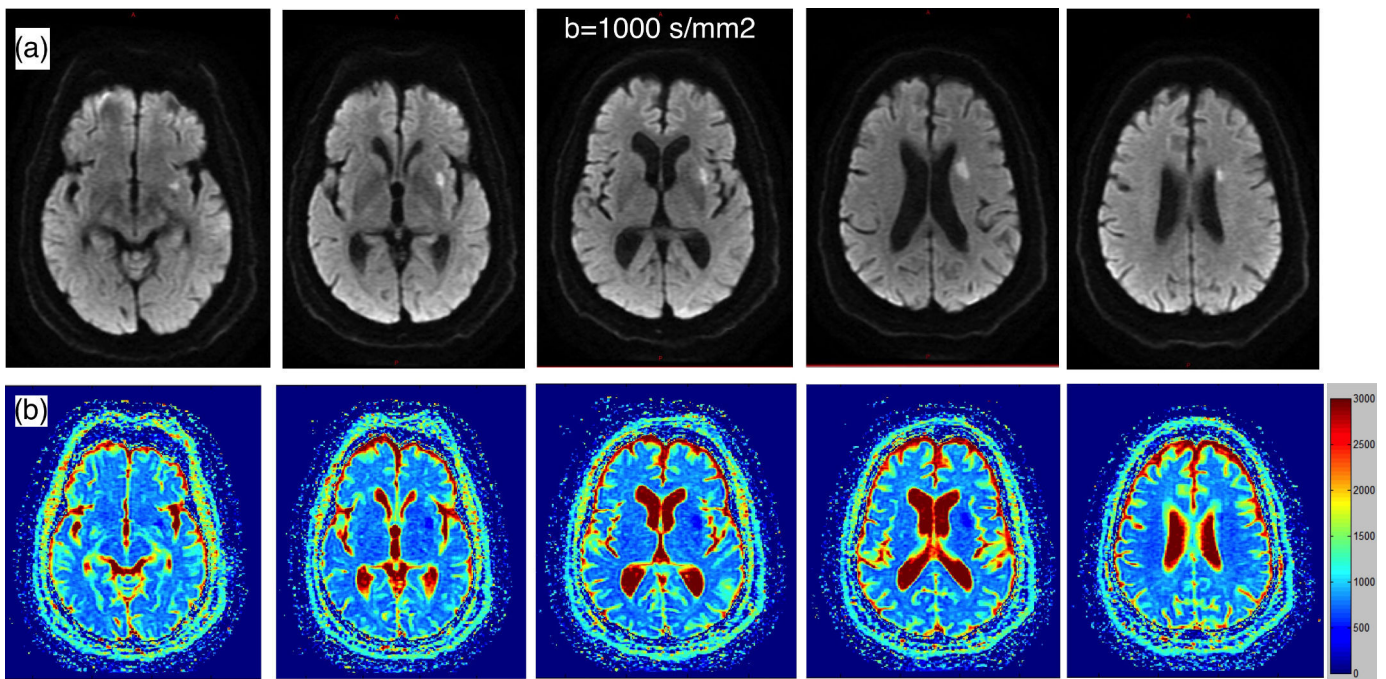


FIGURE 2.22 – (a) Images pondérées en diffusion (diffusion weighted imaging, DWI) avec $b=1000 \text{ s.mm}^{-2}$ et les cartographies de coefficient de diffusion apparent (ADC) correspondantes obtenues à l'IRM 1,5T du CHU de Fort-de-France, Martinique. Patient pris en charge en urgence avec un AVCi en phase aigüe. Pour chaque coupe, l'utilisation de plusieurs valeurs de b (ici 7 valeurs de $b=0$ à $b=1000 \text{ s.mm}^{-2}$) permet d'obtenir un jeu d'images pondérées en diffusion pour chaque b . L'ajustement de la décroissance du signal de diffusion avec les différentes valeurs de b dans chaque pixel permet de reconstituer des cartographies de coefficients de diffusion apparent (ADC). Dans le cas du patient, l'hypersignal sur les images brutes pondérées en diffusion est corrélé avec une restriction de l'ADC confirmant ainsi le diagnostic d'AVCi (b).

Il est important de noter que l'ADC mesuré en IRM, dépend fortement des paramètres d'acquisition de la séquence, comme la durée d'application des gradients (δ), l'intervalle de temps entre leur application (Δ) et leur amplitude (G) [55].

Par ailleurs, l'organisation microstructurale des tissus entrave la libre diffusion des molécules d'eau créant ainsi des barrières et des compartiments. L'hypothèse d'une diffusion gaussienne étant mise à défaut, des modèles plus réalistes de la diffusion ont été développés pour la prise en compte de cet écart au modèle gaussien. Le modèle de Kurtosis qui a été utilisé dans ces travaux de thèse sera présenté.

2.2.4 Diffusion non gaussienne. Modèle de Kurtosis (DKI)

2.2.4.1 Comportement non gaussien de la diffusion

Précédemment, nous avons vu que l'imagerie conventionnelle de diffusion est une technique sensible mais peu spécifique car les coefficients de diffusion apparent (ADC) des différents tissus du parenchyme cérébral sont similaires. Toutefois, l'utilisation de valeurs élevées de b dans le cerveau ($b \geq 1500 \text{ s.mm}^{-2}$ typiquement) fait apparaître la déviation du signal de diffusion d'un comportement de décroissance purement mono exponentielle [56]. Cette déviation à la décroissance monoexponentielle du signal de diffusion caractérise le phénomène de diffusion non gaussienne (figure 2.23). Ce comportement rend compte des propriétés des tissus à l'échelle microscopique à savoir l'existence de compartiments et de zones de restrictions de la diffusion [57].

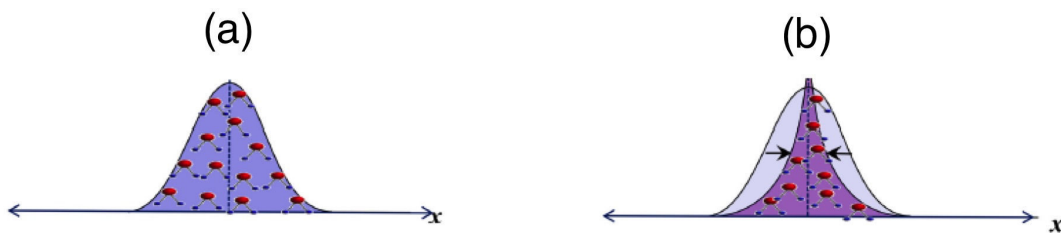


FIGURE 2.23 – (a). Distribution gaussienne des probabilités de déplacement des molécules d'eau dans un milieu libre ($K=0$) (b). En cas de diffusion restreinte ou entravée, la distribution s'écarte d'une distribution gaussienne ($K>0$). L'ADC devient également insuffisant pour décrire la décroissance du signal de diffusion.

La largeur de cette distribution gaussienne est proportionnelle au coefficient de diffusion. Cependant pour des durées de diffusion de l'ordre de la dizaine de millisecondes, la structure complexe de la plupart des tissus, en particulier la nature différente des cellules et des membranes les constituant peut provoquer un changement de la distribution de probabilité qui dévie d'une forme gaussienne [58]. L'exploitation de paramètres quantitatifs liés au comportement de la diffusion, en particulier l'écart au comportement gaussien pourra améliorer la spécificité des mesures de diffusion. En effet, plusieurs études ont montré le potentiel de l'utilisation de données issues de la prise en compte de la diffusion non gaussienne pour les applications in vivo ([59], [60], [61], [62]).

Néanmoins, la mesure de l'écart au comportement gaussien avec une bonne précision nécessite, d'une part l'acquisition d'un plus grand nombre de valeurs de b ([63],[64]) et, d'autre part, un meilleur rapport signal sur bruit que celui requis pour la simple détermination de l'ADC. Ainsi, afin de pouvoir exploiter le plus largement possible la diffusion non gaussienne comme une nouvelle imagerie de contraste, il est nécessaire d'avoir des modèles qui décrivent bien le signal aux valeurs élevées de b (figure 2.24). De plus, il est souhaitable que ces modèles ne dépendent pas fortement de l'équipement accessible en clinique pour être le plus largement que possible applicables. Il y a deux façons d'analyser donc le signal issu des séquences pondérées en diffusion avec des valeurs élevées de b :

- une approche géométrique basée sur des modélisations élaborées des tissus,

- une approche non géométrique qui exploite simplement les mesures caractérisant l'écart au comportement gaussien.

Les modèles géométriques ([65], [66], [67]) sont basés sur les caractéristiques des tissus et prennent en considération des effets explicites tels : la compartimentation, la tortuosité extracellulaire, la perméabilité ou les taux d'échange, la distribution des tailles d'axones, de l'orientation des fibres et la flexibilité des paquets de fibres de substance blanche sur la diffusion moléculaire.

L'analyse des mesures de la diffusion avec ces modèles permet d'avoir une caractérisation poussée de la microstructure des tissus mais la contrepartie de cette précision est la nécessité de disposer d'un grand nombre de paramètres pour réaliser un ajustement correct. Il en résulte une durée allongée des mesures. Néanmoins, en dépit des exigences de ces techniques, des résultats cliniques préliminaires prometteurs ont été publiés chez l'homme [68].

Concernant l'approche non géométrique, elle peut être appliquée à n'importe quelle géométrie et par conséquent elle peut être utilisée aussi bien pour de l'imagerie cérébrale que pour l'imagerie du corps entier. Ces techniques utilisent un nombre limité de paramètres libres ce qui permet des mesures plus compatibles avec les protocoles cliniques. De plus, le post traitement des données utilise un plus faible nombre de paramètres ajustables que dans le cas des modèles géométriques.

Les cartographies paramétriques issues de l'estimation de l'écart au comportement gaussien avec ces modèles sont utilisées comme un nouveau contraste d'image.

Cependant cette approche non-géométrique présente l'inconvénient que les paramètres extraits sont indirectement reliés aux propriétés du tissu. Il est toutefois possible de faire a posteriori un lien par le biais de simulations ou de considérations analytiques entre les paramètres mesurés et les caractéristiques réelles des tissus ([69],[70]).

Les modèles les plus attractifs basés sur l'approche non géométrique font intervenir trois paramètres : l'un permet généralement de quantifier la diffusion, un autre, l'écart au comportement gaussien et enfin le dernier évalue l'intensité du signal en absence de pondération en diffusion.

Parmi les modèles les plus utilisés prenant en compte le modèle non gaussien de la diffusion on compte le modèle statistique de Yablonskyi, le modèle biexponentiel, le modèle d'exponentielles étiré et enfin le modèle de Kurtosis, **DKI** ([71], [72], [73], [74]).

De façon pratique, la principale limitation de l'application de ces différents modèles à des données cliniques est le rapport signal-sur-bruit disponible, garant de la précision et de l'exactitude des mesures. Parmi les modèles cités, le modèle de Kurtosis est le modèle potentiellement le plus robuste car il ne fait intervenir que deux paramètres à déterminer (ADC et $K = K_{app}$) contrairement aux autres modèles. La prochaine section présentera ce modèle qui a été choisi pour la suite des travaux réalisés au cours de la thèse.

2.2.4.2 Modèle de Kurtosis (Diffusional Kurtosis Imaging, **DKI**)

Notion de Kurtosis Le facteur de Kurtosis est un facteur statistique adimensionné de mesure de l'écart au comportement gaussien d'une distribution de probabilité aléatoire, comme la distribution de probabilité de déplacement de la diffusion moléculaire libre. En statistique, le moment d'ordre n ($n \in \mathbb{N}$) noté M_n d'une distribution est un indicateur de la dispersion de cette dernière autour de sa valeur moyenne. Il existe des moments remarquables tels l'écart-type par exemple défini comme la racine carrée du moment centré d'ordre 2.

Le kurtosis associé à la distribution de probabilité de déplacement décrivant la diffusion moléculaire est défini par :

$$K = \frac{M_4}{M_2^2} - 3 \quad (2.18)$$

Le cas $K=0$ correspond à une distribution gaussienne. Dans le cas de la restriction de diffusion, l'écart au comportement gaussien se traduit par $K>0$ (figure 2.23).

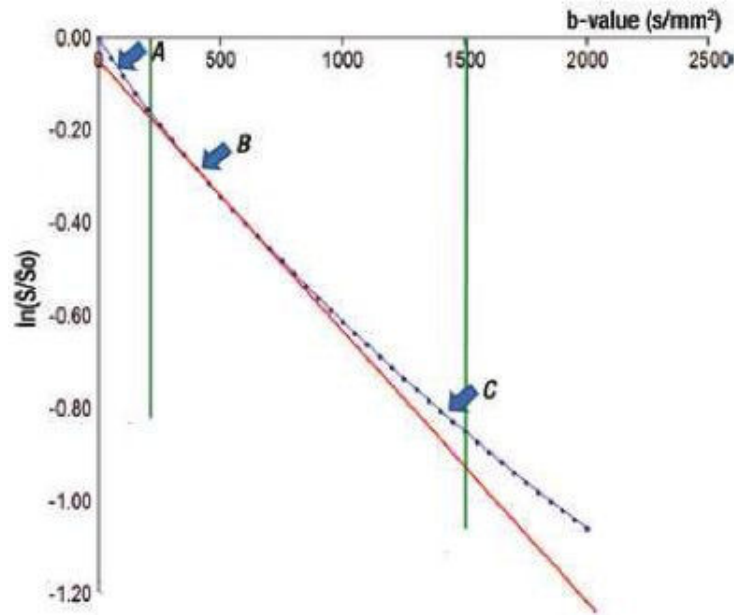


FIGURE 2.24 – Tracé (logarithmique) de l'atténuation du signal de diffusion montrant la pente (flèche B) correspondant au signal de diffusion pure pour des valeurs intermédiaires de b [75]. Pour les valeurs plus élevées de b , la pente diminue ce qui reflète l'écart au comportement gaussien. Il est à noter que pour les faibles valeurs de b (flèche A), la pente est plus élevée incluant l'effet IVIM dû à la perfusion (Chapitre3).

Application du modèle de Kurtosis à l'IRM de diffusion Partant de l'expression du signal de diffusion obtenue avec la séquence de Stejskal-Tanner, l'introduction du Kurtosis lié à la diffusion pour des valeurs élevées du facteur de pondération en diffusion b , se fait en considérant le développement en série de Taylor de l'expression du signal RMN sensibilisé à la diffusion, en particulier non gaussienne. Le signal de diffusion qui permet d'estimer simultanément le coefficient de diffusion D et le facteur de Kurtosis K est décrit par :

$$S(b) = S_0 \cdot \exp\left(-bD + \frac{1}{6} \cdot (b \cdot D)^2 \cdot K\right) \quad (2.19)$$

Pour déterminer les trois inconnues D , K et S_0 , un minimum de trois valeurs de b sont nécessaires.

Dans le cas d'une diffusion isotrope, comme dans la substance grise, l'application du modèle de Kurtosis à l'ajustement du signal de diffusion permet l'évaluation de deux paramètres indépendants le Kurtosis moyen K ou **Mean Kurtosis (MK)** et le coefficient de diffusion moyen D ou **Mean Diffusivity (MD)** similaire à celui estimé avec la méthode **Diffusion Tensor Imaging (DTI)** ([76], [77], [78]).

Des études préliminaires présentent des résultats encourageants de l'application de la méthode **DKI** à des pathologies comme l'ischémie cérébrale, la maladie d'Alzheimer, et la schizophrénie ([6], [3], [2], [4] [5]).

Interprétation biologique du facteur de Kurtosis. Valeurs maximales de b . Limites du modèle de Kurtosis Le facteur de Kurtosis est un paramètre phénoménologique supporté par l'observation de l'ajustement du signal de diffusion pour les valeurs élevées de b . Le développement théorique du modèle de Kurtosis indique pour sa validité dans son cerveau, une valeur maximale de $b \leq 3000 \text{ s.mm}^{-2}$ [79]. Cette limite doit toutefois être fixée en pratique dans le contexte du rapport signal-sur-bruit disponible.

Le facteur de Kurtosis apparaît comme un paramètre complémentaire aux informations de la diffusion pour une meilleure caractérisation des tissus sains et pathologiques du cerveau. Le facteur

de Kurtosis précise des caractéristiques liées à l'hétérogénéité des tissus et/ou aux échanges d'eau entre compartiments à l'échelle de la cellule. Ce paramètre, même s'il n'a pas de directe interprétation biophysique, de façon similaire à l'ADC, reflète l'interaction directe des molécules d'eau avec les membranes des cellules et des composants intracellulaires. Cette organisation à l'échelle cellulaire contribue à la restriction de la diffusion des molécules d'eau à l'origine de l'observation de la diffusion non gaussienne.

Parmi les limites de l'utilisation du modèle de Kurtosis pour ajuster les données, on retrouve ceux inhérents à l'analyse du signal de diffusion à savoir la relaxation T2, les effets dûs à l'application des gradients de diffusion, les artéfacts de mouvements, la composante perfusive présente aux faibles valeurs de b, la contamination du LCR et les erreurs dues à l'ajustement de données bruitées. L'influence de tous ces facteurs dépendent des temps caractéristiques de diffusion propres à la séquence employée.

2.3 L'IRM de perfusion cérébrale

2.3.1 Evaluation de la perfusion en IRM

2.3.1.1 Méthodes IRM d'estimation de la perfusion cérébrale

La perfusion correspond à la quantification de l'apport sanguin au niveau du réseau des capillaires. Sa mesure fournit des informations précieuses sur la délivrance du dioxygène et des nutriments aux tissus. Elle se distingue du flux sanguin qui renvoie à la circulation sanguine des artères principales et des veines.

On distingue en IRM deux grands types de méthodes d'imagerie de la perfusion :

1. Celles qui nécessitent l'injection d'un produit de contraste exogène : la plus utilisée en imagerie cérébrale pour l'ischémie est l'imagerie dynamique **Dynamic Susceptibility Contrast MRI (DSC-MRI)** de premier passage d'un PDC. Cette méthode nécessite l'administration intraveineuse rapide d'un produit de contraste paramagnétique ([80], [80], [81]). Les chélates de gadolinium, en particulier le Gd-DTPA (diéthylènetriaminepentacetate). La quantification exploite les différences de susceptibilité tissu/sang traversé par le PDC.
2. Celles ne nécessitant pas l'injection de produit de contraste exogène :
 - L'imagerie par marquage des spins artériel de l'eau (PDC endogène) appelée **ASL**
 - L'**IVIM** qui exploite le signal de diffusion aux faibles valeurs des facteurs de pondération b.

Les principaux paramètres d'intérêt pour la perfusion cérébrale (figure 2.25) dans la pathologie de l'AVC sont comme dans le cas du scanner injecté le volume sanguin cérébral (CBV), le débit sanguin cérébral (CBF), le temps de transit moyen (MTT) et le T_{max} (durée au maximum de la fonction résidu). Le niveau d'oxygénation et la perméabilité de la BHE sont également des paramètres utiles mais dont la mesure n'est pas toujours systématique (accessible avec une autre méthode de perfusion IRM injectée, la méthode **Dynamic Contrast Enhancement (DCE)** [82] non présentée ici.

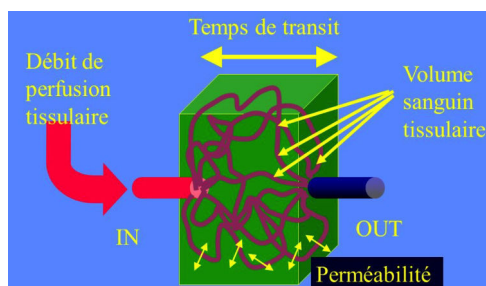


FIGURE 2.25 – Paramètre de perfusion cérébrale liés à la microcirculation.

Rappelons que le **CBV** est défini comme la fraction de volume sanguin présente à l'échelle du voxel. Il se réfère essentiellement à la microcirculation (artérioles, capillaires et veinules). Les contributions respectives des artérioles, des capillaires et des veinules au volume sanguin sont approximativement de 21%, 33% et 46% [83].

Il est à noter que des paramètres physiologiques comme la viscosité ou le taux d'hématocrites influent sur la détermination de la perfusion cérébrale [9].

2.3.1.2 Estimation des paramètres de perfusion par la méthode **DSC-MRI**

Il existe une relation linéaire entre les variations temporelles de l'intensité du signal et celles de la concentration du produit de contraste dans chaque voxel. La détermination des paramètres quantitatifs de la perfusion nécessite la mesure du signal mesuré provenant du compartement vasculaire dans chaque voxel mais aussi dans une artère, ce signal étant une mesure de référence pour la distribution de l'agent de contraste en aval dans la région d'intérêt.

Le calcul des paramètres de perfusion dans la méthode **DSC-MRI** de perfusion se base sur un algorithme qui prend en compte une fonction d'entrée artérielle (**Arterial Input Function (AIF)**), estimée à partir du signal dans une artère et/ou une fonction de sortie veineuse, estimée généralement au niveau du sinus sagittal supérieur.

Le **CBV** relatif peut être calculé simplement en mesurant l'aire sous la courbe de concentration du traceur au cours du temps. Si on note $c_a(t)$ la fonction d'entrée artérielle du **PDC** supposée constante dans tout l'organe étudié et $C_t(t)$ la concentration moyenne du traceur dans le voxel, on a :

$$CBV \propto \frac{\int_0^t C_t(t) dt}{\int_0^t c_a(t) dt} \quad (2.20)$$

Pour obtenir le **CBF**, il faut effectuer une déconvolution de $C_t(t)$ par $c_a(t)$ [84]. Ce processus de résolution de problème inverse est complexe et délicat à cause de la difficulté à déterminer la fonction d'entrée artérielle et de la sensibilité de la déconvolution au bruit.

En analysant les courbes des variations de signal mesuré pour chaque pixel, on obtient des cartes paramétriques comme illustré sur la figure 2.26. Dans chaque pixel, la courbe obtenue est approximée par une fonction gamma inversée pour éliminer la contribution de la recirculation du traceur [85]. Les calculs des grandeurs absolues **CBV**, **CBF** et du **MTT** peuvent être effectués à condition de connaître l'évolution temporelle de la concentration du **PDC** dans le compartiment artériel [86].

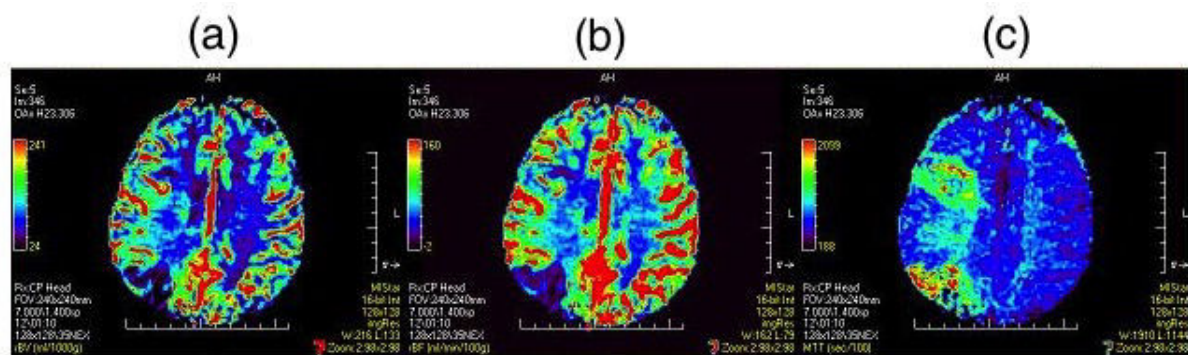


FIGURE 2.26 – Cartographies obtenues par imagerie IRM de susceptibilité de contraste dans le cas d'un AVC en phase aiguë.

(a) Volume sanguin cérébral (ou **CBV**), (b) Débit sanguin cérébral (ou **CBF**), (c) Temps de transit moyen (**TTM**). *Source : www.appollomit.com*

Par ailleurs, en cas de rupture de la **BHE**, comme dans le cas des tumeurs, il y a une fuite de l'agent de contraste du compartiment intravasculaire vers le compartiment extra vasculaire ce qui peut induire des erreurs de quantification des paramètres de perfusion.

2.3.2 Imagerie de perfusion par marquage des spin (ASL)

2.3.2.1 Principe de l'ASL

La méthode de perfusion par marquage de spins (ASL) est totalement non invasive. L'ASL est une technique différentielle pour laquelle deux acquisitions, l'une avec marquage magnétique des spins des protons artériels en amont du volume à imager et l'autre acquisition dite contrôle ([87], [88]) sont nécessaires. Le marquage est réalisé avec une impulsion rf appliquée au niveau des vaisseaux du cou. Après avoir été marqués, les protons artériels vont perfuser les tissus. Il y a un échange entre l'eau marquée du sang et l'eau des tissus à travers la BHE ce qui rend l'ASL sensible aux effets de transferts d'aimantation. A un instant TI (temps d'inversion), correspondant à la durée nécessaire pour que les protons marqués arrivent aux tissus, l'acquisition des images est réalisée avec un module d'imagerie rapide. L'acquisition contrôle, quant à elle est réalisée sans marquage artériel, les spins des protons artériels étant totalement relaxés, à l'équilibre. La soustraction entre ces deux acquisitions (figure 2.27) permet de supprimer le signal des tissus statiques et d'obtenir une image pondérée en perfusion (Perfusion Weighted Imaging (PWI)).

Ainsi, la différence entre ces deux acquisitions permet d'extraire des informations quantitatives et sous certaines conditions, il est possible d'obtenir en appliquant un modèle de quantification une cartographie du CBF exprimé en mL/min/100g. La quantification de la méthode ASL nécessite la connaissance ou la formulation d'hypothèses sur les valeurs des T_1 du sang et des tissus, l'efficacité de marquage, et les temps de transit dans les artères. De plus, la différence de signal entre les deux acquisitions est d'environ 1% ce qui implique un faible rapport signal-sur-bruit intrinsèque de la méthode ASL auquel il faut rajouter la contribution de la relaxation T_1 du sang qui diminue le signal mesurable. Pour obtenir un rapport signal-sur-bruit satisfaisant, plusieurs couples marquage-contrôle sont acquis puis moyennés.

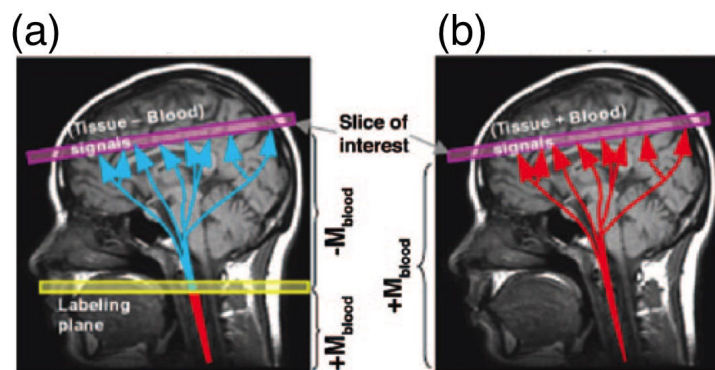


FIGURE 2.27 – Principe de l'ASL

- (a) Acquisition avec marquage de spins artériels
- (b) Acquisition contrôle pour la coupe à imager

La technique ASL peut être employée en utilisant une variété d'approches dans n'importe quel organe (reins, poumons, rétine, cœur et muscles) où le marquage artériel est possible. Cependant, les développements de cette méthode ont été accomplis principalement pour le cerveau car d'une part les voies artérielles sont bien définies pour le marquage et d'autre part la perfusion cérébrale y est plus élevée. Il existe trois approches principales pour le marquage des spins : le marquage pulsé (PASL) ([89], [90], [91]), le marquage continu (continuous ASL, CASL, [92], [93], [94]) et le marquage pseudo continu (pCASL). Elles se différencient par la façon de marquer le sang et par la condition de contrôle. Nous décrirons dans la suite la méthode pCASL sur laquelle repose la séquence ASL implémentée au CHU de Martinique que nous avons utilisée dans ce travail de thèse.

2.3.2.2 ASL pseudocontinu (pCASL)

Pour limiter l'importance des dépôts d'énergie dans les tissus provoqués par des impulsions rf continues et les difficultés d'implémentation en routine clinique de la méthode CASL, un marquage

pseudo continu peut être employé. La séquence associée **pCASL** effectue ce marquage pseudo-continu en utilisant un train d'impulsions **rf** de très courtes durées pendant une durée donnée (labeling time) de la même façon que le marquage continu. L'efficacité ϵ de marquage est de l'ordre de 85% soit un gain d'environ 30% par rapport à la méthode **CASL** [95]. Après une durée nécessaire aux spins marqués pour atteindre la coupe à imager (**Post Labeling Delay (PLD)**), les acquisitions des images sont lancées. L'avantage de cette technique sur la technique **CASL** est qu'elle peut être implémentée facilement avec un **Specific Absorption Rate (SAR)** diminué. La technique **pCASL** offre donc un bon compromis entre l'efficacité de marquage et le rapport signal-sur-bruit de l'image pondérée en perfusion. Par ailleurs, elle permet aussi la réduction des effets de transferts d'aimantation inhérents à la méthode **CASL**.

Cependant, selon les implémentations, elle peut présenter une sensibilité aux inhomogénéités du champ magnétique B_0 et aux courants de Foucault. Toutefois, la technique **pCASL** combine les avantages des deux autres techniques ce qui a encouragé son application en recherche clinique ces dernière années ([96], [97], [98]).

2.3.3 Quantification avec la méthode pCASL

2.3.3.1 Quantification du **CBF** en **pCASL**

Des cartographies du **CBF** peuvent être obtenue dans le modèle **pCASL** comme le montre la figure 2.28 à partir de la quantification issue du modèle de Buxton en utilisant la relation [99] :

$$CBF = \frac{\lambda \cdot \Delta S \cdot (1 - \exp(-\frac{t_{sat}}{T_{1,t}})) \cdot \exp(\frac{w}{T_{1,b}})}{2\epsilon T_{1,b} \cdot S_{ref} \cdot (1 - \exp(\frac{-\tau}{T_{1,b}}))} \quad (2.21)$$

avec λ le coefficient de partage tissus-sang pris égal à 0,9 pour le cerveau, ΔS est la différence de signal entre les images contrôle/ après marquage ; S_{ref} est le signal de l'image de référence (pondérée en densité de protons). t_{sat} est le temps de saturation des protons utilisés pour obtenir l'image pondérée en densité de protons (typiquement 2s) ; w est le temps d'inversion et τ la durée du marquage des spins ; $T_{1,b}$ est le T1 du sang ($T_{1,b}$ fixé à 1,4 s à 1,5 T) et $T_{1,t}$ le T1 du tissu (par exemple pour la substance grise typiquement 1,2s) ; ϵ est l'efficacité de marquage fixée à 0,8, en général pour les séquences cliniques.

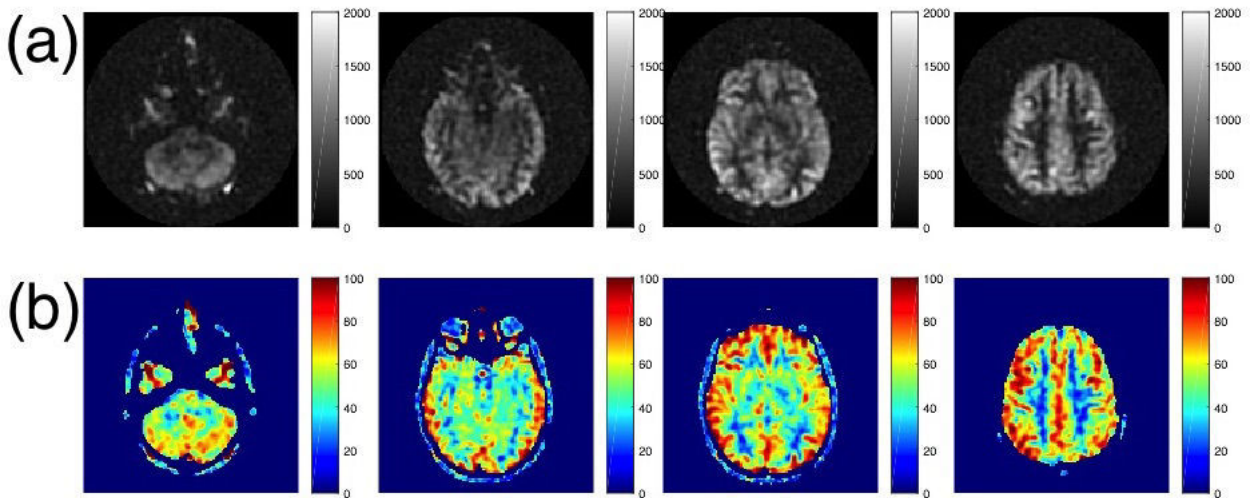


FIGURE 2.28 – (a) Images de la soustraction Marquage/Contrôle (données brutes pCASL, unité arbitraire) obtenues avec l'IRM 1,5T du *CHU de Fort-de-France, Martinique* d'un volontaire sain. (b) Exemple des cartographies du CBF (mL/100g/min) correspondantes

2.3.3.2 Considérations concernant la séquence pCASL

Le temps d'inversion (**TI**) ou post labelling delay (**PLD**) est la durée nécessaire aux spins artériels pour passer complètement du compartiment vasculaire de marquage au compartiment tissulaire. Son choix est important car, s'il est trop court, la totalité des spins n'a pas atteint les tissus ce qui entraîne une sous-estimation de la perfusion cérébrale. Un long **TI** est donc préférable, cependant, un compromis est à trouver pour sa valeur optimale à cause de la diminution du signal disponible due à la relaxation $T1$ du sang. Des valeurs optimales ont été recommandées dépendant de l'âge et de la condition physique du patient. La valeur du champ statique B_0 est aussi importante à considérer pour la quantification du **CBF**.

En effet, l'augmentation de B_0 conduit à l'allongement des $T1$ et par conséquent une augmentation du signal disponible. Ainsi, l'**ASL** bénéficie d'un meilleur rapport signal sur bruit à 3T qu'à 1,5 T ce qui améliore la résolution spatiale et temporelle des images de perfusion **ASL**.

Cependant, bien que l'**ASL** 3T se soit largement répandu dans les centres neurologiques, un inconvénient des champs plus élevés est l'augmentation des effets de transferts d'aimantation.

Par ailleurs, les images pondérées en perfusion peuvent présenter des artéfacts sous la forme d'hypersignaux localisés au niveau des vaisseaux, artères ou veines, en territoire profond ou juxtacortical. Ces hypersignaux correspondent à des artéfacts vasculaires associés à l'accumulation de protons marqués. Au niveau des artères, ils peuvent s'expliquer par un temps de transit artériel allongé comme dans le cas d'une sténose ou encore par un choix de **TI** trop court. Dans ce cas les spins marqués n'ont pas le temps d'arriver dans le réseau capillaire et seront détectés dans le réseau artériel. Cet artéfact a pu être néanmoins exploité avec un intérêt clinique pour la localisation de thrombus dans la pathologie de l'**AVC** [100] par exemple.

L'ajout de gradients bipolaires dans plusieurs directions appelés gradients crushers, juste avant l'acquisition des images permet de réduire la contamination artérielle par suppression des flux rapides pour évaluer de façon plus robuste la perfusion cérébrale.

En conclusion, l'**ASL** se distingue des techniques de mesure de perfusion jusque-là utilisées par son caractère non invasif. La quantification robuste et reproductible du **CBF** qu'elle offre a été validée par rapport aux techniques de référence de mesure de la perfusion cérébrale, avec toutefois, parfois une surestimation par rapport à la perfusion dynamique par susceptibilité magnétique notamment pour la substance blanche à cause des délais de transit artériels. Ainsi, l'**ASL** trouve plusieurs applications dans les pathologies où la perfusion est altérée ([101], [102]).

2.4 Application de l'IRM conventionnelle de diffusion et de perfusion à l'AVC

2.4.1 Protocole d'IRM pour la prise en charge de l'AVCi

2.4.1.1 Examens radiologiques

L'**IRM** du fait de sa bonne sensibilité et spécificité [103] pour le diagnostic de l'**AVCi** est un outil précieux pour sa confirmation en phase aiguë en le distinguant de l'**AVC** hémorragique et des pathologies de symptômes similaires ("stroke mimics").

En effet, sa sensibilité a été prouvée supérieure à celle du scanner à la phase précoce de l'ischémie cérébrale (Rapport de l'ANES 2002). De plus, les autres avantages de l'**IRM** par rapport au scanner sont l'absence d'irradiation et d'injection d'iode.

Pour améliorer le diagnostic et la prise en charge du patient, une approche multiparamétrique est nécessaire. Rapide car réalisée en moins d'une dizaine de minutes, et de plus non invasive, cette méthode d'imagerie permet de localiser le site de l'occlusion et enfin de sélectionner efficacement les candidats à la thrombolyse **IV** ou thrombectomie mécanique en évaluant la pénombre ischémique par l'établissement de la discordance (ou "mismatch") entre perfusion et diffusion.

En France, un accès priorisé à l'IRM avec un protocole court est recommandé par les autorités de la Santé [104]. L'objectif de ces dispositions étant la réalisation la plus précoce possible de la thrombolyse IV.

Ainsi, l'examen d'IRM a pour objectifs premiers de vérifier l'absence d'hématome, de confirmer le diagnostic positif d'AVCi et d'éliminer les diagnostics différentiels. Il permet dans un deuxième temps de dater l'infarctus, d'évaluer l'extension de la zone nécrosée, de localiser le site de l'occlusion et l'éventuelle mise en place de circulation collatérale.

2.4.1.2 Protocole standardisé IRM de prise en charge de l'AVC

Les institutions européennes, américaines, canadiennes, australiennes recommandent actuellement la réalisation en urgence d'un scanner cérébral ou d'une IRM. La Haute Autorité de la Santé (HAS) française préconise de façon privilégiée de réaliser l'IRM en examen de première intention car l'IRM cérébrale est supérieure au scanner pour la détection précoce et la caractérisation de l'ischémie.

Les recommandations de l'HAS privilégient des protocoles courts standardisés IRM comme illustré sur la figure 2.29. Ce protocole standardisé comprend les séquences suivantes :

- diffusion
- FLAIR
- $T2^*$ pondérée en écho de gradient
- ARM cérébrale par le temps de vol pour l'exploration des artères intracrâniennes. Celle-ci est urgente en cas d'AVCi fluctuant ou évolutif.

auxquelles peut s'ajouter la séquence de perfusion, dont la valeur pronostique a été démontrée car elle permet de déterminer le volume hypoperfusé.

Les contre-indications de l'IRM sont les stimulateurs cardiaques, neurologiques, la présence de matériaux ferromagnétiques notamment dans certains clips vasculaires. Néanmoins, la principale limitation de la réalisation d'un examen IRM provient du patient lui-même en cas de claustrophobie, agitation ou en cas d'obésité importante.

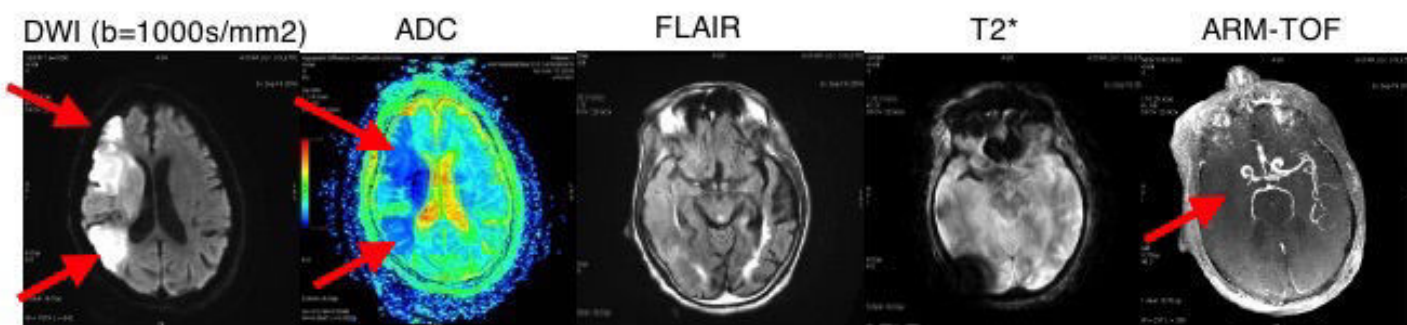


FIGURE 2.29 – Séquences du protocole standard AVC sur un patient ayant un AVC en phase aigüe. L'examen a été réalisé en urgence avec l'IRM 1.5T du CHU de Fort-de-France, Martinique (Recommandations de l'HAS). L'hypersignal en diffusion est corrélé à une restriction de l'ADC. La séquence $T2^*$ fait apparaître un artéfact de susceptibilité magnétique montrant la localisation du thrombus ici sur le segment proximal droit de l'artère cérébrale moyenne (ACM). La séquence FLAIR peut mettre en évidence un ralentissement de la circulation sous forme d'hypersignal.

2.4.2 Application de la séquence de diffusion à l'AVCI.

2.4.2.1 Images pondérées en diffusion et cartographie d'ADC pour le diagnostic de l'AVCI

Concernant la diffusion moléculaire, durant les six premières heures après la survenue de l'AVCI, il y a formation très rapide d'un œdème cellulaire qualifié de cytotoxique. Le manque de dioxygène au niveau cellulaire entraîne une perturbation des échanges d'ions (sodium et potassium) à travers les pompes des membranes cellulaires. Il en résulte un gonflement des cellules qui se chargent d'eau. La diffusion des molécules d'eau jusque-là libre dans le compartiment extracellulaire devient restreinte sous l'effet de la dilatation des cellules. Cette restriction se manifeste par un hypersignal sur l'image pondérée en diffusion corrélé à un hyposignal sur la cartographie de l'ADC qui confirme le diagnostic de l'AVCI.

La séquence pondérée en diffusion avec les deux facteurs de pondération $b=0s/mm^2$ et $b=1000s/mm^2$ permet dès les premières minutes de visualiser les régions ischémiques en hypersignal avec une bonne sensibilité (88 à 100 %) et une spécificité de 95% [105].

Les séquences SE-EPI de diffusion ont une pondération T_2 avec un long TR (notamment avec l'acquisition en single shot) et un long TE (en général de 75 à 100 ms) car il faut placer dans le TE la durée nécessaire à l'application des gradients de diffusion.

Il peut apparaître un hypersignal connu sous le nom d'effet « T_2 shine through » pour les tissus à valeurs élevée de T_2 . Ces tissus apparaissent donc en hypersignal sur les images pondérées en diffusion, ce qui peut prêter à confusion avec les hypersignaux qui reflètent une diffusion restreinte, signature de l'AVCI. Cet effet confirme l'importance diagnostique du couplage des données de la cartographie d'ADC à celles des images pondérées en diffusion [106].

Par ailleurs, la séquence de diffusion permet également de détecter la présence d'une lacune, séquelle d'un accident vasculaire antérieur dans des régions difficiles à explorer avec le scanner comme les petites zones corticales ou la fosse postérieure. Elle permet donc de dater l'infarctus, l'ischémie récente apparaissant en hypersignal tandis qu'une ischémie ancienne sera en hyposignal. Enfin, la séquence de diffusion permet d'orienter le bilan étiologique à savoir si l'AVCI a été provoqué par un embolie d'origine cardiaque, ce qui se confirme par des lésions ischémiques multiples dans des territoires artériels différents ou s'il s'agit d'une sténose au niveau des artères cervico-encéphaliques qui se manifeste par des lésions jonctionnelles.

2.4.2.2 Evolution de l'ADC au cours du temps

La diminution de l'ADC reflète la gravité de la lésion ischémique. Après une fenêtre temporelle d'environ six heures, il y a rupture de la BHE (jonctions serrées des cellules de la membrane endothéliale) suite à la fuite d'eau vers le compartiment extracellulaire.

L'œdème cytotoxique est progressivement remplacé par un œdème vasogénique. Au bout de quelques jours, la diffusion moléculaire est augmentée car l'eau est plus libre à la suite de la formation de l'œdème vasogénique. Cette chronologie des événements se traduit donc, en phase aiguë, par la diminution de l'ADC puis quand s'installe l'œdème vasogénique, en phase tardive, par une ré-augmentation progressive de l'ADC [107]. L'œdème vasogénique finit par céder la place à la gliose qui consiste en une prolifération des cellules gliales pour former une « cicatrice » au niveau des astrocytes lésés. Une lésion ischémique ancienne appelée lacune prend forme et se caractérise donc par un hyposignal en diffusion associé à un hypersignal sur la cartographie d'ADC.

2.4.3 Autres séquences du protocole standard AVC

2.4.3.1 Séquence FLAIR

La séquence **FLAIR** permet de détecter les lésions ischémiques semi-récents après 3 ou 5 heures. L'oedème cytotoxique y apparaît sous la forme d'un hypersignal. Ainsi, la séquence **FLAIR** est quasiment normale dans les premières heures puis devient positive (hypersignal) aux alentours de quelques heures. L'existence d'une inadéquation - entre la diffusion et la FLAIR permet en dépit d'une sensibilité et d'une spécificité moyenne [108] de dater l'infarctus :

- La présence d'un hypersignal en diffusion sans hypersignal en **FLAIR** correspond à une lésion subaigüe (<4h30)
- La présence d'un hypersignal en diffusion avec hypersignal en **FLAIR** date l'AVC à plus de 4h30.

La séquence **FLAIR** permet donc de distinguer les ischémies récentes et plus anciennes et de détecter par conséquent la présence de lacunes et de leucoaraïose. Elle peut aussi permettre de localiser l'occlusion de façon indirecte en exploitant les hypersignaux associés à la collatéralité notamment dans les espaces sous-arachnoïdiens.

2.4.3.2 Séquence $T2^*$ pondérée en écho de gradient

Cette séquence est en premier lieu employée pour repérer un saignement récent ou ancien. Elle permet aussi parfois de visualiser le caillot.

Cette analyse permet d'éliminer la présence d'hématome (saignement) récent qui représente une contre-indication au traitement par thrombolyse. Sur l'image $T2^*$, à la phase aigüe, la présence d'un hématome est repérée par un hyposignal $T2^*$ qui signale la présence de désoxyhémoglobine. L'image $T2^*$ permet de repérer des microsaignements anciens silencieux (microbleeds) non visualisés par le scanner. La présence de ces derniers serait également associée à un plus grand risque d'une transformation hémorragique de la lésion après thrombolyse.

Le site d'occlusion artérielle peut être parfois visualisé avec les images $T2^*$ via l'artéfact de susceptibilité magnétique (**Susceptibility Vessel Sign (SVS)**) bien que sa valeur pronostique soit encore discutée [109].

2.4.3.3 Séquence d'angiographie ARM-Time Of Flight (TOF).

La séquence 3D-TOF d'ARM sans injection permet de visualiser le site d'occlusion. Sa détermination peut guider la prise de décision thérapeutique. En effet, il existe des sites pour lesquels le traitement par thrombolyse **IV** semble être peu efficace (tronc basilaire, terminaison de la carotide internes et des segments proximaux des ACM). Toutefois, son exploitation doit se faire avec prudence car un défaut de visibilité d'une artère sur le TOF ne révèle pas forcément une occlusion mais peut être dû à un fort ralentissement dans l'artère qui reste néanmoins perméable. Par ailleurs, outre les séquences présentées dans cette section, plus récemment, l'ASL a démontré sa capacité à détecter le site d'occlusion en exploitant les artéfacts associés à un hypersignal lié à l'accumulation de spins marqués dans l'artère occluse [100].

2.4.3.4 Séquence de perfusion cérébrale

Dans la prise en charge de l'AVCI, la perfusion a été initialement estimée avec l'imagerie dynamique de perfusion par susceptibilité magnétique (**DSC-MRI**) qui nécessite l'injection d'un produit de contraste. Plus récemment, l'introduction de l'ASL a été suggérée.

2.4.4 Evaluation du "Mismatch" ou discordance diffusion-perfusion pour l'estimation de la pénombre ischémique. Facteurs pronostiques.

La zone de nécrose apparaît dans le parenchyme cérébral au bout d'environ 3 minutes. Elle représente la majeure partie du volume final de l'infarctus. Dans les premières heures, la zone de pénombre présente une fraction d'extraction de dioxygène proche des 100 % et est le siège d'une diminution de la perfusion appelée « perfusion de misère ».

Le critère reconnu dans la littérature pour évaluer la zone d'hypoperfusion et par suite l'identification de la zone de pénombre ischémique est la valeur du T_{max} qui correspond au temps du maximum de la fonction résidu dans la perfusion injectée. La figure 2.30 illustre le principe du mismatch diffusion-perfusion avec l'hypoperfusion repérée sur la cartographie du T_{max} .

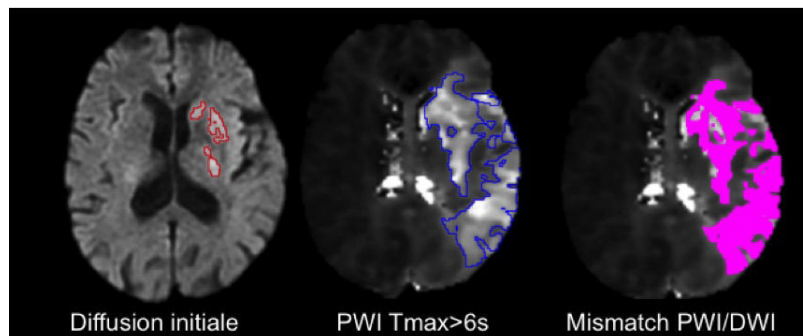


FIGURE 2.30 – Principe d'évaluation du mismatch diffusion perfusion avec la mise en évidence de la pénombre ischémique (en rose).

Les valeurs de T_{max} sont bien corrélées aux valeurs de CBF évaluées par la TEP [110]. L'avantage que la cartographie du T_{max} présente par rapport aux cartographies de CBF et de CBV est sa plus grande homogénéité car les T_{max} de la SB et de la SG sont similaires (figure 2.31).

Plusieurs études ont été menées quant à la valeur pronostique du mismatch diffusion-perfusion. Parmi elles, les études *Diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolutions* (DEFUSE) et *Echoplanar imaging thrombolysis evaluation* (EPITHET), en particulier ([111], [112]) ont montré qu'une lésion en diffusion et/ou perfusion dont le volume est supérieur à 100mL, bien qu'associée à un large mismatch conduisait à un mauvais pronostic clinique à 30 jours pour DEFUSE et 3 mois pour EPITHET et à des risques plus élevés de complication par transformation hémorragique chez les patients ayant bénéficié d'un traitement de reperfusion dans l'étude DEFUSE, ce qui n'a cependant pas été retrouvé dans l'étude EPITHET.

Il est important de rappeler que la détermination de l'inadéquation diffusion/perfusion observée en IRM est une estimation de la pénombre ischémique et non sa détermination précise.

La mesure de la perfusion cérébrale est importante car la gravité du déficit perfusionnel est liée au taux de réversibilité des lésions en diffusion. Dans l'étude DEFUSE, Olivot et al. ont montré qu'une perfusion normale, comparée aux régions d'hypoperfusion légère à sévère est associée à une réversibilité plus importante des lésions en diffusion, ce qui conduit à un bon pronostic clinique.

Une autre approche a été proposée pour évaluer la zone de nécrose en introduisant le score ASPECT en IRM [113]. Il est plus facile à mettre en œuvre que la mesure volumétrique des précédentes études car il est basé sur une évaluation visuelle semi quantitative. Le score ASPECT calculé à partir de l'imagerie de diffusion a montré une surmortalité liée au risque hémorragique lorsque celui-ci est inférieur à 4. La discordance perfusion/diffusion peut persister au-delà de 12h, ce qui permet à l'IRM d'être un outil d'aide à la sélection des patients candidats à la thrombolyse, en particulier au delà de 3h.

Il existe cependant des cas de reperfusion spontanée avant même la réalisation du protocole standard AVC d'urgence dans ce cas l'imagerie donnera un résultat positif de diffusion et négatif pour l'hypoperfusion. Ce résultat peut aussi indiquer la mise en place d'une circulation collatérale. En effet, cette

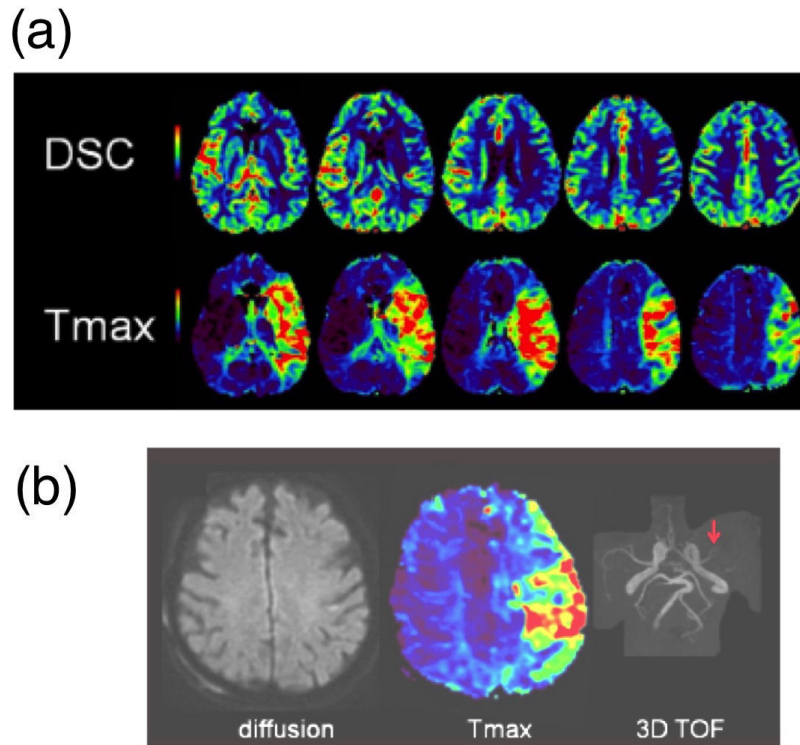


FIGURE 2.31 – (a) Cartographie du DSC et du T_{max} obtenues avec l'IRM de perfusion injecté. (b) Mismatch diffusion-perfusion (T_{max}) et concordance avec le site de l'occlusion repéré en ARM 3D TOF.

collatéralité permet aux tissus de rester viables plus longtemps, en l'absence de cette suppléance, ils mourraient inéluctablement. Il faut rester cependant vigilant à cause de risques d'aggravation si les mécanismes de suppléance sont dépassés à cause de la persistance du thrombus.

En présence d'un mismatch perfusion-diffusion, il n'y a pas de valeur seuil fixée pour déterminer la zone d'hypoperfusion sévère. Dans la littérature, plusieurs études semblent indiquer que le seuil de $T_{max} > 6$ secondes est une estimation fiable des limites entre l'oligémie et la pénombre [114]. Ce mismatch présent chez 80 à 86 % des patients en phase aigüe est pris comme un facteur prédictif de l'extension de la taille de l'infarctus dans la zone hypoperfusée de départ.

Le développement de la méthode ASL de perfusion sans injection a amené à considérer l'estimation de la pénombre ischémique à partir d'un mismatch diffusion-perfusion ASL qui est encore en évaluation clinique [115]. Chez le patient de la figure 2.29, la perfusion a été estimée au plus du protocole standard AVC avec la séquence pCASL dont nous disposons. Ce patient présente un mismatch diffusion-perfusion ASL positif comme l'illustre la figure 2.32.

Le mismatch diffusion-perfusion est le concept de référence pour guider la décision de thrombolyse à ce jour mais d'autres techniques d'indication du mismatch ont été proposées pour l'évaluation de la pénombre tel le mismatch ARM-diffusion ou encore clinique-diffusion.

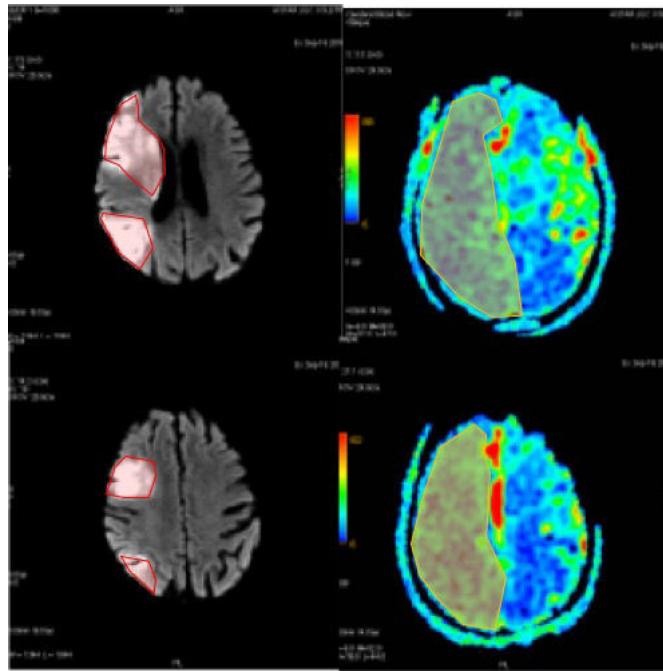


FIGURE 2.32 – Mismatch diffusion-perfusion ASL. Le patient présenté en figure 2.29 illustre le cas d'un mismatch qui a pu être mis en évidence avec la séquence pCASL du CHU.

2.5 Conclusion

L'IRM de diffusion permet de mettre en évidence grâce à sa forte sensibilité les lésions ischémiques en phase aiguë invisibles au scanner ou en IRM morphologique. Elle repère également de façon précoce un œdème cytotoxique. Elle permet également de faire la distinction entre les lésions récentes et anciennes (lacunes). L'IRM de perfusion permet d'identifier le territoire et l'étendue de la zone hypoperfusée. A partir de deux séquences, la discordance ou « mismatch » diffusion-perfusion donne directement accès à la pénombre ischémique.

Bien que depuis peu, un mismatch peut être aussi établi avec le scanner conventionnel et le scanner injecté, cette technique d'imagerie reste néanmoins beaucoup moins sensible et spécifique de l'IRM dans la détection des diagnostics différentiels. Elle demeure cependant sensible pour la détection des hémorragies. En effet, l'IRM est supérieure à la TDM dans la détection de l'ischémie précoce avec une sensibilité de 88 à 100 % et une spécificité de 95 à 100 % [103].

D'autre part, l'IRM est une méthode d'imagerie qui ne nécessite pas l'utilisation de rayonnements ionisants comme c'est le cas pour le scanner ou encore la TEP, « gold standard » de la perfusion cérébrale qui, outre la nécessité de l'administration IV d'un traceur radioactif tel $H_2(15)O$, est plus coûteuse car elle nécessite la présence d'un cyclotron à cause de la très courte demi vie de 2,1 minutes du traceur.

En résumé, pour le diagnostic de l'AVCi, l'IRM est la modalité d'imagerie qui est la plus intéressante car elle est multi-paramétrique.

Chapitre 3

Méthodologie IVIM

Sommaire

3.1	Théorie de l'IVIM : extraction des paramètres liés à la microperfusion du signal brut de diffusion	64
3.1.1	Introduction au modèle IVIM	64
3.1.2	Extraction des paramètres IVIM du signal de diffusion	65
3.2	Application du modèle IVIM en neuroradiologie.	67
3.2.1	Contexte général des travaux de la thèse	67
3.2.2	Etat de l'art : de l'ADC aux paramètres du modèle IVIM (D, f, D*)	68
3.2.3	Etat de l'art de la quantification de la diffusion et de la perfusion dans la pathologie de l'AVCi avec le modèle IVIM	69
3.2.4	Lien entre les paramètres de perfusion IVIM et les paramètres de perfusion cérébrale "classiques"	69
3.3	Optimisation de la séquence IVIM	71
3.3.1	Matériel d'imagerie disponible	71
3.3.2	Choix du jeu des coefficients de pondération en diffusion b	72
3.3.3	Optimisation du jeu de valeurs de b dans les conditions de l'étude.	73
3.3.4	Optimisation des paramètres géométriques de la séquence	76
3.4	Application du protocole IVIM avec la séquence de diffusion optimisée sur volontaires sains dans le contexte d'un challenge d'hyperventilation.	82
3.4.1	Objectifs de l'étude	82
3.4.2	Acquisition des données. Protocole d'hyperventilation	82
3.4.3	Pré-traitement des données acquises.	84
3.4.4	Post-traitement des données acquises	84
3.4.5	Publication Article JCAT (<i>accepté</i>).	86
3.4.6	Discussion et résultats complémentaires.	94
3.5	Conclusion	96

L'étude de la perfusion est utile pour établir la zone de pénombre ischémique. Les deux méthodes de mesure de la perfusion en **IRM** décrites dans le chapitre précédent (**DSC-MRI** et **ASL**) présentent chacune des limitations. La perfusion injectée est contre indiquée chez les patients présentant un risque d'allergie aux composés de gadolinium et un risque de fibrose systémique néphrogénique comme les insuffisants rénaux [116]. De plus, il a été récemment démontré la persistance de dépôts de gadolinium dans le cerveau de patients ayant réalisé plusieurs examens de perfusion injectée ([117], [118]).

Bien que l'**ASL** soit une alternative intéressante à la perfusion injectée, car elle ne requiert pas d'injection de produit de contraste, elle souffre néanmoins d'un rapport signal-sur-bruit intrinsèquement faible et d'interdéterminations liées à la quantification du **CBF** dues aux temps de transit des spins marqués, notamment en cas de circulation altérée comme dans le cas de l'**AVCi**.

Dans cette section, nous allons présenter une autre méthode non invasive pour évaluer la perfusion cérébrale en **IRM** : la méthode d'imagerie IntraVoxel Incoherent Motion (**IVIM**). Cette méthode s'appuie sur la séquence de diffusion sensibilisée à la microperfusion. Elle permet donc l'évaluation simultanée de la diffusion et de la perfusion, ce qui est d'un grand intérêt pour une application clinique comme l'**AVC**. Les travaux effectués pendant la thèse ont visé à développer cette méthode en vue de son application à l'**AVC** ischémique avec le matériel d'imagerie dont nous disposons au CHU.

3.1 Théorie de l'**IVIM** : extraction des paramètres liés à la microperfusion du signal brut de diffusion

3.1.1 Introduction au modèle **IVIM**

Antérieurement au développement de l'**ASL**, en 1986, Denis Le Bihan ([119], [120], [121]) a développé un modèle utilisant l'**IRM** de diffusion sensibilisée à la perfusion pour extraire des informations relatives à la microperfusion. Rappelons que la diffusion conventionnelle exploite le mouvement brownien des molécules d'eau et leur éventuelle restriction par la microstructure biologique.

Du fait de la tortuosité du réseau capillaire, durant le temps de diffusion, la circulation de l'eau dans les capillaires sanguins mime un processus de diffusion. Le modèle **IVIM** (Intravoxel Incoherent Motion) exploite cet effet de «pseudo-diffusion» afin d'évaluer de façon quantitative la micro-perfusion dans les tissus.

Ce modèle est fondé sur les deux hypothèses principales suivantes : le réseau vasculaire est organisé de façon suffisamment aléatoire et isotrope pour mimer un processus de diffusion (figure 3.1). Le mouvement des molécules d'eau du sang, marqué par de nombreux changements aléatoires de direction est caractérisé par un coefficient de pseudo-diffusion D^* analogue au coefficient de diffusion D qui caractérise la diffusion des molécules d'eau dans les tissus.

Ce coefficient décrit donc macroscopiquement le mouvement incohérent des molécules d'eau dans le compartiment vasculaire. Il existe également un autre paramètre lié à perfusion accessible avec le modèle **IVIM**, la fraction de perfusion f . Elle reflète la fraction du signal incohérent dans le compartiment vasculaire rapporté au signal incohérent total. Ainsi, dans les tissus biologiques, les mouvements mi-

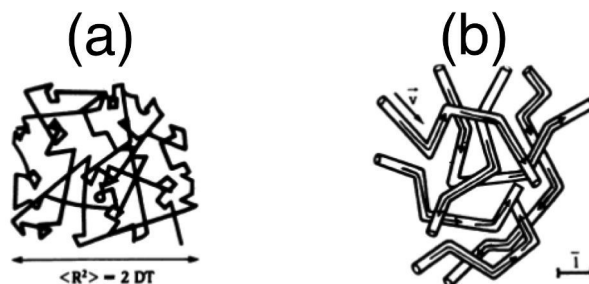


FIGURE 3.1 – (a) Illustration du mouvement brownien des molécules d'eau sous l'effet de l'agitation thermique dans le processus de diffusion (b) Modélisation du réseau capillaire sanguin mimant le processus de diffusion [120].

croscopiques de l'eau incluent à la fois la diffusion moléculaire et la microcirculation du sang dans le réseau capillaire. En réalité, l'ADC exploité en routine clinique intègre à la fois les effets de la diffusion et de la perfusion. Les valeurs mesurées in vivo d'ADC généralement plus élevées que celles attendues peuvent s'expliquer par la contribution du compartiment lié à la microperfusion. Il s'avère donc nécessaire, pour une quantification correcte de séparer les contributions respectives de la diffusion et de la perfusion [120].

La méthode IVIM exploite la différence d'ordres de grandeur des coefficients de diffusion D et du coefficient de pseudo-diffusion D^* pour séparer les contributions respectives de la diffusion et de la perfusion dans le signal brut de diffusion. Ainsi, cette méthode permet de sonder le micro-environnement vasculaire en exploitant la sensibilité de la diffusion aux effets de flux microscopiques sans avoir recours à l'injection de produit de contraste, ce qui explique le récent regain d'intérêt récent pour cette méthode qui a su tirer profit du développement de la technologie des gradients depuis son introduction.

La séquence IVIM est basée sur une séquence de diffusion sensibilisée aux effets de flux microcirculatoire par le biais de facteurs de pondération en diffusion. Les valeurs de ces facteurs (valeurs de b) quantifient le degré de sensibilisation des gradients à la diffusion moléculaire.

Les paramètres évalués par l'IVIM (D pour la diffusion et $\{f, D^*\}$ pour la perfusion) en font une méthode non invasive prometteuse pour l'étude de la microvascularisation.

La méthode, initialement proposée par Le Bihan pour observer la structure des tissus et leur vascularisation dans le cerveau, a fait l'objet, depuis quelques années l'objet d'efforts de recherche et de développement pour étendre son application dans d'autres organes d'importante vascularisation comme le foie, le rein, le sein ([122], [123], [124], [125]) et à d'autres applications cérébrales telles l'AVC, imagerie fonctionnelle ([126], [127], [128]). Des fantômes de quantification avec la méthode IVIM ont également été proposés ([129], [130]).

3.1.2 Extraction des paramètres IVIM du signal de diffusion

La valeur du coefficient de pseudo-diffusion D^* attendu dans le cerveau est de l'ordre $10^{-2} \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ soit une valeur 10 fois plus élevée que celle du coefficient de diffusion estimé par l'ADC. L'atténuation du signal due à la microcirculation est donc plus importante que celle due à la diffusion. C'est cette différence d'atténuation entre la diffusion et la perfusion qui va être mise à profit pour séparer leur contribution respective et leur quantification.

Ainsi, l'influence de la micro-perfusion capillaire est surtout prédominante à des valeurs de b faibles ($b < 200\text{-}300 \text{ s} / \text{mm}^2$ généralement).

Par conséquent, la méthode IVIM nécessite l'utilisation de faibles valeurs de b pour l'estimation de la perfusion et repose sur l'ajustement biexponentiel de l'intégralité du signal de diffusion : une composante monoexponentielle correspondant à la diffusion "pure" pour les valeurs plus élevées de b et l'autre composante monoexponentielle correspondant à la perfusion capillaire pour les faibles valeurs de b comme illustré sur la figure 3.2.

L'atténuation du signal due à la diffusion et aux effets liés à la perfusion est décrite dans le modèle standard (la diffusion étant supposée gaussienne) IVIM par :

$$S(b) = S_0 \cdot [f \cdot \exp(-bD^*) + (1 - f) \cdot \exp(-bD)] \quad (3.1)$$

avec b , les facteurs de pondération en diffusion du signal, f la fraction liée au volume sanguin et S_0 le signal en l'absence de pondération ($b=0 \text{ s} \cdot \text{mm}^{-2}$).

La proportion d'eau impliquée dans les capillaires actifs ne représente qu'une fraction (quelques pourcents dans le cas du cerveau) de l'intégralité du contenu en eau du voxel.

Ainsi, les tissus biologiques incluent un volume (f) correspondant à la fraction de spins qui se déplace dans les capillaires sanguins et une autre fraction ($1-f$) de spins qui diffusent uniquement dans les

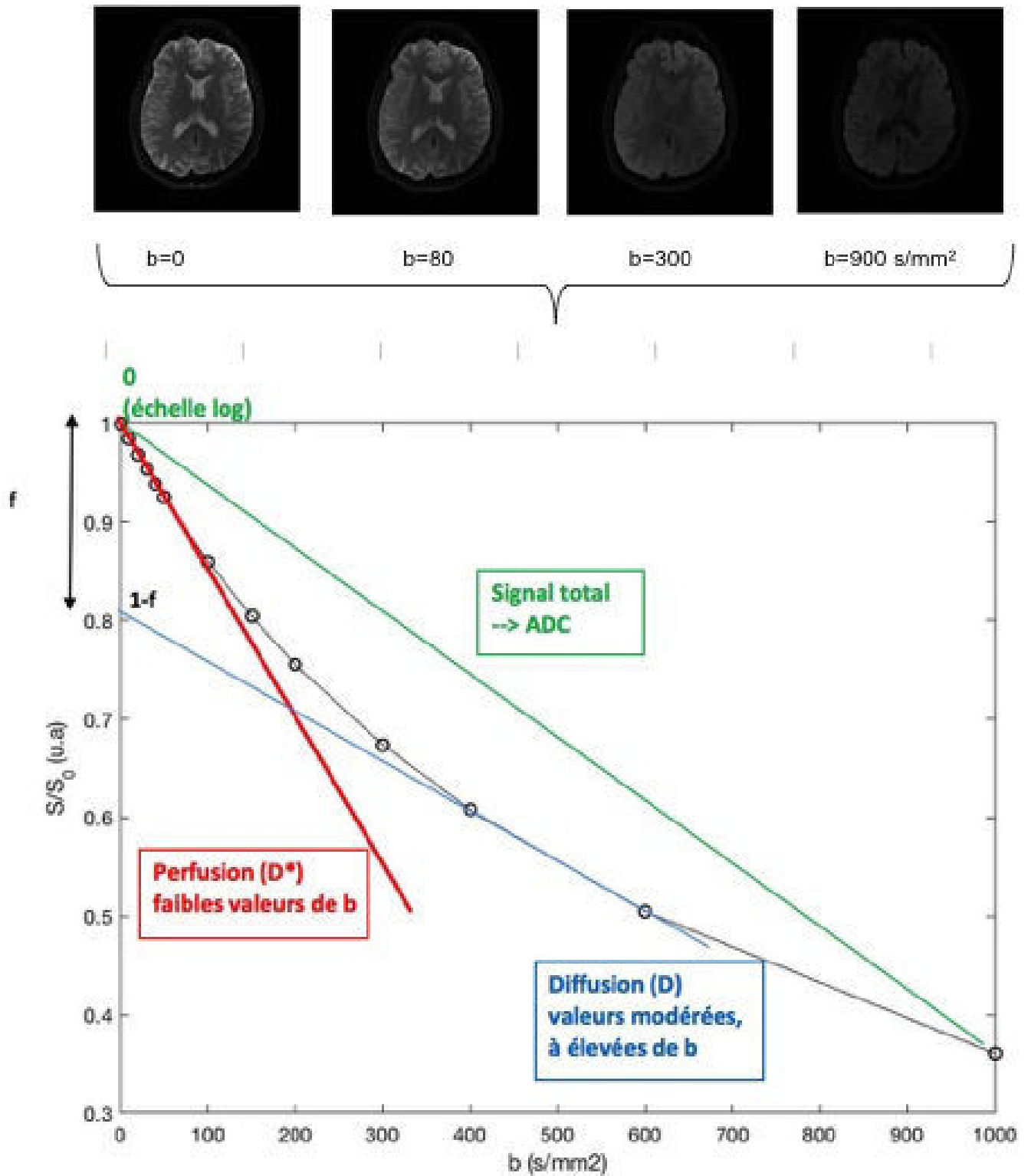


FIGURE 3.2 – Exemple d’analyse du signal brut de diffusion et obtention des paramètres de perfusion IVIM (f et D^*) pour les faibles valeurs de b après ajustement du signal d’une région d’intérêt donnée.

tissus statiques (compartiment intra ou extra cellulaire). Les échanges entre le compartiment cellulaire et vasculaire sont négligés ([131], [132]) pendant les temps de mesure (typiquement $t(\text{échange}) \simeq 500$ ms et $TE \simeq 100$ ms) dans le modèle standard IVIM.

Des cartographies des paramètres IVIM peuvent être obtenues quand le rapport signal-sur-bruit le permet comme l'exemple sur la figure 3.3. Toutefois, la détermination du coefficient de pseudo-diffusion D^* est souvent entâchée d'une erreur importante.

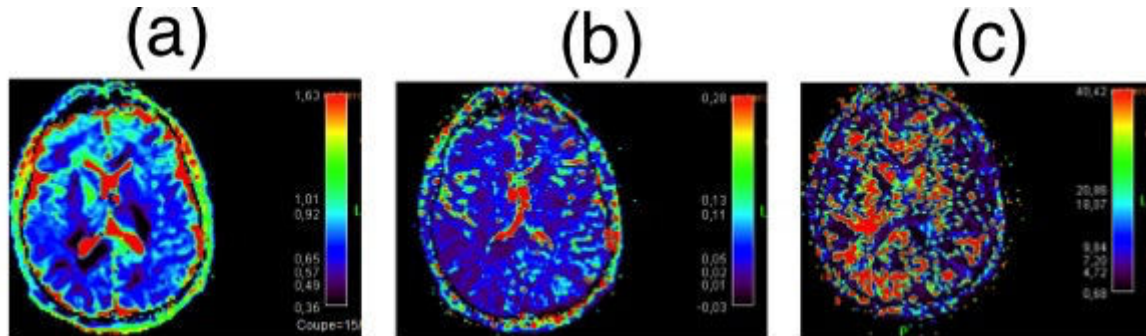


FIGURE 3.3 – Cartographies des paramètres IVIM obtenues pour un volontaire sain au CHU.(a) Coefficient de diffusion (b) Fraction de perfusion (c) Coefficient de pseudo-diffusion

3.2 Application du modèle IVIM en neuroradiologie.

3.2.1 Contexte général des travaux de la thèse

L'application de la méthode IVIM au cerveau a progressé assez lentement [133]. Ce constat peut s'expliquer, d'une part, en considérant le rapport signal-sur-bruit assez limité disponible avant les avancées technologiques de ces dernières années et, d'autre part, par des fractions de perfusion assez faibles dans le cerveau.

L'application de la méthode IVIM au cerveau représente d'autant plus un véritable challenge, en particulier dans le cas de l'AVCi pour lequel la fraction de perfusion est fortement réduite à cause de l'occlusion en amont [134].

Il est important de noter que l'ajustement de données brutes de diffusion avec des images acquises avec un faible rapport signal-sur-bruit conduisent à une surestimation de la fraction de perfusion ([132], [135], [134]). De plus, le nombre et les valeurs de b ainsi que le choix du modèle et de l'algorithme de l'ajustement des données influent sur la qualité de l'estimation des paramètres IVIM.

L'objectif principal de ce travail de thèse a été, dans un premier temps, de mettre en place et de valider une méthodologie quantitative de mesure d'une hypoperfusion avec la méthode IVIM avec l'imageur dont nous disposons au CHU.

Aucune séquence IVIM n'étant fournie par le constructeur, afin de parvenir à une estimation de la perfusion cérébrale la plus fiable possible, en une durée compatible avec des acquisitions cliniques, une séquence IVIM a été mise en place puis optimisée, à la fois au niveau de l'acquisition et du traitement des données.

La séquence IVIM implémentée a été ensuite validée avec une première étude dans le contexte d'un protocole d'hyperventilation sur volontaires sains.

Parmi les limitations du modèle conventionnel de IVIM, on compte l'hypothèse d'une diffusion caractérisée par une distribution gaussienne des probabilités de déplacement des molécules. Une deuxième étude a été menée en utilisant un modèle qui propose une meilleure caractérisation de la diffusion à savoir le modèle Kurtosis qui a été incorporé dans la méthode IVIM. Cette méthode a été validée dans le même contexte du challenge d'hyperventilation chez des volontaires sains et enfin dans le cadre d'une étude préliminaire en clinique dans le contexte de l'AVC (Chapitre 4).

3.2.2 Etat de l'art : de l'ADC aux paramètres du modèle IVIM (D, f, D*)

3.2.2.1 ADC des tissus sains et dans la lésion dans l'AVC. Influence de la perfusion.

ADC du sujet sain. Influence de la perfusion L'ADC de la substance blanche chez le sujet sain est estimé à environ $0,76 \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. L'ADC de la substance grise chez le sujet sain est proche de celui de la substance blanche et est estimé à environ $0,77 \pm 0,18 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}^2$ ([136], [137]). En revanche, l'ADC du LCR à 37°C est estimé à environ $3,0 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. La variabilité des valeurs estimées peut s'expliquer d'une part, par la différence des équipements, des séquences et traitements utilisés dans les études et, d'autre part, par la variabilité physiologique des individus [138].

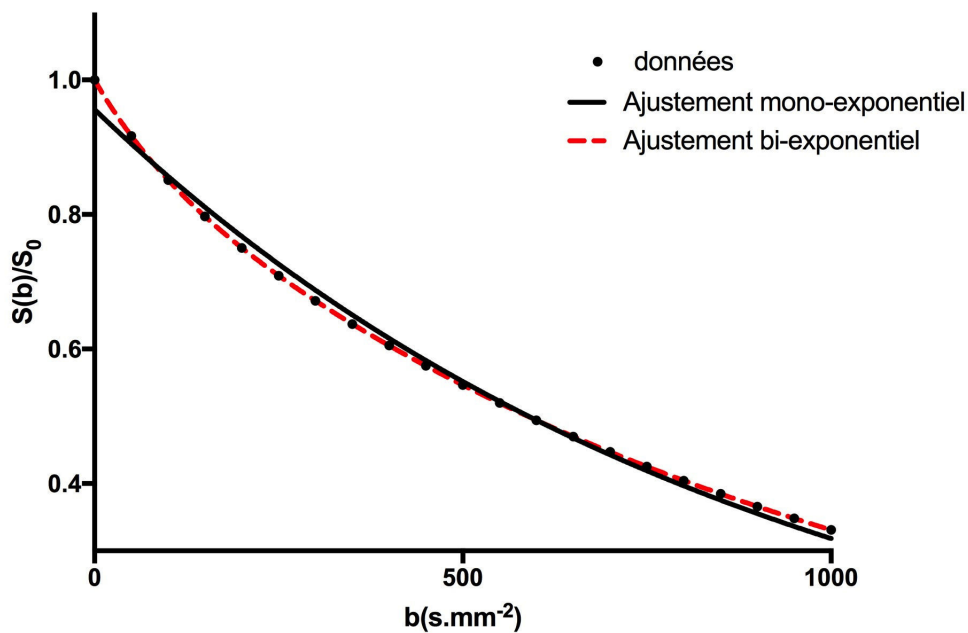


FIGURE 3.4 – Comparaison de l'ajustement monoexponentiel d'un signal simulé permettant l'évaluation de l'ADC avec la prise en compte de la perfusion par un ajustement biexponentiel du signal de diffusion avec le modèle IVIM. Extraction des paramètres de perfusion IVIM (f et D*) et de diffusion D.

L'ADC tel qu'il est défini ne tient pas compte de l'existence d'une composante perfusive menant à une surestimation du coefficient de diffusion réel du tissu. La figure 3.4 présente la simulation d'un signal de diffusion avec les paramètres suivants : $f=0,10$, $D^*=1,0 \times 10^{-2} \text{mm}^2/\text{s}$, $D=1,0 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. L'ajustement monoexponentiel donne une estimation de l'ADC qui vaut : $\text{ADC}=(1,10 \pm 0,02) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ soit une surestimation du coefficient réel de diffusion d'environ 10 %.

ADC et AVC En phase aiguë de l'AVC, les mesures moyennes d'ADC de la zone ischémisée sont variables selon les études : $(0,495 \pm 0,143) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; $(0,581 \pm 0,184) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ [139]; $(0,440 \pm 0,134) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) avec des valeurs extrémales de 0,143 et $0,812 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ [138]. Les mécanismes exacts de cette diminution précoce de l'ADC sont encore débattus [140] bien que l'hypothèse généralement retenue est celle de la réduction de l'espace extracellulaire liée à l'apparition à l'œdème cytotoxique comme présenté au Chapitre 1.

De façon générale, peu de différences de valeurs de l'ADC sont à noter chez le sujet sain entre les régions symétriques droite et gauche [138]. Ce constat est mis à profit dans le diagnostic de l'AVC avec le calcul d'un ratio entre l'ADC de la zone suspecte et l'ADC d'une zone miroir saine [141]. La

mesure de ce ratio s'avère également utile pour une comparaison multicentrique.

Il existe une corrélation positive entre le coefficient de diffusion D mesuré avec le modèle **IVIM** et l'**ADC** [1], dans le cas de l'**AVCi**, le coefficient de diffusion D sera diminué dans la zone de la lésion par rapport à l'hémisphère controlatéral sain.

Dans la prochaine section, le contexte plus spécifique du développement des travaux effectués pendant cette thèse sera précisé à travers l'état de l'art de l'**IVIM** appliqué à la pathologie de l'**AVCi**.

3.2.3 Etat de l'art de la quantification de la diffusion et de la perfusion dans la pathologie de l'AVCi avec le modèle IVIM

Wirestam a mis en évidence la sensibilité du modèle **IVIM** à 1,5 T pour le diagnostic de l'**AVC** ischémique en mettant en évidence la diminution de la fraction de perfusion dans l'hémisphère lésé en comparaison avec l'hémisphère controlatéral pour un échantillon de 10 patients [142] dans une des premières études sur les applications cliniques de l'**IVIM**. Les résultats du coefficient de pseudodiffusion D^* n'ont cependant pas été reportés.

Au début des travaux de la thèse, peu de littérature était disponible quant à l'application de la méthode **IVIM** au cerveau, en particulier à l'**AVCi**. Federau et al. ont initié un regain pour cette méthode dont le développement a été un peu délaissé au profit de celui de l'**ASL** avec une expérience initiale d'applications clinique cérébrales à 3T de l'**IVIM** mettant en évidence la décroissance biexponentielle du signal de diffusion dans le parenchyme cérébral et son application à différentes pathologies dont l'**AVC** [143]. Dans une étude ultérieure, Federau et al. se sont intéressés plus spécifiquement à l'**IVIM** appliqué à l'**AVC** en montrant une diminution significative de la fraction de perfusion f dans la lésion ischémique à 3T dans une cohorte de 17 patients avec un **AVC** en phase subaigüe. Encore une fois, les coefficients de pseudo-diffusion D^* n'ont pas été reportés [144].

Il a fallu attendre l'année 2016 pour que deux publications sur l'application de l'**IVIM** à l'**AVC** à 3T étudient tous les paramètres **IVIM**.

La première [1] est une étude rétrospective à 3T avec 9 valeurs de b (de 0 à 1000 s/mm^2) d'une durée de 5 minutes qui porte sur 101 patients admis pour un **AVC** en phase aigüe ou subaigüe. Dans cette étude, Suo et al. ont reporté une diminution significative des deux paramètres **IVIM** f et fD^* dans l'hémisphère avec la lésion identifiée en diffusion. De plus une corrélation a pu être mise en évidence entre la diminution de l'**ADC** et celle des paramètres D , f et fD^* .

Enfin, la deuxième étude [145] porte sur une cohorte de 38 patients avec un **AVC** ischémique. Les patients ont été examinés avec une séquence **IVIM** et une séquence d'**ASL**. Une diminution de l'**ADC**, D , f et fD^* et du **CBF-ASL** a pu être mise en évidence. De plus, des corrélations positives ont pu être mises en évidence entre f et **CBF-ASL** d'une part, et entre fD^* et **CBF-ASL** d'autre part.

3.2.4 Lien entre les paramètres de perfusion IVIM et les paramètres de perfusion cérébrale "classiques"

Du point de vue de la terminologie, les physiologistes entendent par perfusion la circulation sanguine tandis qu'en radiologie, le terme perfusion renvoie au fonctionnement de la microvascularisation au niveau tissulaire.

Dans ce cadre, on rappelle que la perfusion sanguine est le processus qui assure l'alimentation en dioxygène et en nutriments des cellules. Le sang oxygéné provenant de la circulation artérielle est délivré aux tissus à travers le réseau capillaire optimisé pour les échanges sanguins. Ce processus dépend de nombreux paramètres tels la pression sanguine, la vitesse d'écoulement sanguin, la densité et géométrie du réseau capillaire et la perméabilité de la paroi capillaire.

Les mesures de perfusion nécessitant l'injection de produit de contraste évaluent le **CBF** en se basant sur la capture ou la cinétique d'évacuation du traceur.

La fraction de perfusion dans le modèle **IVIM** s'exprime sous la forme :

$$f = \frac{V_{capillaires}}{V_{H_2O}} \quad (3.2)$$

avec $V_{capillaires}$, le volume d'eau contenue dans le compartiment capillaire, V_{H_2O} , le volume total d'eau contenu dans le voxel.

f peut être convertie en mL de sang capillaire pour 100 g de tissus (**CBV**) à condition de connaître la fraction en eau du tissu (de volume V) notée f_{H_2O} (densité tissulaire prise égale à l'unité). Dans ce cas, on a :

$$f = \frac{V_{capillaires}}{V_{H_2O}} = \frac{V_{capillaires}}{f_{H_2O} \cdot V} = f = \frac{CBV}{f_{H_2O}} \quad (3.3)$$

Le coefficient D^* issu du modèle dans lequel la circulation sanguine est approchée comme un processus de diffusion ([120],[146]) à l'échelle macroscopique est décrit par :

$$D^* = \frac{\langle \ell \rangle \cdot \langle v \rangle}{6} \quad (3.4)$$

Avec $\langle v \rangle$ la vitesse moyenne du sang et $\langle \ell \rangle$ la longueur moyenne d'un capillaire.

Ainsi les deux paramètres distincts f et D^* sont des indicateurs importants de la physiologie de la microcirculation. La fraction de perfusion renseigne sur le recrutement capillaire tandis que la vitesse du flux sanguin est indiquée par le coefficient de pseudo-diffusion D^* .

Maintenant se pose la question de faire le lien entre le **CBV**, le **CBF** et les paramètres de perfusion **IVIM** f et D^* .

Dans le cas de traceurs non diffusibles qui ne pénètrent pas dans les tissus, le principe de conservation de masse donne l'expression du **CBF** sous la forme :

$$CBF = \frac{CBV}{TTM} = \frac{f \cdot f_{H_2O}}{TTM} \quad (3.5)$$

avec **TTM**, le temps de transit moyen de l'eau dans les capillaires du tissu.

En notant L la longueur totale du réseau capillaire, on a la relation :

$$TTM = \frac{L}{\langle v \rangle} = \frac{L \cdot \ell}{6 \cdot D^*} \quad (3.6)$$

Ainsi on obtient en combinant les deux dernières relations le lien entre le paramètre classique de perfusion, le **CBF** et les paramètres liés à la perfusion dans le modèle **IVIM** :

$$CBF = \left(\frac{6 \cdot f_{H_2O}}{L \cdot \langle \ell \rangle} \right) \cdot f \cdot D^* \quad (3.7)$$

Pour un tissu donné, la quantité entre parenthèse est constante, il en résulte qu'une quantification relative du débit sanguin cérébral (**CBF**) peut être approchée de façon théorique par le produit fD^* , résultat de la multiplication scalaire de f , la fraction de perfusion et de D^* , le coefficient de pseudo-diffusion issu du modèle standard **IVIM** [146].

De même, une estimation du temps de transit moyen (**TTM**) peut être obtenue de façon relative à partir de D^* sans nécessité d'estimer une fonction d'entrée artérielle comme dans le cas de la perfusion injectée **DSC-MRI** et sans la contamination des temps de transit dans les vaisseaux comme dans le cas de l'**ASL**.

3.2.4.1 "Time is brain", vers l'optimisation de la séquence **IVIM**

Les travaux réalisés pendant la thèse seront présentés dans la suite du chapitre. La prochaine section décrit d'abord le travail méthodologique d'optimisation de l'acquisition et du traitement des données. Puis, afin de valider la méthode **IVIM** dans notre contexte clinique, les résultats de son

application à des volontaires sains dans le cadre d'un challenge d'hyperventilation sont également présentés pour finir ce chapitre.

On rappelle que la prise en charge de l'AVC en urgence constitue une véritable course contre la montre. Les valeurs reportées dans le tableau (figure 3.5) montrent l'évolution temporelle de la perte neuronale lors de l'AVC ischémique [147] en corrélation avec une perte d'espérance de vie :

	Neurons Lost	Synapses Lost	Myelinated Fibers Lost	Accelerated Aging
Per Stroke	1.2 billion	8.3 trillion	7140 km/4470 miles	36 y
Per Hour	120 million	830 billion	714 km/447 miles	3.6 y
Per Minute	1.9 million	14 billion	12 km/7.5 miles	3.1 wk
Per Second	32 000	230 million	200 meters/218 yards	8.7 h

FIGURE 3.5 – "Time is brain" [147].

La protocole IVIM doit donc tenir compte de cette contrainte de temps, en plus de la quantification robuste des paramètres de diffusion et de perfusion cérébrale.

3.3 Optimisation de la séquence IVIM

Cette section présente le travail méthodologique effectué afin de mettre en place la séquence d'IVIM sur la machine clinique du CHU. Le travail a consisté dans un premier temps à optimiser les paramètres d'acquisition de cette séquence.

La séquence a été optimisée : 1) pour une quantification la plus robuste possible des paramètres IVIM avec le modèle conventionnel 2) en une durée compatible pour de futures applications cliniques.

3.3.1 Matériel d'imagerie disponible

Les travaux ont été réalisés sur un appareil d'IRM General Electric (GE) Optima 450w à 1,5T (figure 3.6). Le système possède un large tunnel de 70 cm. Il s'agit d'un système doté de gradients d'amplitude maximale de 34 mT/m et d'une pente maximale de 150 T/m/s.

La réception des signaux est réalisée avec une antenne tête et cou de 8 canaux.



FIGURE 3.6 – IRM 1,5 T du CHU de Martinique

Le système est de plus doté d'un injecteur (si nécessaire pour les examens d'IRM de perfusion injecté par exemple) et d'un appareil de monitoring des constantes respiratoires (respiration par minute, pression expiratoire en CO_2 , ...).

La séquence IVIM s'appuie sur la séquence de diffusion utilisée en routine clinique. L'acquisition des images est basée sur une séquence d'écho de spin avec un module de lecture EPI. Les coupes sont

acquises dans le plan axial.

Le travail méthodologique d'optimisation a porté dans un premier temps sur le choix des valeurs de b , facteurs de pondération en diffusion pour l'acquisition de la séquence IVIM, puis dans un deuxième temps sur le choix paramètres géométriques de la séquence.

3.3.2 Choix du jeu des coefficients de pondération en diffusion b

Chaque paramètre du modèle IVIM (D , f , D^*) extrait par l'ajustement du signal de diffusion $S=f(b)$ est entaché d'une erreur, en ce sens il constitue une estimation de la valeur «vraie». Ainsi, les paramètres IVIM sont considérés comme des variables aléatoires auxquelles il est possible d'attacher une variance lors de leur détermination.

Les facteurs de pondération utilisés dans la séquence de diffusion sensibilisée à la perfusion ont une influence sur la détermination de ces paramètres IVIM. L'optimisation vise à déterminer le jeu des valeurs de b qui minimise la variance de chaque paramètre à déterminer. De plus, dans la pathologie de l'AVC où le temps est un facteur crucial associé au pronostic du patient, il est important de limiter le temps d'acquisition de la séquence. Un jeu de valeurs de b le plus restreint possible assurant la quantification la plus fiable possible est souhaitable. La méthode de la Borne inférieure de Cramer-Rao (Cramer-Rao Lower Bound (CRLB)) permet de réaliser cette minimisation et de déterminer le jeu de valeurs de b à appliquer dans la séquence de diffusion [148].

3.3.2.1 Principe de l'optimisation analytique avec la méthode de la Borne de Cramer-Rao

Cette méthode permet de minimiser l'erreur sur la détermination des paramètres. L'écart-type σ_{p_i} et la variance $Var(p_i)$ associés à un paramètre p_i donné sont liés par la relation $\sigma_{p_i} = \sqrt{Var(p_i)}$. L'écart-type associé à chaque paramètre p_i admet une borne inférieure définie par :

$$\sigma_{p_i}^2 = (F)_{ii}^{-1} \quad (3.8)$$

avec F la matrice de Fischer associée à une fonction de plusieurs paramètres $S(p_1, p_2, \dots, p_i, p_{i+1}, \dots, p_n)$ avec σ , l'écart-type sur la mesure du signal.

$$F_{ij} = \frac{1}{\sigma^2} \sum_{i,j} \partial_{p_i} S \partial_{p_j} S \quad (3.9)$$

Les dérivées partielles du signal sont calculées à partir de l'expression du signal de diffusion dans le modèle IVIM (voir l'équation (3.1)). Les indices i et j varient de 1 au nombre de paramètres, 4 dans notre cas correspondant aux 3 inconnues (f , D^* , D) auxquelles s'ajoute la valeur du signal en l'absence de pondération en diffusion S_0 .

L'expression de la matrice de Fischer utilisée pour choisir le jeu de valeurs de b de la séquence IVIM est la suivante :

$$F(S_0, f, D^*, D) = \frac{1}{\sigma^2} \begin{pmatrix} \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial S_0} \frac{\partial S}{\partial S_0} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial S_0} \frac{\partial S}{\partial f} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial S_0} \frac{\partial S}{\partial D^*} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial S_0} \frac{\partial S}{\partial D} \\ \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial f} \frac{\partial S}{\partial S_0} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial f} \frac{\partial S}{\partial f} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial f} \frac{\partial S}{\partial D^*} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial f} \frac{\partial S}{\partial D} \\ \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial D^*} \frac{\partial S}{\partial S_0} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial D^*} \frac{\partial S}{\partial f} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial D^*} \frac{\partial S}{\partial D^*} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial D^*} \frac{\partial S}{\partial D} \\ \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial D} \frac{\partial S}{\partial S_0} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial D} \frac{\partial S}{\partial f} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial D} \frac{\partial S}{\partial D^*} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial D} \frac{\partial S}{\partial D} \end{pmatrix} \quad (3.10)$$

Avec la dérivée partielle du signal de diffusion par rapport à chaque paramètre pour le facteur b_k (k variant de 1 à n) :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial S}{\partial S_0} = f \exp(-b_k D^*) + (1-f) \exp(-b_k D) \\ \frac{\partial S}{\partial f} = S_0 (\exp(-b_k D^*) - \exp(-b_k D)) \\ \frac{\partial S}{\partial D^*} = -S_0 f b_k \exp(-b_k D^*) \\ \frac{\partial S}{\partial D} = -S_0 (1-f) b_k \exp(-b_k D) \end{array} \right. \quad (3.11)$$

La matrice de Fisher est la matrice de covariance, on en déduit la variance sur chaque paramètre à estimer :

$$\left\{ \begin{array}{l} Var(S_0) = F^{-1}(1,1) \\ Var(f) = F^{-1}(2,2) \\ Var(D^*) = F^{-1}(3,3) \\ Var(D) = F^{-1}(4,4) \end{array} \right. \quad (3.12)$$

L'inversion de la matrice de Fisher donne l'expression de la borne de Cramer-Rao pour les paramètres f , D^* et D mesurés avec n valeurs de b .

Une figure de mérite qui rassemble toutes les informations sur la variance de chaque paramètre a été définie :

$$\Gamma = \frac{\sigma_f}{f} + \frac{\sigma_{D^*}}{D^*} + \frac{\sigma_D}{D} \quad (3.13)$$

avec σ_f , σ_{D^*} , σ_D , l'écart-type sur chaque paramètre estimé avec la méthode de Cramer-Rao et f , D^* et D des valeurs cibles de ces paramètres.

Sa minimisation permet d'équilibrer les erreurs relatives sur la détermination de chaque paramètre.

La matrice de Fischer a été exprimée et inversée à l'aide de Mathematica (Wolfram Research, Champaign, IL, USA). La minimisation a été réalisée avec la fonction FindMinimum qui vise à chercher un minimum local donnant le jeu des valeurs de b à utiliser pour la séquence.

Les deux jeux de valeurs cibles $f=10\%$; $D^*=1,0 \cdot 10^{-2} mm^2/s$, $D=0,75 \cdot 10^{-3} mm^2/s$ et $f=5,6\%$; $D^*=1,0 \cdot 10^{-2} mm^2/s$, $D=0,75 \cdot 10^{-3} mm^2/s$ ont été utilisés successivement dans la procédure de minimisation pour caractériser les tissus (à la fois sain et pathologique dans le cas de l'AVC). Ces deux jeux de valeurs ont été choisis en accord avec les ordres de grandeurs des paramètres recherchés issus de la littérature sur le cerveau disponible au début des travaux de la thèse (1 patient [143], 17 patients, [144]).

3.3.3 Optimisation du jeu de valeurs de b dans les conditions de l'étude.

Lors d'une acquisition en IRM, le signal est accumulé pour augmenter le rapport signal-sur-bruit. La multiplication du signal par N_{EX_k} pour l'expérience b_k se traduit par une augmentation du rapport signal sur bruit de la séquence d'un facteur $\sqrt{N_{EX_k}}$ pour N_{EX_k} accumulations, car dans la matrice de Fisher, on suppose σ constant. Sans perte de généralité, on peut fixer cet écart-type sur la mesure à l'unité.

Le signal s'exprime donc dans les conditions de l'expérience par :

$$S(b) = S_0 \cdot \sqrt{N_{EX}} \cdot [f \cdot \exp(-bD^*) + (1 - f) \cdot \exp(-bD)] \quad (3.14)$$

L'introduction du nombre d'accumulations du signal revient à multiplier chaque terme de la matrice de Fischer par N_{EX} .

Pour déterminer les 4 inconnues (S_0 , f , D^* et D) et il faut donc au minimum 4 mesures soit un jeu de 4 valeurs de b : $\{b_1, b_2, b_3, b_4\}$ pour déterminer ces inconnues.

Le meilleur ensemble de valeurs de b est celui qui minimise la figure de mérite Γ .

Une première minimisation est réalisée avec $b_1=0 \text{ s/mm}^2$ et les contraintes suivantes : 1) $\forall k, b_k > 0$ et 2) $b_{max} < 1000 \text{ s/mm}^2$. La valeur maximale a été fixée en accord avec la valeur maximale usuelle utilisée dans les applications de la diffusion en routine clinique au CHU.

3.3.3.1 Résultats de l'optimisation

Minimisation de la figure de mérite Avec le premier jeu de valeurs cibles ($f=10\%$; $D^*=1,0 \cdot 10^{-2} \text{ mm}^2/\text{s}$, $D=0,75 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), la valeur minimale de la figure de mérite Γ est 94,5 avec la contrainte $b_{max} < 1000 \text{ s/mm}^2$. Le jeu de valeurs de b correspondant est : $\{b_1 = 0, b_2 = 70, b_3 = 370, b_4 = 1000\} \text{ s/mm}^2$ avec une accumulation pour chaque valeur de b ($N_{EX} = 1$) et les valeurs cibles choisies. Le critère obtenu pour le seul paramètre f vaut 34 en fixant $b_1=0 \text{ s/mm}^2$; 54 pour D^* et 7 pour D .

Avec le deuxième jeu de valeurs cibles ($f=5,6\%$; $D^*=1,0 \cdot 10^{-2} \text{ mm}^2/\text{s}$, $D=0,75 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), la valeur minimale de la figure de mérite Γ est 163 avec la contrainte $b_{max} < 1000 \text{ s/mm}^2$. Le jeu de valeurs de b correspondant est : $\{b_1 = 0, b_2 = 70, b_3 = 371, b_4 = 1000\} \text{ s/mm}^2$ avec une accumulation pour chaque valeur de b ($N_{EX} = 1$) et les valeurs cibles choisies.

Le critère obtenu pour le seul paramètre f vaut 59 en fixant $b_1=0 \text{ s/mm}^2$; 95 pour D^* et 6,7 pour D .

3.3.3.2 Discussion

Résultats de l'optimisation Les valeurs cibles diffèrent essentiellement par la fraction de perfusion (5% à 10%), ceci explique que le jeu de valeurs de b trouvé est quasiment le même.

Parmi les deux paramètres IVIM liés à la perfusion, la mesure de D^* est environ deux fois moins précise que celle de f dans notre cas. Le paramètre f apparait donc plus pertinent et plus robuste pour l'étude de la perfusion.

Toutefois, il est à noter que plus la valeur de f est élevée, plus la minimisation de la figure de mérite est améliorée comme illustré sur la figure 3.7.

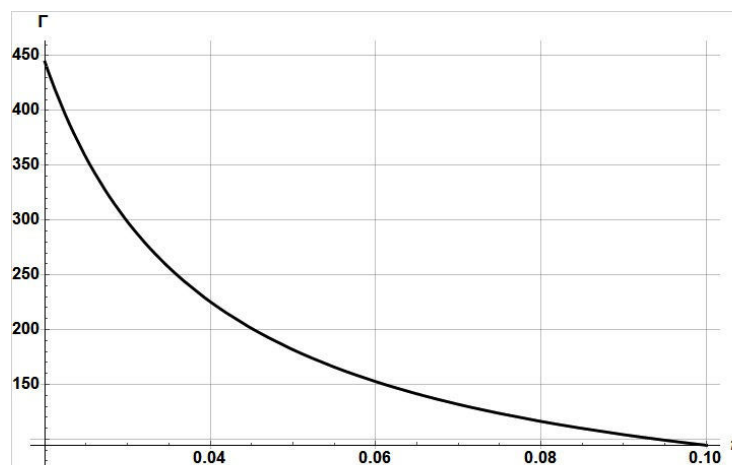


FIGURE 3.7 – Estimation de la figure de mérite pour une gamme donnée de la valeur cible de la fraction de perfusion f .

Comparaison de l'optimum obtenu sur la figure de mérite avec les optimisations des variables individuelles (rapport de l'écart type sur la valeur moyenne) pour différentes valeurs de f . On retrouve assez logiquement que les erreurs relatives sur les paramètres f et D^* sont inversement proportionnelles à f . En effet, plus la fraction f est faible, plus il est difficile d'estimer de façon précise les paramètres IVIM liés à la perfusion. L'écart-type relatif pour le coefficient de diffusion D est indépendant de la fraction de perfusion comme illustré sur la figure 3.8.

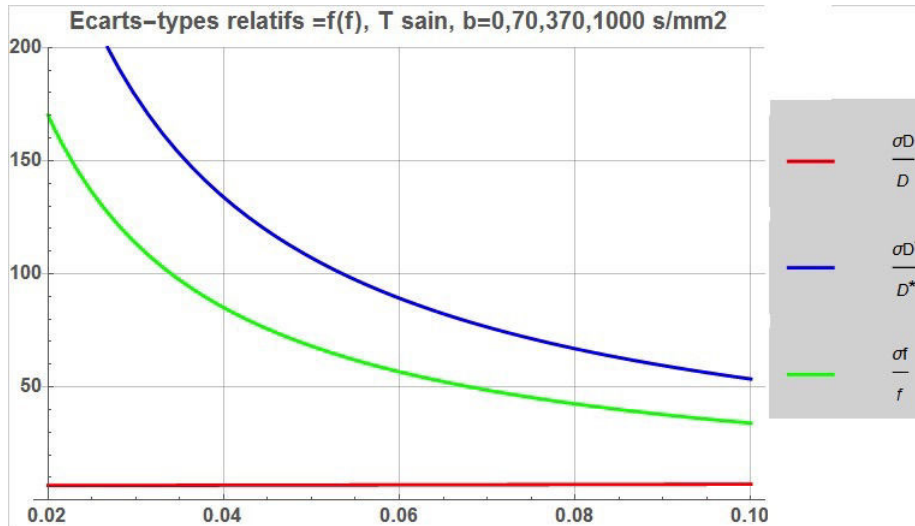


FIGURE 3.8 – Erreurs relatives sur chaque paramètre pour une gamme donnée de la valeur cible de la fraction de perfusion f

On peut donc conclure à l'issue de cette optimisation que le jeu optimal de 4 valeurs de b : $\{0, 70, 370, 1000\} s/mm^2$ peut être choisi. De plus, la mesure des paramètres f et D^* est influencée par la valeur de la fraction de la perfusion f . Bien que la mesure la plus imprécise reste celle de D^* , la mesure de f sera d'autant plus améliorée que sa valeur est élevée.

Cette dernière remarque est à prendre en considération pour la suite, car dans le cadre de ces travaux, il s'agit d'optimiser la mesure d'une hypoperfusion correspondant à de faibles valeurs de la fraction de perfusion f .

Pour améliorer la mesure, d'une part le nombre d'accumulations N_{EX} du signal doit être envisagé pour gagner en rapport-signal-sur bruit au prix d'une augmentation du temps d'acquisition. D'autre part, afin d'améliorer la robustesse de l'ajustement des mesures, une augmentation du nombre de valeurs de b peut aussi être considérée.

Dans la suite, une deuxième étude a été menée avec un jeu étendu de valeurs de b . Le nombre des coefficients b a été arbitrairement augmenté à 7, ce qui semble un compromis judicieux entre temps d'acquisition et amélioration de la mesure.

3.3.3.3 Jeu étendu des valeurs de b retenu pour la séquence IVIM

La même procédure d'optimisation a été réalisée avec les mêmes contraintes avec le deuxième jeu de valeurs cibles, seul le nombre de valeurs de b a été modifié (passage de 4b à 7b).

La valeur minimale de la figure de mérite Γ_{7b} est 125,9 avec la contrainte $b_{max} = <1000 s/mm^2$.

Le jeu des 7 valeurs de b correspondant est : $\{0, 60, 80, 300, 400, 900, 1000\} s/mm^2$ avec une accumulation pour chaque valeur de b ($N_{EX} = 1$) et les valeurs cibles choisies.

Afin de normaliser en terme de temps d'acquisition l'extension du jeu de valeurs de b à 7b par rapport à l'expérience à 4b, une figure de mérite $\Gamma_{7b \rightarrow 4b}$ a été définie pour ramener les résultats

obtenus à temps d'expérience constant :

$$\Gamma_{7b \rightarrow 4b} = \Gamma_{7b} \cdot \sqrt{\frac{\sum N_{EX}}{7/4}} \quad (3.15)$$

Le rapport des deux figures de mérite indique la dégradation de la performance du jeu des 7 valeurs de b par rapport au jeu minimal de 4 valeurs :

$$\frac{\Gamma_{7b \rightarrow 4b}}{\Gamma_{4b}} = \frac{\Gamma_{7b}}{\Gamma_{4b} \cdot \sqrt{7/4}} \quad (3.16)$$

Soit :

$$\frac{\Gamma_{7b \rightarrow 4b}}{\Gamma_{4b}} = \frac{163}{125,9 \cdot \sqrt{7/4}} = 0,989 \quad (3.17)$$

En conclusion, en tenant compte du temps supplémentaire pour l'acquisition des 7 b au lieu des 4b, la performance du jeu des valeurs des 7b est très peu dégradée (< 2%) par rapport au jeu initial de 4b.

Le jeu étendu de valeurs de b finalement retenu est : $\{0, 60, 80, 300, 400, 900, 1000\} \text{ s/mm}^2$.

3.3.4 Optimisation des paramètres géométriques de la séquence

Le contraste de la séquence d'écho de spin dépend des paramètres M_0 , T1 et T2. La dépendance du signal en T2 peut être éliminée en choisissant un temps d'écho TE court. La minimisation du temps d'écho permet aussi une réduction des artéfacts de distorsions liés à l'acquisition avec le module **EPI**. L'amélioration du rapport signal-sur-bruit rapporté au temps d'acquisition est aussi un des objectifs de l'optimisation de la séquence de diffusion utilisée en routine clinique en vue d'une application à la méthode **IVIM**.

3.3.4.1 Paramètres des séquences implémentées en routine clinique dans le protocole standard AVC au CHU

Le tableau 3.1 présente les paramètres géométriques des séquences employées dans le protocole standard AVC au CHU :

Les images des différentes séquences sont reconstruites avec une interpolation à une matrice de taille 256×256 . Toutes les séquences sont acquises avec un **FOV** de $25 \times 25 \text{ cm}^2$ à l'exception de la séquence 3D TOF pour laquelle le **FOV** est de $23 \times 23 \text{ cm}^2$.

Les autres paramètres spécifiques à la séquence **pCASL** sont :

- Durée de marquage (ou labeling delay, LD) : 1525 ms
- Durée post-marquage **PLD** : 1525 ms.

3.3.4.2 Optimisation du rapport signal-sur-bruit rapporté au temps d'acquisition de la séquence de diffusion

Paramètres influençant le rapport signal-sur-bruit L'équation (2.10) montre que le rapport signal-sur-bruit d'une séquence dépend de sa résolution spatiale, du nombre de pas de codage de phase, de la bande passante de la séquence et du nombre d'accumulations du signal.

Les paramètres de la séquence **IVIM** sont optimisés en vue d'une comparaison de ses performances quant à la quantification de la perfusion obtenue avec l'autre séquence de perfusion sans injection de contraste utilisée en clinique : la séquence **pCASL**.

Le champ de vue choisi pour la séquence de diffusion a été maintenu à $25 \times 25 \text{ cm}^2$, comme en routine clinique pour assurer la couverture de tout le cerveau, avec une matrice d'acquisition 128×128 sans interpolation de reconstruction (de même que pour la séquence **pCASL** dans l'étude menée à la section suivante -avec la nécessité de passage en mode "recherche **GE**" pour s'affranchir de l'interpolation systématique) et une épaisseur de coupe de 4 mm, ce qui correspond à des voxels

Séquence	TE/TR/TI (optionnel) (ms)	Epaisseur /gap coupe (mm)	Bande passante (BP) (Hz/pixel)	Nombre d'excitation	Durée (min)	séquence
Diffusion SE-EPI	99,1/6500	5/1	1953	2	~ 1 :30	
FLAIR (SE- IR)	163/9800/2200	5/1	122	1	~ 3	
T2* (GRE)	20/2000	5/1	977	4	~ 2	
3D TOF (GRE)	3,8/28	1,4 /0	61	1	~ 4	
3D ASL (Spiral FSE)	10,7/4618	4 /0	977	3	~ 4 :30	

TABLEAU 3.1 – Paramètres des séquences utilisées dans le protocole standard AVC au CHU de Martinique.

de volume : $V_{voxel} = 1,95 \times 1,95 \times 4mm^3$.

Toutefois, pour une séquence de diffusion, le nombre d'accumulations de la séquence dépend non seulement du nombre de répétitions de la séquence mais aussi du schéma d'acquisition des images pondérées en diffusion.

Les images pondérées en diffusion sont acquises avec une séquence d'écho de spin (SE) qui applique des gradients de diffusion dans les directions de l'espace en fonction de l'option sélectionnée. Il existe trois options d'application des gradients proposées par le constructeur GE de la machine clinique utilisée pour la séquence de diffusion (hors application DTI) :

- L'option "slice" pour laquelle les gradients de diffusion sont appliqués dans la direction du gradient de sélection de coupe.
- L'option "3-in-1" où les gradients sont appliqués de façon simultanée dans les trois directions perpendiculaires de l'espace (x,y,z) correspondant respectivement à la direction du gradient de codage de lecture, de phase et de sélection de coupe.
- L'option "all" est un schéma d'acquisition séquentiel dans lequel les gradients de diffusion sont appliqués successivement dans les trois directions perpendiculaires (x,y,z) avec trois acquisitions successives séparées puis moyennées pour une augmentation du rapport signal-sur-bruit.

L'option "3-en-1" bénéficie d'un TE réduit par rapport à l'option "all" ce qui permet d'améliorer le rapport signal-sur-bruit. De plus, le temps d'acquisition est réduit du fait du schéma d'application des gradients. Ces travaux ont été également basés sur l'hypothèse d'une diffusion isotrope, notamment pour la substance grise. Pour toutes ces raisons, l'option "3-in-1" a ainsi été choisie pour l'acquisition de la séquence optimisée.

Amélioration du rapport signal-sur-bruit et réduction des distorsions de la séquence de diffusion : choix du temps d'écho, TE Le modèle IVIM ne tient pas compte explicitement de la dépendance du signal en T2 avec le terme exprimé par le terme $e^{-\frac{TE}{T2}}$. Il est donc avantageux de travailler avec le TE minimum accessible à $b_{max}=1000 s/mm^2$.

La séquence de diffusion utilisée en routine clinique sur l'imageur GE propose une option employant la technologie RTFA qui vise à réduire considérablement le TE de l'ordre de 25-30 ms (par rapport à l'autre option Dual Spin Echo (DSE)) et de réduire les distorsions causées par les courants de Foucault (commutation rapide des gradients).

L'option RTFA [149] est basée sur un ensemble de 3 techniques comme illustré sur la figure figure 3.9 qui visent à diminuer l'impact des courants de Foucault et par conséquent la minimisation des artefacts de distorsions du module d'acquisition EPI. De façon très simplifiée, ces trois techniques permettent respectivement une calibration des courants de Foucault via une calibration système (calibration High Order Eddy Current (HOEC)), puis une correction prospective des gradients par écho, coupe, direction d'application des gradients de diffusion de manière à corriger les distorsions selon chaque axe de direction (option "3-en-1, "all" ou tenseur DTI) et enfin une correction rétrospective de la distorsion via un algorithme de reconstruction (figure 3.9 (a)).

Comme l'image finale de diffusion est la superposition des images acquises dans toutes les directions, sans correction, on obtient des distorsions importantes dont l'importance augmente avec le FOV. L'option RTFA permet une correction de ces distorsions dans chacune des directions en plus d'une diminution du TE, estimée à 18% avec le matériel d'imagerie 1,5T dont nous disposons et les paramètres fixés de la séquence optimisée.

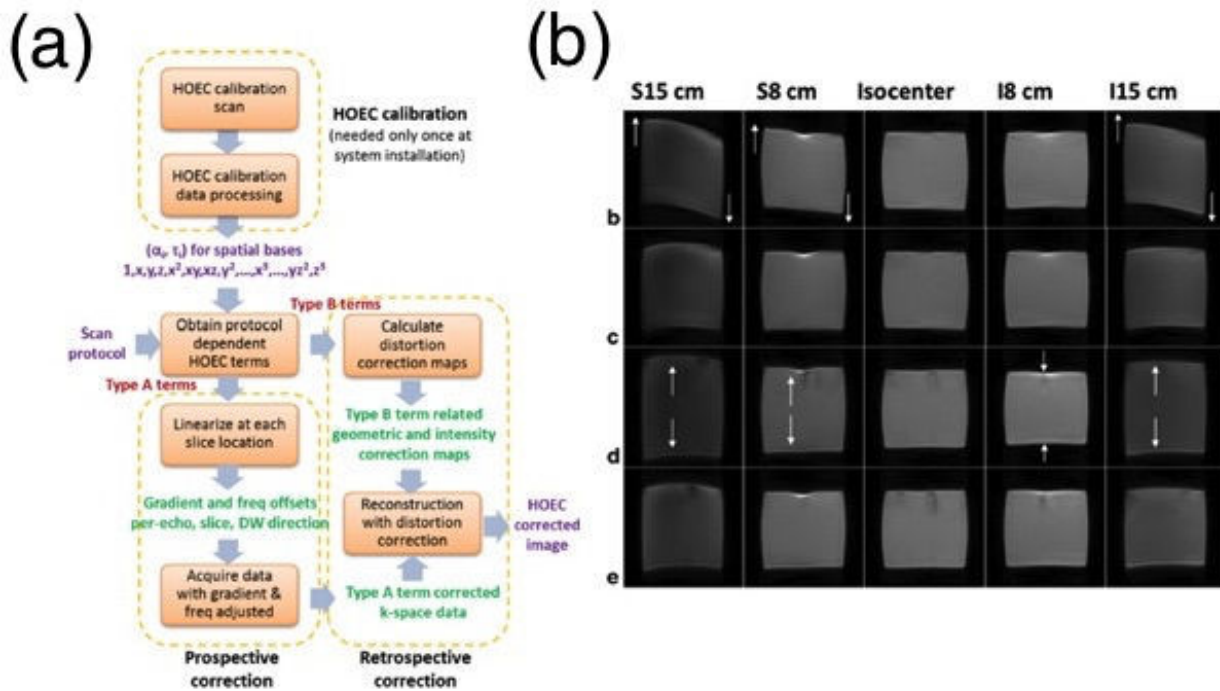


FIGURE 3.9 – (a) Algorithme de fonctionnement de l'option RTFA (b) Exemple d'acquisition avec l'option RTFA : Considérons un fantôme cuboïde et 5 différentes positions dans le plan axial (isocentre, +/- 8cm et +/- 15cm en Sup-Inf).

La ligne b montre qu'après application du gradient de diffusion suivant l'axe x, il y a apparition d'une contrainte de cisaillement d'autant plus importante que l'on s'éloigne de l'isocentre.

La ligne c montre qu'après application du gradient de diffusion suivant l'axe x avec l'option RTFA, les contraintes de cisaillement sont considérablement réduites.

La ligne d montre qu'après application du gradient de diffusion suivant l'axe y, il y a apparition d'une contrainte d'expansion (Sup) ou de compression (Inf).

La ligne e montre qu'après application du gradient de diffusion suivant l'axe y avec l'option RTFA, les distorsions sont considérablement réduites. Source : Documentation GE.

Il en résulte, que l'acquisition de la séquence de diffusion avec l'option RTFA, en comparaison avec la séquence conventionnelle sans cette option activée, permet d'une part de diminuer le nombre d'accumulations du signal nombre d'excitations (N_{EX}), en conservant le même rapport signal-sur-

bruit et, d'autre part, à N_{EX} fixé, d'augmenter la valeur de b_{max} pour gagner en sensibilité à la diffusion.

Une amélioration significative du rapport signal-sur-bruit rapporté au temps d'acquisition peut être réalisée avec cette option. Le choix du TE minimum disponible a par ailleurs été retenu comme paramètre de séquence.

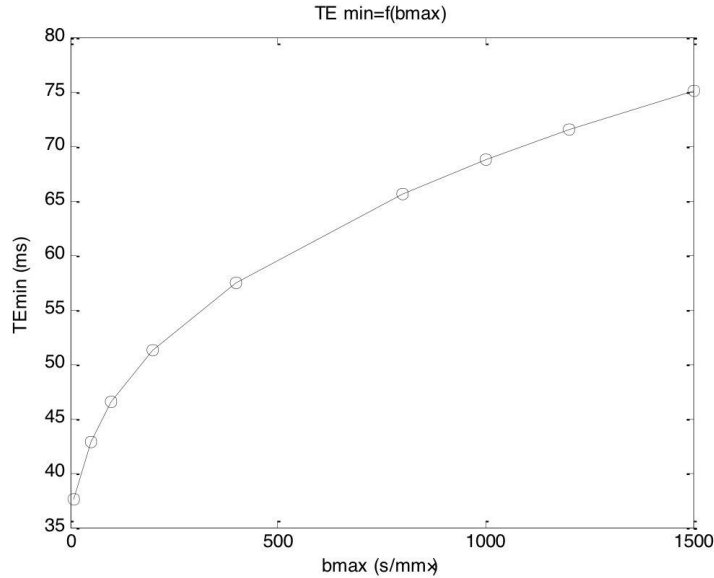


FIGURE 3.10 – Valeurs minimales du TE en fonction de la valeur maximale de b avec l'option RTFA et le mode d'application des gradients "3-in-1".

La figure 3.10 montre les valeurs minimales du TE obtenues en fonction de la valeur maximale de b utilisée pour la séquence de diffusion avec l'option RTFA et le mode d'application des gradients "3-en-1". Dans la table 3.2 sont reportées les valeurs correspondantes.

b_{max} (s/mm ²)	TE (ms)
10	37,6
50	42,8
100	46,5
200	51,2
400	57,5
800	65,6
1000	68,7
1200	71,5
1500	75,1

TABLEAU 3.2 – Temps d'écho minimal de la séquence de diffusion en fonction de la valeur maximale de b sur la machine clinique GE à 1,5T

Optimisation du temps d'acquisition : choix du temps de répétition, TR Le contexte plus général de l'optimisation de la séquence de diffusion est son application au diagnostic de l'AVC qui doit être posé le plus rapidement possible. A géométrie d'acquisition fixée, le nombre de valeurs de b étant fixé à 7, il reste deux paramètres à fixer pour optimiser le temps d'acquisition d'après l'équation (2.12) : le TR et le nombre d'accumulations du signal (N_{EX}).

Un compromis peut être trouvé avec un TR modéré en faveur d'un plus grand nombre d'accumulations et donc d'un rapport signal-sur-bruit amélioré.

L'optimisation de la durée de la séquence de diffusion sensibilisée à la perfusion doit être mise en parallèle à la séquence pCASL dont la durée est d'environ 4 :30 min soit environ 270 s ($N_{EX}=3$).

Un temps de répétition TR =3000 ms, soit une réduction d'un facteur 2 par rapport au TR de la séquence de diffusion conventionnelle a été choisi pour l'optimisation de cette séquence de diffusion, ce qui correspond à une relaxation de l'aimantation longitudinale faible ($\sim 3\%$) (voir (2.8)) en considérant un T1 moyen pour les tissus de 800 ms (T1(substance grise)= 900 ms et T1(substance blanche)= 650 ms).

Finalement, un nombre d'accumulations $N_{EX}=5$ a été choisi, ce qui conduit à une durée d'acquisition totale de la séquence optimisée à 4 :06 s, comparable à la durée de la séquence pCASL.

Les paramètres de la séquence de diffusion optimisée qui a été utilisée dans la suite des travaux sont résumés dans le tableau 3.3

Paramètre d'acquisition	Valeur
TE/TR (ms)	TEmin/3000
Nombre de coupes	27 (variable)
Épaisseur de coupe (mm)	4 (pas d'espacement inter-coupes).
Matrice d'acquisition	128 × 128
FOV (cm^2)	25 ²
N_{EX}	5
Bande passante (Hz/pixel)	3906
Facteur d'accélération	2
Diffusion	
Séquence	SE-EPI
Jeu de valeurs de b (s/mm^2)	7 $b = \{0, 60, 80, 300, 400, 900, 1000\}$
Δ/δ (ms)	47/36,2
Schéma d'application des gradients	"3-in-1"
Durée d'acquisition	4 :06

TABLEAU 3.3 – Paramètres de la séquence de diffusion optimisée utilisés dans ce travail

Cette optimisation de la séquence, en terme de rapport signal-sur-bruit rapporté au temps d'acquisition permet d'envisager son application en clinique. De plus, une comparaison aisée sera possible entre les différentes coupes des images acquises avec la séquence de diffusion IVIM optimisée et les images de la séquence d'ASL grâce aux paramètres géométriques de séquence judicieusement choisis comme l'illustre la figure 3.11.

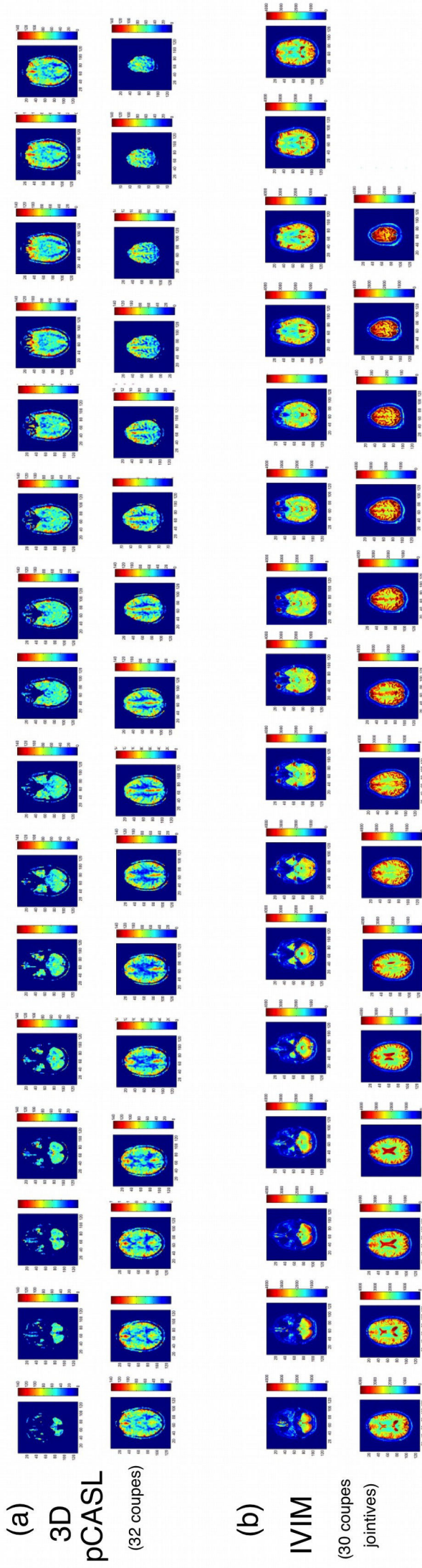


FIGURE 3.11 – Comparaison de la géométrie des coupes issues de la séquence pCASL (a) et de la séquence de diffusion IVIM optimisée (b) avec $b=0$ s/mm^2 .

3.4 Application du protocole IVIM avec la séquence de diffusion optimisée sur volontaires sains dans le contexte d'un challenge d'hyperventilation.

La séquence optimisée a fait l'objet d'une validation avec une étude sur volontaires sains réalisée au CHU de Martinique.

Cette séquence a été utilisée dans le cadre d'un challenge d'hyperventilation afin d'obtenir une quantification des paramètres de perfusion (f , D^* , produit fD^*) avec le modèle IVIM en comparaison du CBF obtenu avec la séquence pCASL implémentée en clinique. Cette section sera présentée en incluant directement le manuscrit publié dans la revue *Journal of Computer Assisted Tomography (JCAT)* sous le titre : « Measuring cerebral hypoperfusion induced by hyperventilation challenge with Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) MR imaging in healthy volunteers ».

3.4.1 Objectifs de l'étude

L'AVC ischémique en phase aigüe est généralement caractérisé par une réduction de la perfusion dans le territoire vasculaire concerné par l'occlusion. Au début de ce travail, peu de travaux ont étudié la faisabilité et la sensibilité de l'IVIM pour l'évaluation quantitative d'une hypoperfusion liée à une pathologie comme dans le cas de l'AVC par exemple.

Dans une première étude menée chez le sujet sain [150], des mesures de la perfusion cérébrale avec la méthode IVIM ont été réalisées avec un protocole basé sur l'administration de mélanges de gaz en proportions telles pour induire une hypo et une hyper-perfusion dans des conditions d'hyper et hypocapnie, respectivement.

Une autre façon d'induire de façon contrôlée une hypoperfusion cérébrale est l'hyperventilation. L'hyperventilation est une condition physiologique qui permet une diminution de la pression partielle en CO_2 (vasodilatateur) qui se traduit par une diminution de la perfusion cérébrale [151]. Le challenge d'hyperventilation a déjà été utilisé dans une étude avec l'ASL [152] mettant en évidence la diminution du CBF en condition d'hyperventilation chez le sujet sain. Ce challenge d'hyperventilation représente une opportunité de reproduire de façon non invasive et reproductible les conditions d'une hypoperfusion, comme dans le cas de l'AVC.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la sensibilité de la séquence obtenue pour la mesure d'une hypoperfusion avec la méthode IVIM dans le cadre d'un challenge d'hyperventilation chez le sujet sain en comparaison avec les mesures de CBF obtenues avec l'ASL.

3.4.2 Acquisition des données. Protocole d'hyperventilation

L'étude porte sur dix volontaires (six hommes et quatre femmes), l'âge moyen de cet échantillon est de (31 ± 8) ans. Le protocole de recherche de cette étude a été approuvé par le comité éthique local et les acquisitions ont été réalisées sur l'IRM GE 1,5T du CHU de Martinique. Une antenne *tête et cou* (8 canaux) a été utilisée pour l'examen d'IRM cérébrale. Le protocole est composé de trois séquences : une séquence anatomique T1 de résolution millimétrique pour la segmentation substance grise/substance blanche, la séquence optimisée de diffusion pour l'IVIM et enfin la séquence pCASL utilisée en routine clinique. Toutes les séquences ont été acquises dans le plan axial. Bien que la taille de la matrice d'acquisition des images de la séquence de diffusion soit fixée par l'expérimentateur à la console, le constructeur GE extrapole les matrices à la taille 256×256 . Il a été possible de s'affranchir de cette interpolation, en se plaçant en mode recherche lors de l'examen IRM.

Les séquences de diffusion et pCASL ont été réalisées dans les deux conditions respiratoires à savoir en respiration normale et en hyperventilation.

L'état d'hyperventilation a été réalisé en demandant au volontaire (figure 3.12) d'hyperventiler à une fréquence respiratoire double de sa fréquence respiratoire de repos. Un métronome retransmis depuis l'interface manipulateur/patient par le biais d'un casque permettait au sujet de conserver la régularité de ce rythme de respiration. La pression expiratoire en CO_2 ($P_{ET}CO_2$) disponible avec le capnographe dont nous disposons (figure 3.13) a été utilisée comme un estimateur de la pression

partielle artérielle en CO_2 [151]. Sa diminution significative en hyperventilation par rapport à la condition normale de respiration atteste l'efficacité du challenge d'hyperventilation. Cette constante a été monitorée pendant tout l'examen IRM.



FIGURE 3.12 – Installation des volontaires sains dans l'IRM 1.5T au CHU de Martinique



FIGURE 3.13 – Appareil de mesure de la pression expiratoire en CO_2

3.4.3 Pré-traitement des données acquises.

3.4.3.1 Conversion de format des données acquises

Les données issues des acquisitions sont enregistrées directement sur la console, en format **Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)**. Les données de la séquence **pCASL** sont directement traitées par la console opérateur **GE** et les cartographies du **CBF** sont générées. Concernant les images de la séquence de diffusion **IVIM**, elles ont été recueillies sur un ordinateur personnel de post-traitement puis converties en un format plus générique, le format **Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NIFTI)** (<https://nifti.nimh.nih.gov>). Ce format a été développé afin d'avoir un format standard de données d'imagerie qui facilite les échanges dans la communauté des chercheurs et des développeurs en neuroimagerie. C'est le format qu'utilise le logiciel **FMRIB Software Library (FSL)** (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk>) que nous avons utilisé afin de réaliser la segmentation de la substance grise/substance blanche à partir des images anatomiques acquises.

3.4.3.2 Segmentation de la substance grise, de la substance blanche et du LCR à partir des images anatomiques

Les images anatomiques pondérées en T1 de chaque sujet sain ont été utilisées pour la segmentation des tissus. Des cartes de probabilités de substance grise, de substance blanche et de **LCR** (figure 3.14) ont été générées avec l'outil **FMRIB's Automated Segmentation Tool (FAST)** de **FSL** [153].

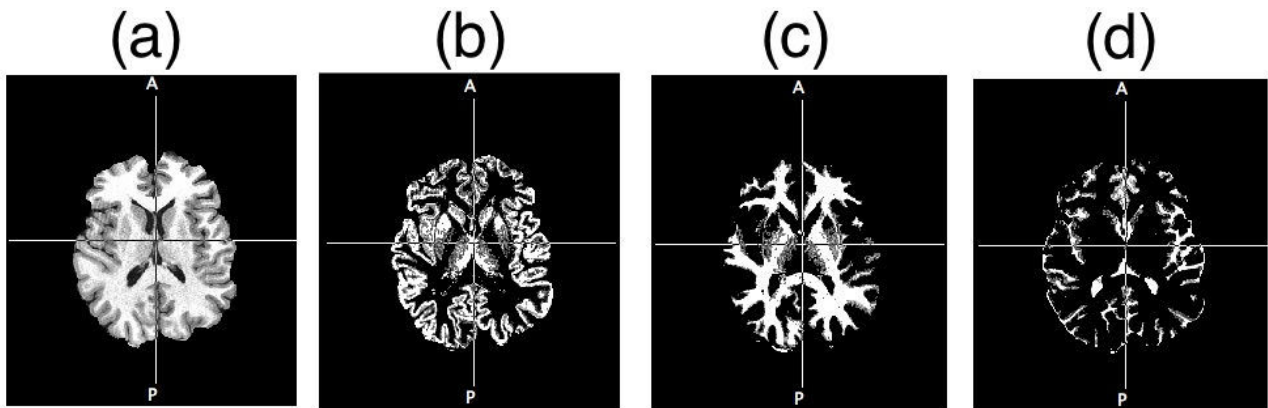


FIGURE 3.14 – Procédure de segmentation à partir des images anatomiques pondérées en T1 (a) et obtention des cartes de probabilités de substance grise (b), de substance blanche (c) et de **LCR** (d).

3.4.4 Post-traitement des données acquises

3.4.4.1 Choix des régions d'intérêt

La diffusion de l'eau dans la substance grise est considérée en bonne approximation comme étant isotrope. La séquence de diffusion optimisée employant une application simultanée des gradients dans les trois directions orthogonales (x,y,z), le choix a été fait d'étudier le signal de diffusion de la substance grise dans la suite de l'étude. Pour une étude approfondie de la substance blanche au sein de laquelle la diffusion est anisotrope, il aurait été préférable d'opter pour une application des gradients dans plusieurs directions au coût d'un allongement de la durée de la séquence.

Ainsi, un masque binaire de substance grise a été généré à partir de la carte de probabilité de substance grise. Un seuil de 90% a été appliqué à la carte de probabilité afin de conserver les voxels qui ont plus de 90 % de chance d'être de la substance grise pour créer les régions d'intérêt ou **Region Of Interest (ROI)** dans la substance grise. Cette procédure permet de limiter les effets de volume partiel avec la substance blanche et d'éviter la contamination du **LCR** qui influe sur la quantification avec le modèle **IVIM** [154].

La carte de probabilité, puis le masque binaire de substance grise généré sont obtenus dans l'espace

natif des images T1.

L'étape suivante du pré-traitement appelée aussi coregistration (recalage rigide, linéaire, 6 degrés de liberté) consiste à ramener, d'une part les images de la séquence de diffusion optimisée, et d'autre part les cartographies de CBF de la séquence pCASL dans un repère commun à celui des images anatomiques T1 pour l'application du masque de substance grise (figure 3.15). Cette étape de recalage permet donc de corriger les éventuels mouvements entre les acquisitions des images morphologiques et fonctionnelles.

Ainsi, les images ramenées dans un même espace permettront de dessiner les ROI, une fois le masque appliqué.

Nous avons choisi d'appliquer le masque de substance grise rééchantillonné à la résolution plus

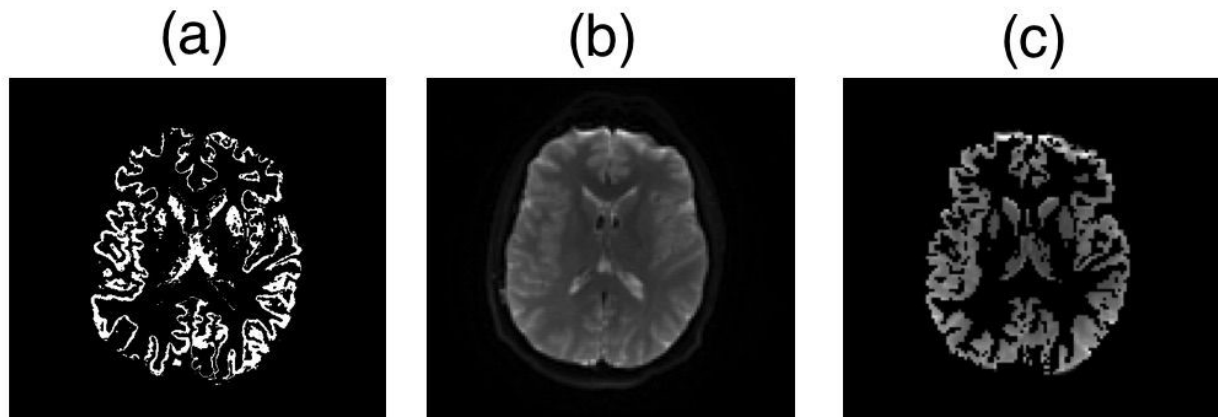


FIGURE 3.15 – Coregistration (recalage) des données anatomiques et fonctionnelles : exemple de l'application du masque binaire de substance grise (a) aux données de diffusion (b) et obtention des images de diffusion de la substance grise (c) pour la définition des régions d'intérêt.

faible des images obtenues avec la séquence optimisée diffusion à 7b comme l'illustre la figure 3.15 avec l'exemple d'une image pondérée en diffusion ($b=60 \text{ s.mm}^{-2}$) d'un volontaire sain. Les images de diffusion de la substance grise pour toutes les valeurs de b sont ainsi obtenues et par la suite exploitées pour créer les ROI.

La même procédure a été appliquée aux cartographies de CBF afin d'obtenir les cartes de CBF dans la substance grise.

Des ROI ont été placées sur les images des coupes d'intérêt, respectivement diffusion ($b=0 \text{ s.mm}^{-2}$) et cartographies de CBF de chaque volontaire avec le logiciel ImageJ (NIH, Bethesda, MD, <http://imagej.nih.gov/ij/>). Pour chaque volontaire, 6 régions d'intérêt ont été placées dans le cortex et les noyaux gris centraux :

- une dans le cortex du cervelet contenant environ 100 voxels,
- deux ROI symétriques dans le cortex du gyrus parahippocampique contenant chacune environ 110 voxels,
- une dans le thalamus contenant environ 80 voxels,
- deux ROI symétriques dans le noyau lenticulaire contenant chacune environ 30 voxels.

Pour les images de diffusion, les ROI ((figure 3.16)) ont été reportées sur les images acquises à $b = 0 \text{ s/mm}^2$ puis propagées aux images acquises pour les autres valeurs de b .

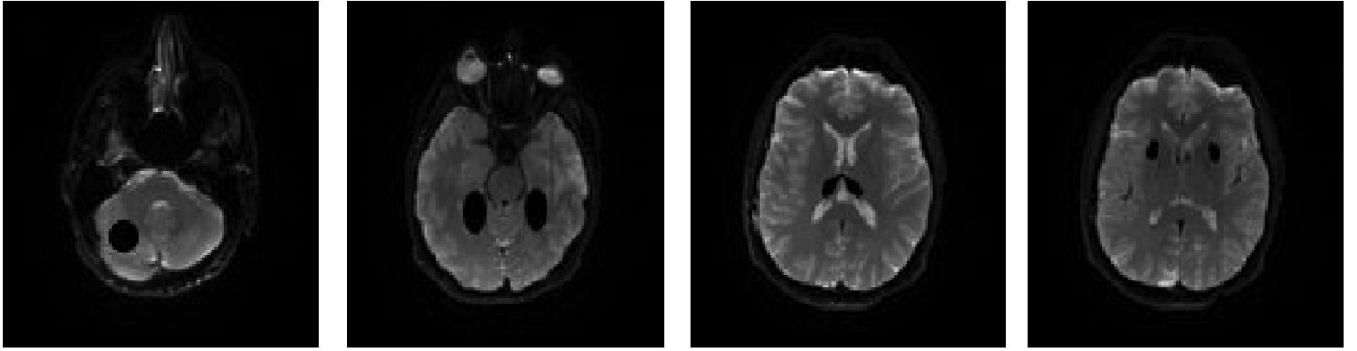


FIGURE 3.16 – Régions d'intérêt dans la substance grise. De gauche à droite : cervelet, cortex parahippocampique, thalamus, noyaux lenticulaires.

3.4.4.2 Choix du modèle d'ajustement des données à appliquer

Les principales méthodes possibles d'analyse du signal [IVIM](#) sont présentées ci-dessous.

L'ajustement biexponentiel Il consiste à effectuer un ajustement à quatre inconnues des données acquises à partir de l'équation biexponentielle (équation (3.1)) qui décrit le signal [IVIM](#).

L'ajustement "segmenté" L'ajustement biexponentiel présente des limites à cause du grand nombre de paramètres à déterminer simultanément ([\[155\]](#), [\[156\]](#)) et du rapport signal-sur-bruit disponible des images. Des algorithmes d'ajustement "segmenté" ont été proposés exploitant la différence d'ordre de grandeurs des coefficients de diffusion D et de pseudo-diffusion D^* . Parmi les différentes approches d'ajustement segmentées possibles, un ajustement des données en deux étapes ([\[157\]](#), [\[158\]](#)) a été choisi sur le signal normalisé par rapport à la valeur $S(b=0 \text{ s.mm}^{-2})$.

Dans la première étape, la perfusion est négligée pour les données acquises à $b > 300 \text{ s.mm}^{-2}$ et un ajustement monoexponentiel du signal est réalisé pour extraire la valeur de D .

La deuxième étape consiste à ajuster le signal pour toutes les valeurs de b en injectant la valeur de D trouvée, ce qui permet de se ramener à un ajustement à deux inconnues f et D^* .

L'ajustement multi-exponentiel NNLS Il est possible également dans le cas où les images ont un faible rapport signal-sur-bruit ou sont très artéfactées induisant des composantes parasites que le signal de diffusion n'ait pas une décroissance biexponentielle. Dans ce cas, il est nécessaire de déterminer le nombre de composantes exponentielles dans le signal. L'algorithme [Non-Negative Least-Squares \(NNLS\)](#) permet de déterminer les valeurs des coefficients de diffusion et l'amplitude relative de chaque composante dans le signal analysé [\[159\]](#).

3.4.5 Publication Article JCAT (*accepté*).

Measuring Cerebral Hypoperfusion Induced by Hyperventilation Challenge With Intravoxel Incoherent Motion Magnetic Resonance Imaging in Healthy Volunteers

Aude Pavilla, MS, *†‡ Alessandro Arrigo, MD, PhD,‡ Mehdi Mejdoubi, MD, PhD,‡
Régis Duvauferrier, MD, PhD,‡ Giulio Gambarota, PhD, *† and Hervé Saint-Jalmes, PhD*†§

Objectives: The aim of this study was to demonstrate the feasibility to assess cerebral hypoperfusion with a hyperventilation (HV) challenge protocol using intravoxel incoherent motion (IVIM) magnetic resonance imaging.

Materials and Methods: Magnetic resonance imaging experiments were performed on 10 healthy volunteers at 1.5 T, with a diffusion IVIM magnetic resonance imaging protocol using a set of b-values optimized by Cramer-Rao Lower Bound analysis. Hypoperfusion was induced by an HV maneuver. Measurements were performed in normoventilation and HV conditions. Biexponential curve fitting was used to obtain the perfusion fraction (f), pseudodiffusion coefficient (D^*), and the product fD^* in gray matter (GM) regions of interest (ROIs). Regional cerebral blood flow in the same ROIs was also assessed with arterial spin labeling.

Results: The HV challenge led to a diminution of IVIM perfusion-related parameters, with a decrease of f and fD^* in the cerebellum ($P = 0.03$ for f ; $P = 0.01$ for fD^*), thalamus GM ($P = 0.09$ for f ; $P = 0.01$ for fD^*), and lenticular nuclei ($P = 0.03$ for f ; $P = 0.02$ for fD^*). Mean GM cerebral blood flow (in mL/100 g tissue/min) measured with arterial spin labeling averaged over all ROIs also decreased (normoventilation: 42.7 ± 4.1 vs HV: 33.2 ± 2.2 , $P = 0.004$) during the HV challenge.

Conclusions: The optimized IVIM protocol proposed in the current study allows for measurements of cerebral hypoperfusion that might be of great interest for pathologies diagnosis such as ischemic stroke.

Key Words: magnetic resonance imaging, perfusion, diffusion, intravoxel incoherent motion, hyperventilation, hypocapnia

(*J Comput Assist Tomogr* 2017;00: 00–00)

Perfusion is the process of nutritive delivery of arterial blood to the capillary bed in tissues. Perfusion indexes such as cerebral blood flow (CBF) and cerebral blood volume (CBV) have been shown useful to detect malignant tissues and to monitor ischemic stroke lesion extension.^{1,2} For stroke diagnosis, cerebral perfusion is frequently assessed with either the dynamic susceptibility contrast (DSC)³ magnetic resonance imaging (MRI) or arterial spin labeling (ASL).^{4,5} Dynamic susceptibility contrast MRI is based on the measurement of the first-pass T2* effect of a bolus of paramagnetic exogenous contrast agent administrated by intravenous injection. This method suffers from some limitations such as contraindications in patients with renal insufficiency. Moreover, an arterial input function is required for the quantification of the perfusion parameters.⁶ The ASL technique provides images of absolute regional CBF without the need of a contrast agent injection,

by using water spins as an endogenous contrast agent. However, due to low intrinsic signal-to-noise ratio (SNR) and indeterminations in transit time from large feeding arteries to capillary microcirculation, the ASL perfusion quantification might be challenging. Nevertheless, vendor-provided ASL sequences, as well as the dedicated data analysis software, are now widely available on MRI clinical systems.⁷

Intravoxel incoherent motion (IVIM) is another noncontrast MRI technique that can be used to evaluate noninvasively perfusion from the diffusion-weighted imaging (DWI) signal at different b-values.^{8–10} The b-values are sequence parameters that allow the user to adjust the degree of diffusion weighting of the DWI sequence. For low b-values, the signal reflects not only tissue water diffusion but also a “pseudodiffusion” effect originating from the water molecules in capillaries. This phenomenon is exploited to quantify microperfusion. The IVIM technique is regaining interest in clinical applications because (1) it does not use a contrast agent and (2) it can solve some issues related to the ASL, which suffers from low intrinsic SNR and spatial resolution. However, despite all the advantages offered by IVIM, vendor-provided IVIM sequences/protocols or data analysis software is not typically available on MRI clinical systems.

A few studies have explored the ability and sensitivity of IVIM to quantify cerebral hypoperfusion, which might occur in ischemic stroke pathology for instance.^{11–13}

In a first study,¹¹ measurements were performed using a gas administration to induce hypoperfusion and hyperperfusion by the means of hypercapnia and hypocapnia, respectively.^{14,15} A different means to achieve a controlled cerebral hypoperfusion is the deliberate hyperventilation (HV). During HV, the CBF is reduced in proportion to the reduction of arterial CO₂ partial pressure (PaCO₂).¹⁶ This HV challenge, which has been already validated in a previous ASL study,¹⁷ has the advantage of being totally non-invasive and easily reproducible.

In the current study, we sought to develop an optimized IVIM protocol to measure cerebral hypoperfusion induced by an HV challenge. To this aim, we used a Cramer-Rao Lower Bound (CRLB) approach^{18,19} to identify the optimal b-values for quantification of IVIM perfusion and diffusion parameters.

Overall, the purpose of this study was 2-fold: first, to investigate the feasibility of measuring induced hypoperfusion in brain of healthy volunteers with a fast (~4 minutes duration) IVIM protocol at 1.5 T. Second, to compare IVIM hypoperfusion measurements with ASL CBF measurements (with same duration and HV challenge) to validate the efficiency of the HV challenge in our current clinical setup and thereby establish a basis for future studies on patients with hypoperfusion disorders such as ischemic stroke.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Ten healthy volunteers (6 men, 4 women; age, 30.6 ± 7.6 years) were enrolled in the current study. All experiments were conducted

From the *INSERM, UMR 1099; †Université de Rennes, Rennes; ‡Department of Neuroradiology, Pierre-Zobda-Quitman Hospital, University Hospital of Martinique, French West Indies; and §CRLCC, Centre Eugène Marquis, Rennes, France. Received for publication January 3, 2017; accepted May 8, 2017.

Correspondence to: Aude Pavilla, MS, Department of Neuroradiology, Pierre-Zobda-Quitman Hospital, University Hospital of Martinique, 97200 Fort-de-France, Martinique, French West Indies, France (e-mail: aude.pavilla@gmail.com).

The authors declare no conflict of interest.

Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000640

according to the procedures approved by the local institutional review board.

Magnetic Resonance Imaging

All scans were performed on a 1.5-T whole-body clinical system (MR450w; GE, Milwaukee, WI) using an 8-channel head coil. Vendor-supplied sequences were used for all MRI. However, no IVIM protocol for quantification of cerebral perfusion was provided by the vendor of our MR system; for this reason, we designed an optimized IVIM protocol using the vendor-supplied DWI sequence.

MRI Sequences

T1-weighted gradient echo images were acquired for segmentation purposes in the axial plane with the following parameters: repetition time (TR)/echo time (TE), 10.8/4.4 milliseconds; flip angle, 12 degrees; inversion time, 500 milliseconds; field of view (FOV), $24 \times 24 \text{ cm}^2$; matrix size, 256×288 ; in-plane resolution, $0.94 \times 0.83 \text{ mm}^2$; and slice thickness, 1.4 mm.

The optimized IVIM protocol was developed using the CRLB approach.¹⁹ The aim of the optimization procedure was to determine the optimal set of b-values required to extract with the best precision the 3 unknown IVIM parameters: D , D^* , and f . We introduced a factor called figure of merit F that takes into account the standard deviation σ_{pi} on each given parameter pi . For IVIM quantification, the figure of merit can be written as $F = \frac{\sigma_{D^*}}{D^*} + \frac{\sigma_D}{D} + \frac{\sigma_f}{f}$, where σ_{D^*} , σ_D , and σ_f are the CRLB-computed values, and D^* , D , and f represent the target values of these parameters. In the current study, the CRLB theory aimed to minimize errors obtained on IVIM parameters. The standard deviation σ_{pi} on the measurement of parameter pi admits a lower bound determined by $\sigma_{pi} = \sqrt{(F_i)^{-1}}$, where F is the Fisher information matrix associated to the signal model $S(p_1, \dots, p_n)$ assuming a Gaussian measurement noise with standard deviation σ : $F_{ij} = \frac{1}{\sigma^2} (\sum \partial_{pi} S \partial_{pj} S)$.

The minimization procedure was done numerically using Mathematica (Wolfram Research, Champaign, Ill). The target values of D , D^* , and f were chosen in accordance with literature.¹³ The minimum of 4 b-values required for IVIM quantification was increased from 4 to 7 to improve precision while keeping the measurement time within a 4-minute acquisition time. Finally, the optimum b-values obtained with this procedure were 0, 60, 80, 300, 400, 900, and 1000 s/mm^2 .

The DWI acquisition was based on a single-shot spin-echo echo-planar (SE/EPI) sequence in the axial orientation with the following parameters: TR, 3000 milliseconds; TE, 75 milliseconds; number of excitations, 5 for each b-value; and 3 diffusion directions applied simultaneously (3 in 1 option). Additional parameters were as follows: FOV, $25 \times 25 \text{ cm}^2$; acquisition matrix, 128×128 ; δ/Δ , 36.2/47 milliseconds; 27 slices; slice thickness, 4.0 mm without gap for a $1.95 \times 1.95 \times 4 \text{ mm}^3$ voxel size. The duration of the sequence was 4 minutes and 6 seconds.

A 3-dimensional spiral FSE (fast-spin-echo) pseudocontinuous ASL (pCASL) sequence was used. Thirty pairs of label/control ASL images were acquired in axial direction. The pCASL sequence parameters were as follows: TR, 4554 milliseconds; TE, 10.7 milliseconds; slice thickness; FOV, $25 \times 25 \text{ cm}^2$ for a $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$ voxel size; and total acquisition time of 4 minutes 28 seconds.

Imaging Protocol

Three-dimensional anatomical images were acquired first, followed by an IVIM sequence in normoventilation (NV) conditions (that is, while the subject breathed normally). The pCASL

sequence was then performed in the same conditions. Hypocapnia was induced by an HV challenge, where the volunteers were asked to hyperventilate. This HV challenge was achieved using metronome beeps played over headphones to pace the subject's breathing twice faster than in NV conditions by following the metronome beeps.¹⁷ The CO_2 respiratory levels and the rate ventilation of each subject were continuously monitored using a nasal cannula and a gas sampler/analyzer displaying the end-tidal partial pressure of CO_2 (P_{ETCO_2}) in mmHg and ventilation rate in breaths per minute. Once the subject was in stationary HV conditions, a second IVIM sequence was performed followed by a second pCASL sequence. P_{ETCO_2} and ventilation rate values were measured each minute during IVIM and ASL acquisitions in both NV and HV conditions. Values of P_{ETCO_2} were used as an indirect and noninvasive measure of PaCO_2 .

Postprocessing and Data Analysis

The T1-weighted anatomical images were used for tissue segmentation. Skull-stripping and tissue segmentation were performed using the FSL software (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). A gray matter (GM) binary mask was generated and coregistered with the IVIM images at $b = 0 \text{ s/mm}^2$ acquired in NV conditions. Regions of interest (ROIs) were drawn in the cerebellum GM, left and right parahippocampal gyrus, thalamus GM, and left and right lenticular nucleus. This processing was performed to minimize the confounding effects originating from cerebrospinal fluid contamination. Intravoxel incoherent motion parameters were obtained by fitting data points to the biexponential model given by:

$$\frac{S(b)}{S_0} = f \exp^{-bD^*} + (1-f) \exp^{-bD}$$

with S_0 as the signal intensity without diffusion weighting ($b = 0 \text{ s/mm}^2$), f as the perfusion fraction, D as the diffusion coefficient, and D^* as the pseudodiffusion coefficient.

The same ROIs were then applied to the corresponding HV images for the IVIM parameter quantification.

The IVIM biexponential model was used to extract f , D , and D^* , using nonlinear least squares fit algorithm (Matlab, The MathWorks, Natick, Mass). For nonphysiologically acceptable values of the perfusion fraction f and D (f close to 1 and/or D negative), a monoexponential fit was carried out; in this case, the perfusion fraction was set zero while D^* was not defined.

The pCASL data were used to determine the value of CBF.⁵ Gray matter mask and CBF maps were coregistered with the same procedure described for the DWI analysis. The same ROIs in GM used for IVIM parameters estimation were drawn on CBF maps in NV conditions and then applied to the images in HV conditions for comparison.

The Student t test was performed to determine the statistical significance of differences between NV conditions and HV conditions, for the IVIM parameters and pCASL-derived CBF. Statistical significance was defined at $P < 0.05$.

RESULTS

Figure 1 presents the normalized P_{ETCO_2} time evolution averaged over all volunteers during the IVIM (A) and ASL (B) sequences. These curves show first that the P_{ETCO_2} is overall constant over the MR sequence duration and second a significant diminution of P_{ETCO_2} during the HV challenge, in both IVIM (-35%) and ASL (-40%) experiments.

An example of axial IVIM images at different b-values in 1 volunteer is illustrated in Figure 2. The normalized signal intensities

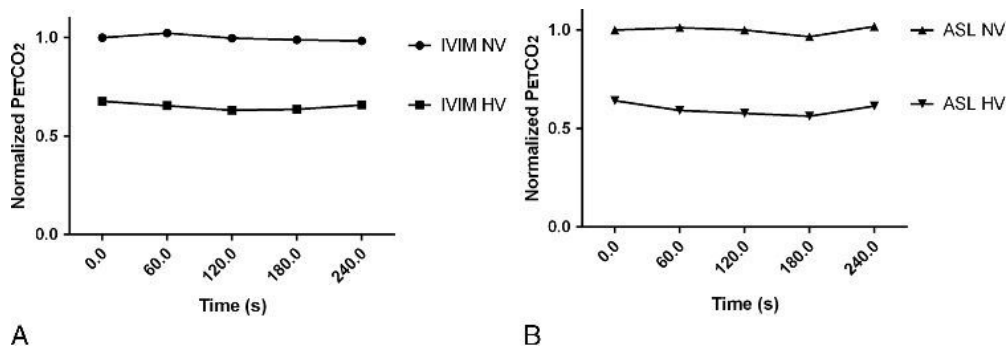


FIGURE 1. Normalized $P_{ET}CO_2$ time course (in seconds) averaged over all subjects at 60-second intervals during IVIM acquisition (A) and during ASL acquisition (B). For NV conditions, $P_{ET}CO_2$ data were normalized to the $t = 0$ second values; for HV conditions, $P_{ET}CO_2$ values were normalized to the NV values at the same time point. These time courses show that (1) the $P_{ET}CO_2$ is approximately constant over the sequence duration and (2) there is a significant decrease of $P_{ET}CO_2$ after the HV challenge for both IVIM and ASL protocols.

of an ROI (cerebellum GM) and the corresponding biexponential fitting curves under NV conditions and HV conditions are also shown. At small b -values, a decrease in the slope of the signal intensity curve was observed during the HV challenge suggesting a reduction in fD^* , which is a blood flow-related IVIM parameter. The results obtained for each ROI in the same volunteer are shown in Figure 3. The HV challenge led to a decrease of all IVIM perfusion-related parameters (f , D^* , and fD^*). For 2 ROIs (left and right lenticular nucleus), a major decrease of perfusion resulted in an undetectable level of f , whereas the D^* values were undetermined. In this case, the monoexponential fit was performed to estimate the diffusion parameter D . This latter parameter remained globally constant between NV and HV conditions for this

volunteer in all ROIs. For the same subject, the CBF measured with ASL decreased for the same ROIs as illustrated in Figure 4.

For all subjects, IVIM parameters in the left and right ROIs were analyzed and found nonstatistically different in parahippocampus ($P = 0.23$ for f ; $P = 0.051$ for D^* ; $P = 0.19$ for D) and lenticular nuclei ($P = 0.13$ for f ; $P = 0.44$ for D^* ; $P = 0.06$ for D). Therefore, a common, mean “left and right” ROI value was finally reported for these 2 GM structures. Mean values, standard deviations, and statistical analysis of the 4 ROIs for all IVIM parameters in NV and HV conditions are reported in Table 1 and Figure 5.

Under NV conditions, the highest f values were found in cerebellum GM cortex, whereas the smallest f values were found in lenticular nuclei. fD^* values were higher in thalamus GM and

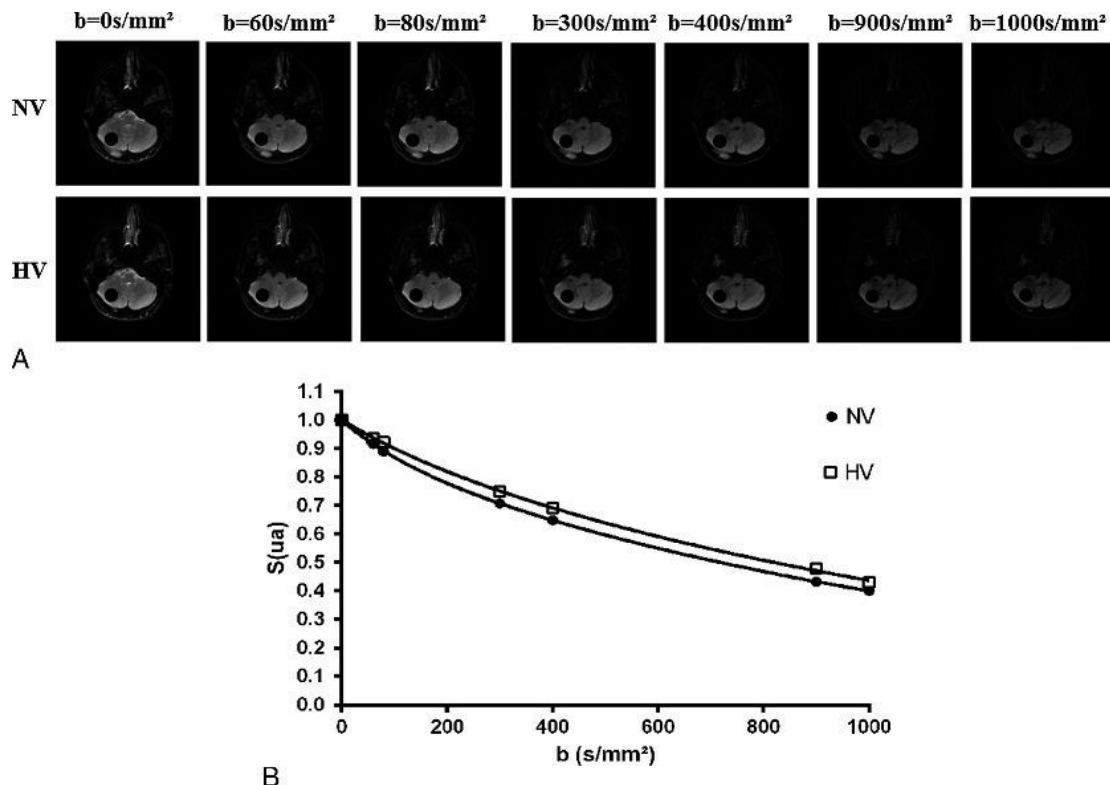


FIGURE 2. A, Axial diffusion-weighted MR brain images at different b -values in 1 volunteer in NV and HV conditions. The GM ROI depicted as a black circle on the images was chosen for the analysis of perfusion and diffusion IVIM parameters. B, The corresponding IVIM signal decay in NV conditions and HV conditions. The solid line represents the biexponential curve fit of the IVIM signal. The initial slope decrease during the HV challenge suggests a diminution in the blood flow-related fD^* IVIM parameter.

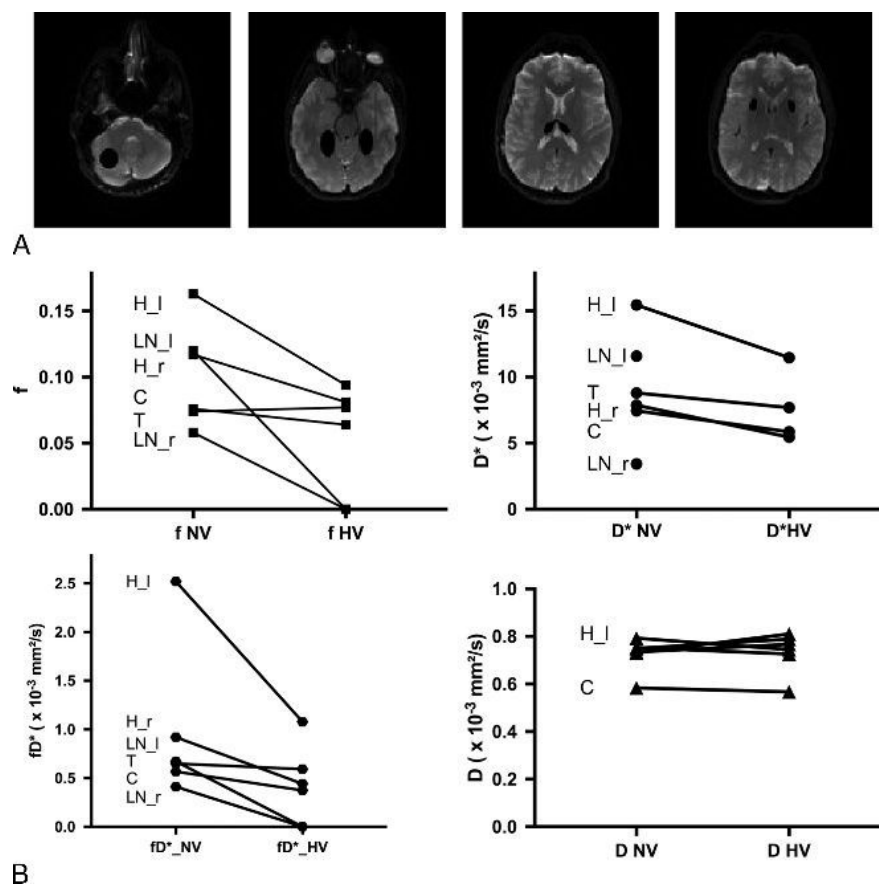


FIGURE 3. A, Axial diffusion-weighted MRI scans ($b = 60$ s/mm²) in 1 volunteer. The ROIs selected for the IVIM analysis are depicted as black circles on the images. B, The values of f , D^* , fD^* , and D (in) for NV and HV conditions in the same volunteer are shown for the different ROIs (C indicates cerebellum GM; H_l, left parahippocampal gyrus; H_r, right parahippocampal gyrus; T, thalamus GM; LN_l, left lenticular nucleus; LN_r, right lenticular nucleus). Overall, a decrease in f , D^* , and fD^* can be observed in HV conditions. In 2 ROIs (LN_l, LN_r), the perfusion component has vanished (f null and D^* undefined). The diffusion coefficient D remained globally constant.

lower in lenticular nuclei. Mean D values were similar for all ROIs, with the exception of the cerebellum GM that displayed the lower mean value.

During the HV challenge, the perfusion fraction f and/or the product fD^* decreased significantly in cerebellum GM ($P = 0.03$ for f ; $P = 0.01$ for fD^*), thalamus GM ($P = 0.09$ for f ; $P = 0.01$ for fD^*), and lenticular nuclei ($P = 0.03$ for f ; $P = 0.02$ for fD^*) but not in parahippocampal region (Table 1). By contrast, the diffusion coefficient D remained unchanged in all ROIs with the exception of the parahippocampal gyrus, where a slight decrease ($P = 0.04$) was observed. With respect to ASL measurements, no significant differences were observed between CBF in the right and left parahippocampal GM and right and left lenticular nuclei, thus a mean CBF value from right and left ROIs was computed. During the HV challenge, the CBF decreased significantly averaged over all volunteers in cerebellum GM ($P = 0.001$), parahippocampal gyrus ($P = 0.003$), thalamus GM ($P = 0.0002$), and lenticular nuclei ($P = 0.003$) as reported in Table 1 and Figure 5 (B).

DISCUSSION

In this study, we developed a fast IVIM MRI protocol that allows us to measure cerebral hypoperfusion during an HV challenge. This protocol was optimized using the CRLB approach to select the optimal b -values for quantification of the IVIM diffusion and perfusion parameters. Seven b -values ranging from 0 to 1000 s/mm² were used, with a total scan time of 4 minutes.

Intravoxel incoherent motion MRI experiments were performed in vivo on 10 healthy volunteers at 1.5 T, in NV and HV conditions. The HV challenge is well known to induce a reduction of the CBF¹⁷; thus, it represents an attractive approach to generate hypoperfusion, which mimics similar conditions encountered in stroke, for instance. In addition to IVIM MRI experiments, CBF measurements using an ASL sequence (with the same scan time and HV challenge) were performed to validate our protocol efficiency in our current clinical setup.

During the HV challenge, the mean perfusion fraction f and the blood flow–related parameter fD^* averaged over all subjects decreased significantly in the cerebellum GM (–56% and –51%, respectively), the thalamus GM (–22% and –32%, respectively), and the lenticular nuclei (–29% and –30%, respectively). Only a general trend toward a reduction of the parameter D^* in all GM structures—with the exception of the cerebellum—was observed. In general, cerebellum IVIM perfusion parameters exhibited the highest variance. The standard deviation was more than 100% of the mean for f and fD^* during the HV challenge in this region. The presence of tissues heterogeneity in the cerebellum can explain the variability in this response. Overall, our results indicate that the IVIM MRI protocol proposed in the current study allows for measuring perfusion changes induced by the HV challenge.

Concerning the NV conditions, cortical regions (cerebellum and parahippocampal gyrus) displayed a higher perfusion fraction than deep nuclear GM structures, such as the lenticular nuclei and

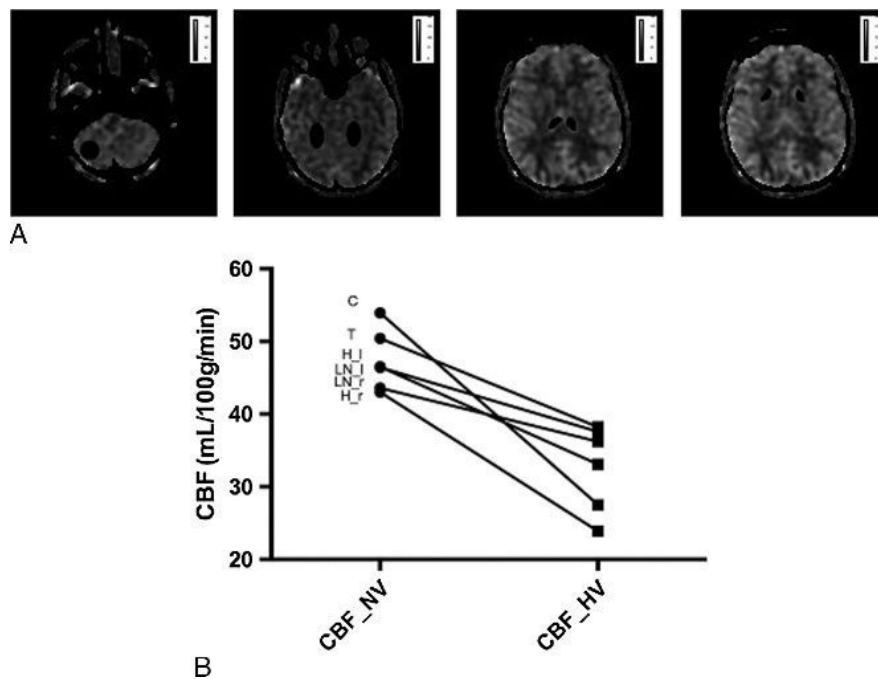


FIGURE 4. A, Axial CBF maps in the same individual volunteer. The ROIs are depicted as black circles on the images. B, The CBF values for NV and HV conditions in the same volunteer are shown for the different ROIs (C, cerebellum GM; H_l, left parahippocampal gyrus; H_r, right parahippocampal gyrus; T, thalamus GM; LN_l, left lenticular nucleus; LN_r, right lenticular nucleus). Overall, a decrease in the CBF can be observed in HV conditions.

thalamus GM. These findings are consistent with the results of previous studies where a higher cortex blood volume, compared with subcortical structures, was observed.²⁰⁻²⁵

In addition to the estimation of perfusion parameters, the IVIM MRI technique allows for measurements of the diffusion coefficient D , which represents the molecular diffusion of water in tissue; as such, the diffusion coefficient obtained by IVIM MRI can be also measured with conventional DWI. The D values obtained in NV and HV conditions in the current study are in good agreement with the values reported in previous studies.^{26,27}

In a previous study,¹¹ the feasibility of measuring induced cerebral hypoperfusion and hyperperfusion in healthy volunteers was investigated using a gas administration and an IVIM MRI protocol duration of 12 minutes, with the acquisition of 16 b-values. A reduction in the perfusion fraction f , the pseudodiffusion coefficient D^* , and the blood flow-related parameter fD^* was reported in hypocapnia conditions after the inhalation of pure oxygen (100 % O₂).

In the current study, hypoperfusion was induced by the ventilatory maneuver of HV, which is a quite simple and noninvasive method to achieve hypocapnia conditions and CBF restriction

TABLE 1. Data Analysis of IVIM and pCASL Parameters Under NV and HV Conditions

Parameter	Ventilatory Condition	Cerebellum GM	Parahippocampal Gyrus	Thalamus GM	Lenticular Nucleus
f	Normoventilation	0.16 ± 0.07	0.12 ± 0.02	0.09 ± 0.03	0.07 ± 0.04
	HV	0.07 ± 0.09* ($P = 0.03$)	0.12 ± 0.04 ($P = 0.43$)	0.07 ± 0.03 ($P = 0.09$)	0.05 ± 0.04* ($P = 0.03$)
D^* (10 ⁻³ mm ² /s)	Normoventilation	5.2 ± 2.3	8.5 ± 2.1	11.5 ± 2.7	7.6 ± 2.4
	HV	5.7 ± 2.0 ($P = 0.37$)	7.2 ± 2.9 ($P = 0.12$)	10.1 ± 3.5 ($P = 0.056$)	7.4 ± 4.7 ($P = 0.047$)
fD^* (10 ⁻³ mm ² /s)	Normoventilation	0.83 ± 0.52	1.02 ± 0.30	1.04 ± 0.43	0.53 ± 0.35
	HV	0.40 ± 0.53* ($P = 0.01$)	0.86 ± 0.44 ($P = 0.21$)	0.71 ± 0.39* ($P = 0.01$)	0.37 ± 0.38* ($P = 0.02$)
D (10 ⁻³ mm ² /s)	Normoventilation	0.55 ± 0.10	0.71 ± 0.05	0.76 ± 0.06	0.71 ± 0.05
	HV	0.63 ± 0.13 ($P = 0.05$)	0.68 ± 0.06* ($P = 0.04$)	0.75 ± 0.04 ($P = 0.33$)	0.72 ± 0.06 ($P = 0.20$)
CBF (mL/100 g/min)	Normoventilation	43.4 ± 8.9	38.5 ± 8.9	48.2 ± 9.1	41.5 ± 6.4
	HV	31.8 ± 4.8* ($P = 0.001$)	31.0 ± 6.5* ($P = 0.003$)	35.5 ± 7.6* ($P = 0.0002$)	34.7 ± 8.0* ($P = 0.003$)

The values of the diffusion coefficient D , the pseudodiffusion coefficient D^* , perfusion fraction f , and product fD^* for IVIM and CBF for pCASL averaged over all volunteers for the 4 ROIs and statistical analysis (P value, level of significance: $P < 0.05$) are provided.

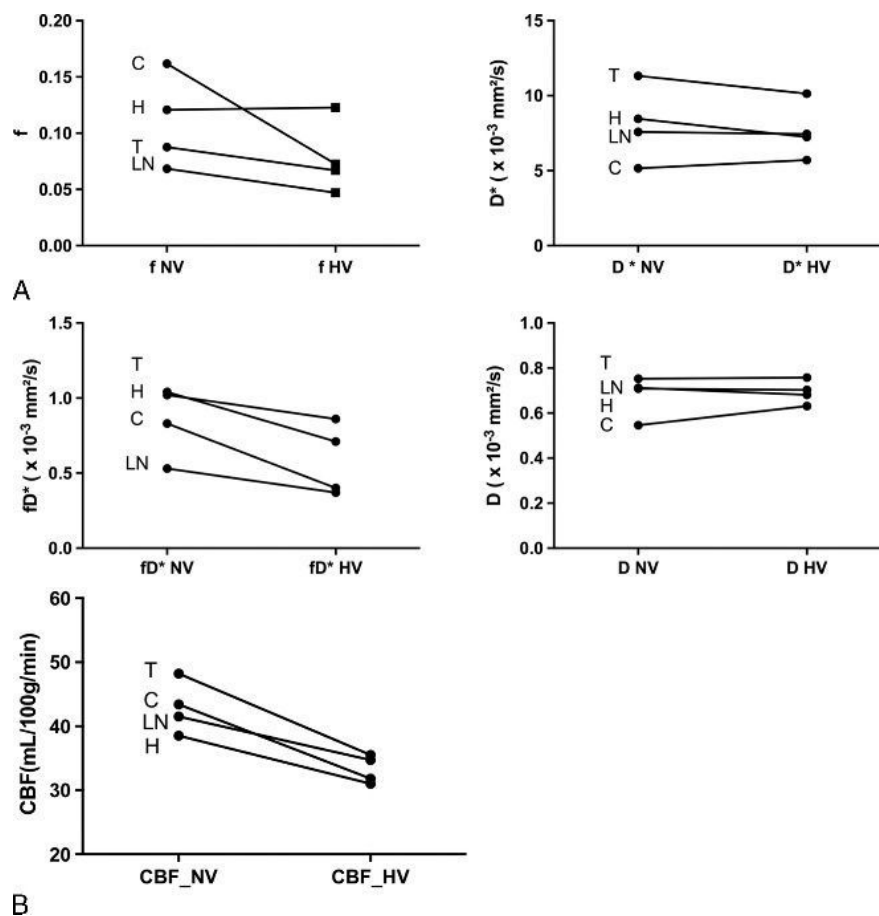


FIGURE 5. A, Mean f , D^* , fD^* , and D values averaged over all subjects in NV and HV conditions in the 4 GM ROIs (C, cerebellum GM; H, left and right parahippocampal gyrus; T, thalamus GM; LN, left and right lenticular nuclei). B, CBF values measured in the 10 volunteers with ASL in the same ROIs (C, cerebellum GM; H, left and right parahippocampal gyrus; T, thalamus GM; LN, left and right lenticular nuclei) during NV and HV conditions. A CBF decrease during HV can be observed averaged over all subjects in each ROI.

associated to vasoconstriction. Furthermore, the use of the CRLB analysis allowed us to optimize and thus reduce the number of b-values to 7, which yielded an IVIM MRI protocol duration of 4 minutes. As a consequence, the IVIM MRI protocol proposed in the current study could be more suitable for clinical examinations. The IVIM analysis of our data yielded similar results as those of reference,¹¹ that is, a reduction of f , D^* , and fD^* in hypocapnia conditions.

What is the physiological interpretation of f and fD^* ? In recent years, many studies have been dedicated to this question. With respect to the parameter f , there is a general consensus that f is a good surrogate for CBV; on the other hand, for the parameter fD^* , there is still an open debate regarding its physiological interpretation and its direct correlation with the CBF.^{12,27} Theoretical considerations¹⁰ indicate that, under certain hypotheses related to the microvascular network organization (capillary segment length, the total capillary length, etc), a linear relationship exists between fD^* and CBF.

It is well-known that there is a decrease in CBV and CBF in hypocapnia conditions,¹⁷ as measured in previous studies with DSC-MRI or ASL techniques.^{17,28,29} The decrease in f and fD^* during the HV challenge observed in the current study seems to confirm the interpretation of f and fD^* as surrogate for CBV and CBF, respectively, at least with regard to healthy brain tissue.

In the current study, we performed also ASL measurements during the HV challenge, using the clinical ASL protocol provided by the vendor. We observed significant decreases in the

CBF for all GM ROIs; this finding is in good agreement with the literature.¹⁷ The advantage of both IVIM and ASL techniques over DSC-MRI is that these techniques do not require the administration of contrast agent and therefore are less invasive. In addition, it is worthy to note that the optimized IVIM protocol of the present study yielded a higher SNR and spatial resolution than the ASL protocol, for the same scan duration of ~4 minutes. Finally, another important advantage of IVIM over ASL is that IVIM provides also the values of the diffusion coefficient, which is of great interest for the stroke pathology where the apparent diffusion coefficient is strongly reduced in the infarct zone.

Specifically, the idea behind this HV challenge was to mimic noninvasively the conditions of the ischemic stroke, where the cerebral perfusion is reduced in the infarct zone after the occlusion. The simultaneous assessment of the perfusion and diffusion, as provided by the IVIM technique, could allow for the evaluation of the ischemic penumbra, which is of great interest for diagnostic purposes.

This study suffers nevertheless from some limitations: the number of subjects was small and the order of the MR sequences was not randomized. In addition, it should be noted that the IVIM technique suffers from some general limitations: (1) in diseased tissues, the linear relationship between fD^* and CBF might not hold; (2) the estimation of D^* is often associated with a large variance.^{13,30,31}

In conclusion, this study demonstrated that microvascular cerebral hypoperfusion can be assessed quantitatively in the

context of an HV challenge protocol with a 4-minute IVIM MRI protocol. The ability to measure noninvasively and simultaneously perfusion and diffusion metrics might be of great interest for future investigations of normal physiology or brain disorders such as ischemic stroke.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the Conseil Scientifique et Méthodologique (CSM) of the University Hospital of Martinique (CHU).

REFERENCES

- Larsson HB, Courivaud F, Rostrup E, et al. Measurement of brain perfusion, blood volume, and blood-brain barrier permeability, using dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI at 3 tesla. *Magn Reson Med*. 2009;62:1270–1281.
- Grandin CB, Duprez TP, Smith AM, et al. Usefulness of magnetic resonance-derived quantitative measurements of cerebral blood flow and volume in prediction of infarct growth in hyperacute stroke. *Stroke*. 2001; 32:1147–1153.
- Unger EC, Ugurbil K, Latchaw RE. Contrast agents for cerebral perfusion MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 1994;4:235–242.
- Williams DS, Detre JA, Leigh JS, et al. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:212–216.
- Detre JA, Alsop DC. Perfusion magnetic resonance imaging with continuous arterial spin labeling: methods and clinical applications in the central nervous system. *Eur J Radiol*. 1999;30:115–124.
- Calamante F. Perfusion MRI using dynamic-susceptibility contrast MRI: quantification issues in patient studies. *Top Magn Reson Imaging*. 2010;21: 75–85.
- Chen Y, Wang DJ, Detre JA. Test-retest reliability of arterial spin labeling with common labeling strategies. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33: 940–949.
- Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Contribution of intravoxel incoherent motion (IVIM) imaging to neuroradiology. *J Neuroradiol*. 1987; 14:295–312.
- Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*. 1988; 168:497–505.
- Le Bihan D, Turner R. The capillary network: a link between IVIM and classical perfusion. *Magn Reson Med*. 1992;27:171–178.
- Federau C, Maeder P, O'Brien K, et al. Quantitative measurement of brain perfusion with intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*. 2012;265:874–881.
- Federau C, O'Brien K, Meuli R, et al. Measuring brain perfusion with intravoxel incoherent motion (IVIM): initial clinical experience. *J Magn Reson Imaging*. 2014;39:624–632.
- Federau C, Sumer S, Becce F, et al. Intravoxel incoherent motion perfusion imaging in acute stroke: initial clinical experience. *Neuroradiology*. 2014; 56:629–635.
- Bright MG, Donahue MJ, Duyn JH, et al. The effect of basal vasodilation on hypercapnic and hypocapnic reactivity measured using magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31:426–438.
- Chen JJ, Pike GB. Global cerebral oxidative metabolism during hypercapnia and hypocapnia in humans: implications for BOLD fMRI. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:1094–1099.
- Kety SS, Schmidt CF. The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest*. 1948;27:484–492.
- Tancredi FB, Hoge RD. Comparison of cerebral vascular reactivity measures obtained using breath-holding and CO₂ inhalation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33:1066–1074.
- Xing D, Papadakis NG, Huang CL, et al. Optimised diffusion-weighting for measurement of apparent diffusion coefficient (ADC) in human brain. *Magn Reson Imaging*. 1997;15:771–784.
- Leporq B, Saint-Jalmes H, Rabrait C, et al. Optimization of intra-voxel incoherent motion imaging at 3.0 Tesla for fast liver examination. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41:1209–1217.
- Helenius J, Perkiö J, Soenne L, et al. Cerebral hemodynamics in a healthy population measured by dynamic susceptibility contrast MR imaging. *Acta Radiol*. 2003;44:538–546.
- Newman GC, Delucia-Deranja E, Tudorica A, et al. Cerebral blood volume measurements by T²-weighted MRI and contrast infusion. *Magn Reson Med*. 2003;50:844–855.
- Ito H, Yokoyama I, Iida H, et al. Regional differences in cerebral vascular response to PaCO₂ changes in humans measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20:1264–1270.
- Yamaguchi T, Kanno I, Uemura K, et al. Reduction in regional cerebral metabolic rate of oxygen during human aging. *Stroke*. 1986;17:1220–1228.
- Hatazawa J, Fujita H, Kanno I, et al. Regional cerebral blood flow, blood volume, oxygen extraction fraction, and oxygen utilization rate in normal volunteers measured by the autoradiographic technique and the single breath inhalation method. *Ann Nucl Med*. 1995;9:15–21.
- Hasan KM, Ali H, Shad MU. Atlas-based and DTI-guided quantification of human brain cerebral blood flow: feasibility, quality assurance, spatial heterogeneity and age effects. *Magn Reson Imaging*. 2013;31:1445–1452.
- Helenius J, Soenne L, Perkiö J, et al. Diffusion-weighted MR imaging in normal human brains in various age groups. *Am J Neuroradiol*. 2002;23: 194–199.
- Wu WC, Chen YF, Tseng HM, et al. Caveat of measuring perfusion indexes using intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging in the human brain. *Eur Radiol*. 2015;25:2485–2492.
- Chen JJ, Pike GB. MRI measurement of the BOLD-specific efflow-volume relationship during hypercapnia and hypocapnia in humans. *Neuroimage*. 2010;53:383–391.
- Mark CI, Slessarev M, Ito S, et al. Precise control of end-tidal carbon dioxide and oxygen improves BOLD and ASL cerebrovascular reactivity measures. *Magn Reson Med*. 2010;64:749–756.
- Ahlgren A, Knutsson L, Wirestam R, et al. Quantification of microcirculatory parameters by joint analysis of flow-compensated and non-flow-compensated intravoxel incoherent motion (IVIM) data. *NMR Biomed*. 2016;29:640–649.
- Wu WC, Yang SC, Chen YF, et al. Simultaneous assessment of cerebral blood volume and diffusion heterogeneity using hybrid IVIM and DK MR imaging: initial experience with brain tumors. *Eur Radiol*. 2016;306–314.

3.4.6 Discussion et résultats complémentaires.

3.4.6.1 Challenge d'hyperventilation et hypoperfusion

Cette étude a montré la faisabilité de l'utilisation de la séquence **IVIM** optimisée d'une durée d'acquisition relativement rapide de ~ 4 minutes pour mesurer de façon quantitative une hypoperfusion cérébrale générée par un challenge d'hyperventilation chez le sujet sain. Le challenge d'hyperventilation a abaissé la pression expiratoire de CO_2 , reflet de la diminution de pression partielle artérielle en CO_2 de $36,2 \pm 0,5$ mmHg à $23,6 \pm 0,6$ mmHg. Cette diminution significative prouve l'efficacité du challenge d'hyperventilation pour chaque sujet.

Une tendance générale de réduction des paramètres **IVIM** f et fD^* liés à la perfusion a été trouvée dans la substance grise. Ces résultats sont concordants avec ceux issus des mêmes **ROI** étudiées avec la séquence **ASL** pseudo-continu utilisée en routine clinique sur l'imager du CHU.

Le coefficient de diffusion D n'a globalement pas été modifié lors de ce challenge, hormis dans le gyrus parahippocampique pour lequel une légère diminution est observée.

Une analyse complémentaire sur un volume d'intérêt englobant toute la substance grise a été réalisée avec l'**ASL** pour conforter nos résultats à ceux obtenus par Tancredi et al. avec la même modalité et un challenge similaire [152]. Une diminution significative du **CBF** de la substance grise a été trouvée pour chacun des dix volontaires sains comme illustré sur la figure 3.17. La moyenne du **CBF** sur l'ensemble des dix sujets confirme, comme attendu, une diminution du **CBF** de $50,1 \pm 10,1$ mL/100g/min en condition respiratoire normale (normoventilation, NV) à $38,4 \pm 8,4$ mL/100g/min ($p < 0.0001$) en hyperventilation (HV).

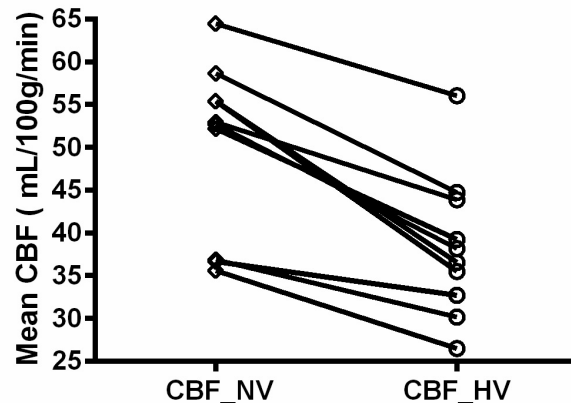
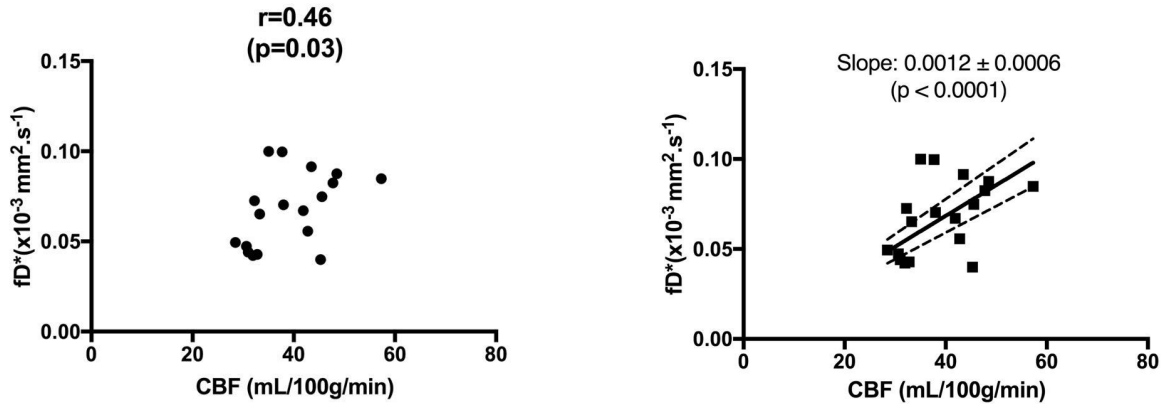


FIGURE 3.17 – Variations individuelles du CBF (mL/100g/min) global de la substance grise des dix volontaires sains lors du challenge d'hyperventilation. Diminution du **CBF** des conditions respiratoires normales (normoventilation, NV) à l'hyperventilation (HV).

3.4.6.2 Corrélation entre les paramètres de perfusion IVIM et ASL.

Une corrélation (Pearson) positive significative ($r=0,46$, $p=0,03$) a pu être mise en évidence pour le débit sanguin cérébral entre les valeurs de fD^* et du **CBF** (**ASL**) moyennées sur toutes **ROI** pour chaque patient (à une exception près (outlier)) et pour les deux conditions respiratoires (normale et hyperventilation) comme l'illustre la figure 3.18a. De façon plus spécifique, une relation linéaire (figure 3.18b) a pu être mise en évidence entre ces grandeurs en effectuant une régression linéaire avec interception à l'origine (avec l'hypothèse qu'en l'absence de perfusion le **CBF** mesuré avec l'**ASL** et le paramètre **IVIM** lié au débit fD^* est également nul).

Aucune corrélation significative n'a cependant été trouvée entre les changements de perfusion mesurés avec les deux méthodes : cervelet ($r=0,21$; $p=0,28$), gyrus parahippocampique ($r=-0,12$; $p=0,37$),



(a) Corrélation entre fD^* et le CBF moyennées sur toutes ROI pour chaque patient (à une exception près (outlier)) et pour les deux conditions respiratoires (normale et hyperventilation).

(b) Régression linéaire.

FIGURE 3.18 – Analyse de corrélation et courbe de régression linéaire entre fD^* et CBF.

thalamus ($r=-0,10$; $p=0,39$), noyau lenticulaire ($r=0,19$; $p=0,31$). Ce constat pourrait s'expliquer par un écart-type assez important sur la détermination de f et de D^* , en particulier dans la condition d'hyperventilation pour laquelle la fraction de perfusion est réduite à quelques faibles pourcents. Cependant, une relation linéaire avec la contrainte de l'interception à l'origine, entre les variations du paramètre IVIM fD^* et le CBF a pu être mise en évidence dans le cervelet et le noyau lenticulaire ($p=0,03$ and $p=0,04$ respectivement). Pour le thalamus, la relation linéaire reste assez modérée ($p=0,06$) tandis qu'elle n'a pas été trouvée dans le gyrus parahippocampique ($p=0,65$). La figure 3.19 présente les résultats de toutes les régressions linéaires avec interception à l'origine.

3.4.6.3 Limite du modèle IVIM biexponentiel.

Dans cette étude, le modèle conventionnel de l'IVIM a été utilisé. L'application de la méthode IVIM dans le cerveau représente un véritable challenge à cause des faibles fractions de perfusion mises en jeu. De plus, le rapport signal-sur-bruit des images est souvent assez limité conduisant à une surestimation de la fraction de perfusion. La fraction de perfusion f est un paramètre néanmoins plus robuste que D^* en particulier quand la perfusion est réduite [134].

Le choix du nombre et des valeurs de b affecte également la qualité de la détermination des paramètres IVIM. Il est à noter qu'il s'agit de la première étude de la littérature qui cherche à déterminer le jeu de valeurs optimales de b dans le cas particulier d'une perfusion réduite.

Le modèle conventionnel de l'IVIM dans le cerveau admet pour principales limitations :

- La contamination du LCR qui peut se comporter comme un troisième compartiment dont le comportement est proche de celui du sang. Dans notre étude, la segmentation permet de limiter l'effet de volume partiel dans la substance grise. Les structures corticales et juxtacorticales, plus enclines à de la contamination avec le LCR ne doivent généralement pas être prises comme référence pour les ROI.
- Les effets de relaxation du sang et des tissus (T_2) sont négligés. Le choix du temps d'écho TE de la séquence joue un grand rôle pour la minimisation de ces effets qui induisent des erreurs de quantification sur la fraction de perfusion notamment. Dans une expérience IVIM, le TE doit être le plus faible possible, d'une part pour maximiser le rapport signal-sur-bruit disponible et d'autre part pour limiter une surestimation de la fraction de perfusion. En effet, plus le TE est élevé, le T_2 des tissus étant plus court que celui du sang, plus la fraction de signal f provenant du compartiment vasculaire est surestimée. En général,

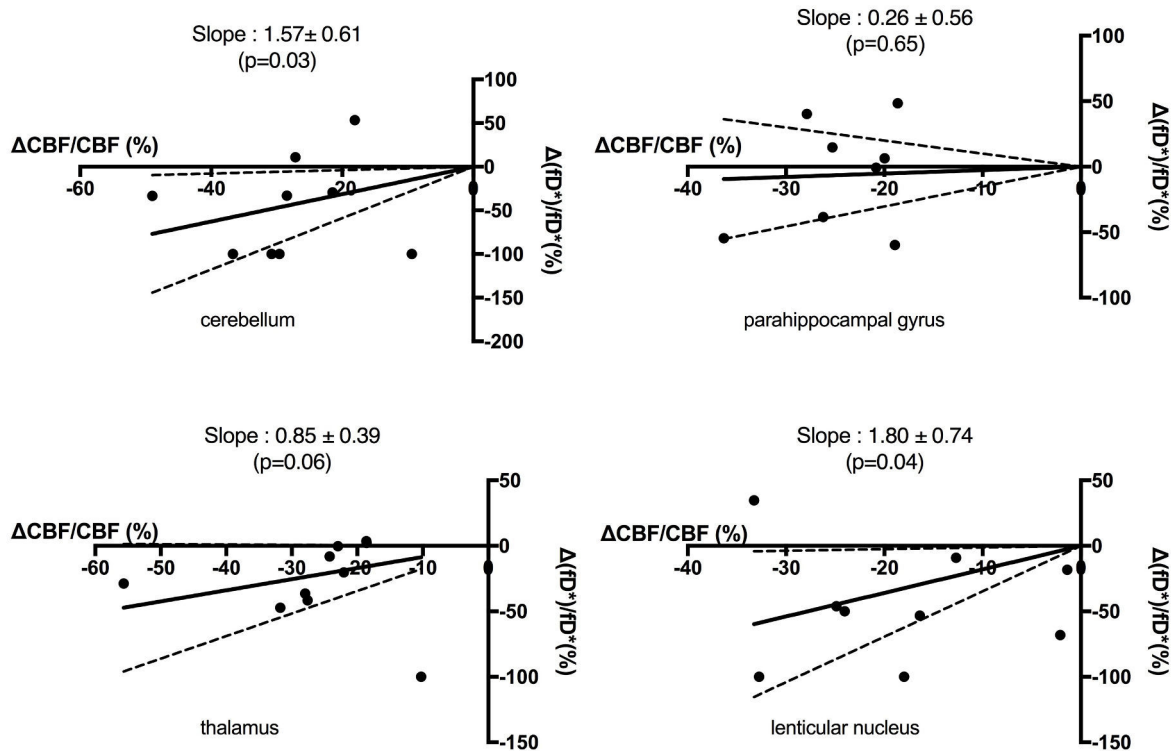


FIGURE 3.19 – Courbes de régression linéaire entre les variations des paramètres FD^* et CBF mesurés avec la méthode IVIM et ASL pour chaque région d'intérêt.

le TE est fixé au minimum.

Une autre approche a été proposée en modifiant la séquence de diffusion IVIM pour corriger les effets de T2 sur le signal analysé [160].

- Les interactions entre les compartiments tissulaire et sanguin sont négligées (durée typique de 500 ms) vu les temps de diffusion employés dans les séquences, le sang étant assimilé à un traceur intravasculaire. Des modèles à deux et quatre compartiments [131] ont été développés pour tenir compte des deux dernières limitations et améliorer la quantification des paramètres IVIM. Ces modélisations peuvent nécessiter l'acquisition d'images pour plusieurs valeurs TE afin d'estimer les T2 nécessaires, ce qui n'est pas envisageable en pratique clinique, encore moins dans le cadre du diagnostic de l'AVC.

Enfin, le modèle conventionnel de l'IVIM repose sur un ajustement mono-exponentiel de la diffusion avec l'hypothèse que la diffusion des molécules d'eau suit une distribution gaussienne. La présence d'obstacles à l'échelle de la cellule invalide cette hypothèse et la déviation au comportement gaussien de la diffusion doit être prise en compte. Une amélioration de la caractérisation de la diffusion permettrait, par suite une meilleure estimation de la perfusion à partir des données acquises. Le modèle de Kurtosis comme vu au chapitre 2 quantifie cet écart à la distribution gaussienne avec l'estimation du coefficient de Kurtosis K qui fournit des informations supplémentaires à l'échelle du tissu sur ses caractéristiques structurales et son hétérogénéité.

3.5 Conclusion

Cette première étude a permis de valider la séquence de diffusion optimisée pour l'évaluation d'une hypoperfusion avec la méthode IVIM dans le cadre d'un challenge d'hyperventilation. Cependant, parmi les limites de ce modèle conventionnel, on note l'hypothèse d'une diffusion gaussienne, qui est mise à défaut du fait de la structure assez complexe des cellules constituant les tissus.

La prise en compte de l'écart au comportement gaussien de la diffusion, permettrait une meilleure

caractérisation simultanée de la diffusion et de la perfusion cérébrale. Le prochain chapitre présente une deuxième étude sur volontaires sains qui vise à évaluer l'incorporation du modèle de Kurtosis à la méthode [IVIM](#) pour la mesure d'une hypoperfusion. Ce nouveau modèle qui tient compte du caractère non gaussien de la diffusion permet d'évaluer un coefficient supplémentaire, le facteur de Kurtosis (K) qui reflète l'hétérogénéité des tissus, ce qui serait d'un grand intérêt pour la pathologie de l'[AVCi](#).

Chapitre 4

Incorporation du modèle de Kurtosis à la méthode IVIM (DKI-IVIM). Application à l'AVCi.

Sommaire

4.1	Prise en compte de la diffusion non gaussienne avec l'introduction du modèle de Kurtosis dans la méthode IVIM : Modèle DKI-IVIM	100
4.1.1	Théorie : Modèle DKI-IVIM	100
4.1.2	Etat de l'art de l'application du modèle DKI-IVIM en neuroradiologie	100
4.2	Optimisation de la séquence IVIM pour l'application du modèle DKI-IVIM à l'AVC	100
4.2.1	Choix du jeu des coefficients de pondération en diffusion b	101
4.2.2	Paramètres géométriques de la séquence.	106
4.3	Application du protocole IVIM avec la séquence de diffusion optimisée sur volontaires sains dans le contexte d'un challenge d'hyperventilation.	107
4.3.1	Objectif de l'étude	107
4.3.2	Matériels et méthodes	107
4.3.3	Résultats.	110
4.3.4	Discussion et résultats complémentaires.	118
4.3.5	Conclusion	125
4.4	Application de la méthode DKI-IVIM à l'AVC ischémique : résultats préliminaires	125
4.4.1	Protocole clinique CISIVIM	125
4.4.2	Validation clinique de la méthode IVIM : étude préliminaire	126
4.4.3	Matériel et méthodes	127
4.4.4	Résultats	129
4.4.5	Discussion-Conclusion	135

Dans ce chapitre, le modèle conventionnel **IVIM** est complété avec l'incorporation du modèle de Kurtosis (**DKI**). Le modèle étendu obtenu est appelé modèle **DKI-IVIM**. Des travaux récents ont étudié l'application de ce modèle de quantification de la perfusion à l'oncologie cérébrale et cervicale [161], les gliomes [7] et à la perfusion musculaire [162]. Il convient de noter que le travail présenté dans cette section est le premier à explorer l'application du modèle **DKI-IVIM** à la mesure d'une hypoperfusion cérébrale. Ce chapitre est clôturé par une étude préliminaire d'application de la méthode **DKI-IVIM** à l'**AVC** ischémique.

4.1 Prise en compte de la diffusion non gaussienne avec l'introduction du modèle de Kurtosis dans la méthode IVIM : Modèle **DKI-IVIM**

4.1.1 Théorie : Modèle **DKI-IVIM**

Le modèle **DKI** de diffusion non-gaussienne avec un coefficient de kurtosis isotrope (équation (2.19)) peut être incorporé dans le modèle conventionnel de l'**IVIM** (équation (3.1)) pour évaluer de façon simultanée la perfusion et la diffusion, avec en plus l'estimation du facteur de Kurtosis K :

$$S(b) = S_0 \cdot [f \cdot \exp(-bD^*) + (1 - f) \cdot \exp(-bD + \frac{b^2 D^2 K}{6})] \quad (4.1)$$

avec b , les facteurs de pondération en diffusion du signal, S_0 le signal en l'absence de pondération ($b=0 \text{ s.mm}^{-2}$), f la fraction liée au volume sanguin, D^* le coefficient de pseudo-diffusion, D le coefficient de diffusion et K le facteur de Kurtosis.

Il s'agit donc d'un modèle à 4 degrés de libertés contre 3 degrés de liberté pour le modèle conventionnel de l'**IVIM**.

4.1.2 Etat de l'art de l'application du modèle **DKI-IVIM** en neuroradiologie

Dans la première étude [161] menée sur 8 patients, une séquence de diffusion avec 18 valeurs de b ($b=0$ à 1448 s/mm^2) a été utilisée pour caractériser de façon simultanée la perfusion et une restriction de diffusion dans le cas de métastases cervicales.

Basée sur la qualité de l'ajustement des données évaluées par le critère **Bayesian Information Criterion (BIC)** [163], l'étude a permis de conclure à une meilleure caractérisation des comportements de la diffusion du modèle **DKI-IVIM** par rapport à l'**IVIM** conventionnel.

Wu et al. ont étudié la caractérisation simultanée de la diffusion et de la perfusion avec la méthode hybride **IVIM** et **DKI** dans une cohorte de 30 patients avec tumeurs cérébrales (gliomes et métastases) et quinze volontaires sains [7] en utilisant une séquence de diffusion avec six valeurs de b (de 0 à 1700 s/mm^2).

La conclusion de cette étude était la faisabilité de l'application du modèle **DKI-IVIM** pour l'étude des tumeurs cérébrales avec une meilleure caractérisation de la lésion en combinant les résultats de K , D et f . De plus, une corrélation a pu être mise en évidence entre la fraction de perfusion f et le **CBV** mesuré avec la perfusion injectée **DSC**.

4.2 Optimisation de la séquence IVIM pour l'application du modèle **DKI-IVIM** à l'**AVC**

Cette section présente la poursuite du travail méthodologique d'optimisation de la séquence de diffusion sur la machine clinique du CHU en vue de l'application de la méthode **DKI-IVIM** au traitement des données de diffusion.

Le modèle de Kurtosis nécessite l'emploi de valeurs élevées de b (typiquement $1000 \text{ s/mm}^2 \leq b \leq$

2500 – 3000s/mm²), par conséquent la séquence de diffusion utilisée précédemment n'est pas optimisée pour envisager un post-traitement avec le modèle [DKI-IVIM](#).

4.2.1 Choix du jeu des coefficients de pondération en diffusion **b**

La séquence optimisée dans l'étude du chapitre précédent a pour valeur maximale $b_{max} = 1000s/mm^2$. Cette séquence emploie l'option "3-in-1" qui permet l'application simultanée des gradients dans les 3 directions orthogonales (x, y, z) qui limite la valeur maximale à $b=1500 s/mm^2$. Par ailleurs, cette valeur maximale doit permettre d'obtenir un rapport signal-sur-bruit adéquat pour la prise en compte de cette donnée dans l'ajustement du signal de diffusion.

En vue d'une application de la méthode [DKI-IVIM](#) à l'AVC ischémique, les valeurs de **b** optimales, dont le choix est basé sur l'analyse de la borne inférieure de Cramer-Rao sont celles qui permettent de caractériser la lésion ischémique et de mesurer les paramètres du tissu sain de l'hémisphère controlatéral.

4.2.1.1 Optimisation analytique avec la méthode de la Borne de Cramer-Rao

L'addition du facteur de Kurtosis dans le modèle [DKI-IVIM](#), modifie l'expression de la matrice de Fischer à inverser (expression (4.2)). L'inversion de cette matrice donne l'expression de la borne de Cramer-Rao pour les paramètres f , D^* , D et K mesurés avec n valeurs de b .

$$F(S_0, f, D^*, D, K) = \frac{1}{\sigma^2} \begin{pmatrix} \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial S_0} \frac{\partial S}{\partial S_0} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial S_0} \frac{\partial S}{\partial f} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial S_0} \frac{\partial S}{\partial D^*} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial S_0} \frac{\partial S}{\partial D} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial S_0} \frac{\partial S}{\partial K} \\ \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial f} \frac{\partial S}{\partial S_0} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial f} \frac{\partial S}{\partial f} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial f} \frac{\partial S}{\partial D^*} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial f} \frac{\partial S}{\partial D} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial f} \frac{\partial S}{\partial K} \\ \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial D^*} \frac{\partial S}{\partial S_0} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial D^*} \frac{\partial S}{\partial f} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial D^*} \frac{\partial S}{\partial D^*} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial D^*} \frac{\partial S}{\partial D} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial D^*} \frac{\partial S}{\partial K} \\ \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial D} \frac{\partial S}{\partial S_0} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial D} \frac{\partial S}{\partial f} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial D} \frac{\partial S}{\partial D^*} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial D} \frac{\partial S}{\partial D} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial D} \frac{\partial S}{\partial K} \\ \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial K} \frac{\partial S}{\partial S_0} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial K} \frac{\partial S}{\partial f} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial K} \frac{\partial S}{\partial D^*} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial K} \frac{\partial S}{\partial D} & \sum_{k=1}^n \frac{\partial S}{\partial K} \frac{\partial S}{\partial K} \end{pmatrix} \quad (4.2)$$

La variance sur chaque paramètre à estimer est : $\text{Var}(S_0)=F^{-1}(1,1)$; $\text{Var}(f)=F^{-1}(2,2)$; $\text{Var}(D^*)=F^{-1}(3,3)$; $\text{Var}(D)=F^{-1}(4,4)$; $\text{Var}(K)=F^{-1}(5,5)$.

La dérivée partielle du signal par rapport au coefficient de diffusion D est modifiée par rapport au cas du modèle [IVIM](#) conventionnel (système (4.3)) et l'expression de la dérivée du signal par rapport à K est donnée dans les conditions d'acquisition du signal par :

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial D} = S_0 \sqrt{N_{EX}} (1-f) \cdot (-b_k + \frac{1}{3} b_k^2 D K) \exp(-b_k D + \frac{b_k^2 D^2 K}{6}) \\ \frac{\partial S}{\partial K} = -S_0 \sqrt{N_{EX}} (1-f) \cdot (\frac{1}{6} b_k^2 D^2) \exp(-b_k D + \frac{b_k^2 D^2 K}{6}) \end{cases} \quad (4.3)$$

De façon analogue, une figure de mérite qui incorpore de façon égale les écarts-type relatifs sur les quatre variables d'intérêt a été définie pour le modèle [DKI-IVIM](#) :

$$\Gamma_{DKI-IVIM} = \frac{\sigma_f}{f} + \frac{\sigma_{D^*}}{D^*} + \frac{\sigma_D}{D} + \frac{\sigma_K}{K} \quad (4.4)$$

avec σ_f , σ_{D^*} , σ_D et σ_K l'écart-type sur chaque paramètre estimé avec la méthode de Cramer-Rao et f , D^* , D et K des valeurs cibles de ces paramètres.

Sa minimisation permet d'équilibrer les erreurs relatives sur la détermination de chaque paramètre.

Pour déterminer les 5 inconnues (S_0 , f , D^* , D et K), il faut donc au minimum 5 mesures soit un jeu de 5 valeurs de b : $\{b_1, b_2, b_3, b_4, b_5\}$ pour déterminer ces inconnues avec le modèle **DKI-IVIM** contre un jeu minimal de 4 valeurs de b pour le modèle conventionnel **IVIM**. Le meilleur ensemble de valeurs de b sera celui qui minimise la figure de mérite $\Gamma_{DKI-IVIM}$.

La minimisation de $\Gamma_{DKI-IVIM}$ sera à mettre en relief avec celle de la figure de mérite associée au modèle conventionnel **IVIM** noté Γ dans le chapitre 3 que l'on notera désormais $\Gamma_{Biexponentiel-IVIM} = \frac{\sigma_f}{f} + \frac{\sigma_{D^*}}{D^*} + \frac{\sigma_D}{D}$ pour préciser qu'il s'agit de la figure de mérite pour l'ajustement biexponentiel conventionnel.

4.2.1.2 Choix d'estimateurs des valeurs cibles

Un compromis doit être trouvé pour le choix des valeurs de b pour une quantification des paramètres de diffusion dans la lésion en comparaison à ceux dans l'hémisphère controlatéral sain. La bibliographie disponible ([143], [144], [134], [6]) au début des travaux a permis de fixer des ordres de grandeurs des variations (lésion vs. controlatéral) des coefficients à déterminer hormis le facteur D^* pour lequel nous n'avons trouvé aucune estimation de sa variation d'un hémisphère à l'autre.

Un jeu de valeurs cibles pour le tissu sain dans l'hémisphère controlatéral a été déterminé :
 $f=5,6\%$, $D^*=1,0 \cdot 10^{-2} mm^2/s$, $D=0,75 \cdot 10^{-3} mm^2/s$, $K=0,8$.

De même, un jeu de valeurs cibles pour la lésion a été déterminé :
 $f=2,6\%$, $D^*=1,0 \cdot 10^{-2} mm^2/s$, $D=0,39 \cdot 10^{-3} mm^2/s$, $K=1,2$.

Deux procédures de minimisation distinctes ont été réalisées pour le tissu sain et la lésion et ce pour les deux modèles d'ajustement des données à comparer (modèles **DKI-IVIM** et **IVIM** conventionnel biexponentiel).

4.2.1.3 Optimisation de la valeur maximale

La valeur maximale du facteur b optimum en terme de rapport signal-sur-bruit pour mesurer un coefficient de diffusion D avec une séquence d'écho de spin sensibilisée à la diffusion est de l'ordre de $b_{opt} = 1,1/D$ [164].

Avec les valeurs cibles du tissu sain et de la lésion **AVC**, les valeurs maximales optimales de b sont respectivement 1467 et 2821 s/mm^2 . La faible valeur du coefficient de diffusion dans la lésion ischémique explique ce b maximum important. Toutefois, cette valeur relativement élevée nécessite l'application de gradients intenses pendant des durées relativement longues, qui peuvent, d'une part augmenter le temps d'écho TE de la séquence de diffusion (et ce pour chaque valeur de b) et, d'autre part, réduire le signal disponible et introduire d'éventuels artéfacts.

Une valeur arbitraire intermédiaire entre ces deux valeurs optimales a été choisie ($b_{max}=2400 s/mm^2$, en tenant compte du rapport signal-sur-bruit de la séquence de diffusion. Seules les options d'application des gradients de diffusion "slice" et "all" permettent l'acquisition d'images avec des valeurs de $b \geq 1500 s/mm^2$ contrairement à l'option "3-in-1" pour laquelle la valeur maximale possible pour b est $\geq 1500 s/mm^2$. Le paragraphe suivant présente les résultats de l'optimisation avec la contrainte $b_{max}=2400 s/mm^2$ qui aurait pu être envisagée avec les options de gradients de diffusion "slice" et "all".

4.2.1.4 Résultats de l'optimisation du jeu de valeurs de \mathbf{b} avec la contrainte $b_{max} \leq 2400$ s/mm^2

	Modèle	Facteur de mérite I	b_1	b_2	b_3	b_4	b_5
Tissu Sain	<i>Biexponentiel</i>	132	0	80	420	2300	
	<i>IVIM</i>						
	<i>DKI-IVIM</i>	209	0	70	350	1300	2400
Lésion AVC	<i>Biexponentiel</i>	238	0	80	500	2400	
	<i>IVIM</i>						
	<i>DKI-IVIM</i>	378	0	70	370	1400	2400

TABLEAU 4.1 – Valeurs optimales de \mathbf{b} (en s/mm^2) minimisant la figure de mérite avec le modèle DKI-IVIM (5 valeurs de \mathbf{b} au minimum) et le modèle conventionnel IVIM (4 valeurs de \mathbf{b} au minimum) avec la contrainte $b_{max} \leq 2400$ s/mm^2 ($N_{EX} = 1$).

4.2.1.5 Discussion

Résultats de l'optimisation avec la contrainte $b_{max} \leq 2400$ s/mm^2 De même que pour l'étude du chapitre 3 avec le modèle conventionnel et la contrainte $b_{max} \leq 1000$ s/mm^2 , D est le coefficient IVIM le mieux défini avec une erreur relative $\leq 30\%$ quelque soit le tissu et D^* celui pour lequel l'erreur est la plus élevée ($> 100\%$ pour les faibles fractions f). Ce résultat concorde avec les résultats de la bibliographie [134] avec une estimation de l'erreur pouvant approcher les 100% pour la substance grise voire 300% pour la substance blanche mettant en évidence l'importance du rapport signal-sur-bruit disponible pour la qualité de la quantification.

Ces résultats confortent la nécessité d'accumuler le signal pour améliorer la précision sur chaque paramètre à déterminer.

Par ailleurs, quelque soit le modèle IVIM considéré, le critère est presque deux fois moins bon dans le cas de la lésion AVC que dans celui du tissu sain. Il en résulte, qu'afin d'obtenir une précision similaire pour les deux tissus, il faudrait accumuler 4 fois le signal dans le cas de l'AVC et donc augmenter en conséquence la durée de la séquence. Les figures 4.1 et 4.2 illustrent ce constat à savoir l'augmentation des erreurs sur la détermination des paramètres de perfusion quand la fraction de perfusion est significativement réduite dans la lésion ischémique.

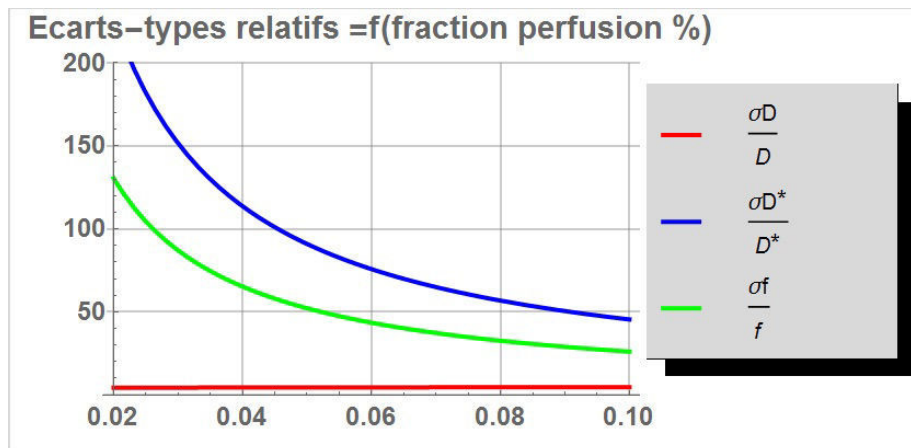


FIGURE 4.1 – Erreurs relatives sur chaque paramètre avec le modèle biexponentiel IVIM pour une gamme donnée de la valeur cible de la fraction de perfusion f .

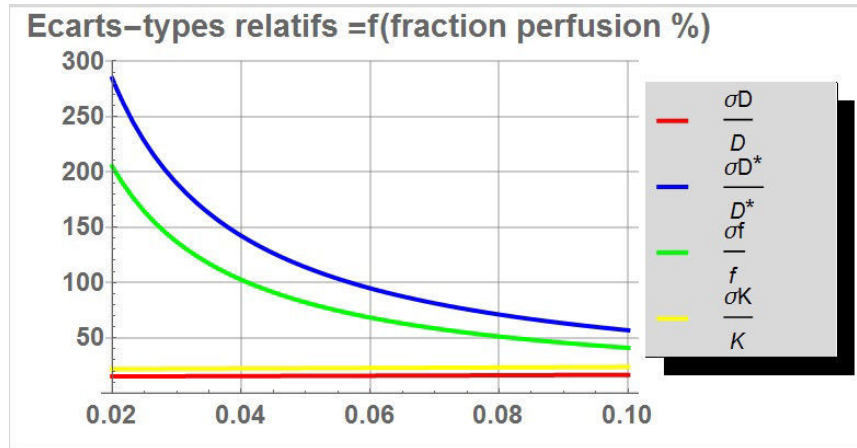


FIGURE 4.2 – Erreurs relatives sur chaque paramètre avec le modèle **DKI-IVIM** pour une gamme donnée de la valeur cible de la fraction de perfusion f .

La mesure de K est également assez pénalisante pour la minimisation du facteur de mérite par rapport au modèle biexponentiel et le critère est aussi presque deux fois moins bon dans le cas de l'AVC que dans celui du tissu sain.

Par ailleurs, le choix d'une valeur maximale élevée de b ne permet pas une meilleure optimisation de la séquence en terme de rapport signal-sur-bruit rapporté au temps d'acquisition. En effet, l'augmentation du TE associé à l'augmentation de la valeur maximale de b induit une diminution du signal disponible avec le facteur $\exp(-\frac{TE}{T_2})$. De plus, avec l'option "slice" nécessaire pour atteindre la valeur de b de 2400 s/mm^2 avec notre équipement, seule une direction d'application des gradients de diffusion (celle de la coupe) est possible. Il faudrait, pour explorer de façon plus complète les propriétés de diffusion, choisir l'option "all" qui applique de façon séquentielle les gradients de diffusion dans les trois directions orthogonales de l'espace. Cette exploration plus complète se ferait cependant au coût d'une durée d'acquisition plus longue ce qui est pénalisant pour envisager une future application au diagnostic de l'AVC.

Jeu de valeurs de b surabondantes. Limitation de la valeur maximale de b de 2400 à 1500 s/mm^2 . L'extension du jeu de valeurs de b avec des valeurs surabondantes, bien qu'elle présente une part d'arbitraire, permet d'améliorer la robustesse sur l'estimation des paramètres **IVIM**. En choisissant par exemple une acquisition à 8 valeurs (choix arbitraire avec la contrainte de la durée d'acquisition) résultant d'un compromis entre les valeurs optimales de b pour chaque tissu (sain et lésion), pour le modèle **DKI-IVIM**, le jeu de $b = \{0, 20, 80, 400, 500, 600, 1400, 2400\} \text{ s/mm}^2$ correspond à une valeur de la figure de mérite de 152 pour le tissu sain et à une valeur de 277 pour la lésion ischémique soit des valeurs environ 15% supérieures à celles obtenues pour le minimum de $5b$. De plus ce jeu de b incorpore les valeurs proches de l'optimum pour mesurer le paramètre K .

En limitant le facteur b maximum à 1500 s/mm^2 , le jeu de $b = \{0, 20, 80, 400, 500, 600, 1300, 1500\} \text{ s/mm}^2$ peut être retenu avec, pour le tissu sain une valeur de la figure de mérite à temps réduit de 157 et pour l'AVC une valeur de 297, soit très proches de celles obtenues pour $4b$ ($\sim 5-10\%$ supérieure à celles pour $b_{max} = 2400 \text{ s/mm}^2$).

En conclusion, pour compenser cet accroissement de l'erreur globale d'environ 15 % en passant de $b_{max} = 2400 \text{ s/mm}^2$ à $b_{max} = 1500 \text{ s/mm}^2$ avec un jeu étendu de 8 valeurs de b , il faudrait consacrer environ 30 % de temps supplémentaire à la mesure avec une même précision sur les résultats (voir (3.15)).

Ainsi, en augmentant judicieusement le nombre d'accumulations, le facteur b maximum peut-être réduit de $b_{max} = 2400 \text{ s/mm}^2$ à $b_{max} = 1500 \text{ s/mm}^2$.

Le rapport signal-sur-bruit rapporté au temps d'acquisition de la séquence peut-être intrinsèquement optimisé grâce à la réduction du temps d'écho TE liée à la diminution de b_{max} . D'autre part, l'option

d'application simultanée des gradients de diffusion "3-in-1" qui limite la valeur maximale accessible à $b_{max}=1500 \text{ s/mm}^2$ est envisageable, ce qui converge également en faveur de l'amélioration du rapport signal-sur-bruit de la séquence à optimiser.

4.2.1.6 Résultats de l'optimisation du jeu de valeurs de \mathbf{b} avec la contrainte $b_{max} \leq 1500 \text{ s/mm}^2$

Une minimisation a été réalisée avec $b_1=0 \text{ s/mm}^2$ et les contraintes suivantes : 1) $\forall k, b_k > 0$ et 2) $b_{max} \leq 1500 \text{ s/mm}^2$.

Modèle DKI-IVIM

Tissu sain

Le jeu minimal de 5 valeurs de \mathbf{b} qui minimise $\Gamma_{DKI-IVIM}$ ($\Gamma_{DKI-IVIM}=328$) est : $\{0, 60, 300, 900, 1500\} \text{ s/mm}^2$ avec une accumulation pour chaque valeur de \mathbf{b} ($N_{EX} = 1$) et les valeurs cibles choisies.

Lésion AVC

Pour la lésion ($\Gamma_{DKI-IVIM}=605$), le jeu de valeurs obtenu est : $\{0, 64, 320, 960, 1500\} \text{ s/mm}^2$.

Modèle IVIM conventionnel

Tissu sain

Le jeu de 4 valeurs de \mathbf{b} qui minimise $\Gamma_{Biexponentiel}$ ($\Gamma_{Biexponentiel}=256$) est : $\{0, 80, \mathbf{400}, 1500\} \text{ s/mm}^2$ avec une accumulation pour chaque valeur de \mathbf{b} ($N_{EX} = 1$).

Lésion AVC

Pour la lésion ($\Gamma_{Biexponentiel}=460$), le jeu de valeurs obtenu est : $\{0, 80, \mathbf{450}, 1500\} \text{ s/mm}^2$.

4.2.1.7 Discussion

Résultats de l'optimisation et autres stratégies d'optimisation possibles Le jeu optimal de valeurs de \mathbf{b} sera déterminé par combinaison des résultats de l'optimisation sur chaque tissu et méthode.

Des essais d'optimisation du nombre d'accumulations pour chaque valeur de \mathbf{b} acquise n'ont pas permis de dégager une stratégie d'accumulation spécifique du signal améliorant de façon significative la précision sur les paramètres à estimer, le choix initial d'une accumulation identique du signal pour chaque valeur de \mathbf{b} a été finalement conservé.

De même, les tests de différentes stratégies visant la minimisation de l'erreur liée à la détermination de certains paramètres (f et D) au détriment des autres paramètres n'ont pas abouti à une stratégie d'optimisation concluante. Le choix de la figure de mérite qui pondère de façon équivalente les erreurs sur chaque paramètre a été également conservé.

Différentes études complémentaires menées montrent que le choix de valeurs précises de \mathbf{b} à quelques pourcents près n'est pas fondamental car d'une part les valeurs cibles choisies ne sont que des approximations des valeurs réelles attendues, et, d'autre part, la sensibilité des critères d'optimisation ($\Gamma_{DKI-IVIM}$ et $\Gamma_{Biexponentiel-IVIM}$) reste relativement modérée avec une variation de moins de 10% pour une modification de 30 % d'un facteur \mathbf{b} .

En définitive, pour améliorer la mesure, hormis l'augmentation du facteur N_{EX} , une augmentation du nombre de valeurs de \mathbf{b} peut aussi être considérée pour la détermination du jeu optimal de valeurs de \mathbf{b} à appliquer dans la séquence.

4.2.1.8 Jeu étendu des valeurs de \mathbf{b} retenu pour la séquence IVIM avec $b_{max} = 1500 \text{ s/mm}^2$

En exploitant les résultats précédents, un jeu optimal de valeurs de \mathbf{b} (en s/mm^2) permettant la caractérisation simultanée de la lésion et du tissu sain de l'hémisphère controlatéral peut être dégagé. Les acquisitions avec ce jeu de valeurs permettront de comparer la pertinence des deux modèles (IVIM conventionnel et DKI-IVIM) pour l'ajustement des données et l'extraction des paramètres quantitatifs

de diffusion et de perfusion.

Pour rappel, les résultats obtenus avec l'optimisation à 5b pour le modèle **DKI-IVIM** et à 4 b avec le modèle traditionnel **IVIM** sont :

	Modèle	b_1	b_2	b_3	b_4	b_5
Tissu Sain	<i>Biexponentiel</i>	0	80	400	1500	
	<i>IVIM</i>					
	<i>DKI-IVIM</i>	0	60	300	900	1500
Lésion AVC	<i>Biexponentiel</i>	0	80	450	1500	
	<i>IVIM</i>					
	<i>DKI-IVIM</i>	0	64	320	960	1500

TABLEAU 4.2 – Valeurs optimales de b (en s/mm^2) minimisant la figure de mérite avec le modèle **DKI-IVIM** (5 valeurs de b au minimum) et le modèle conventionnel **IVIM** (4 valeurs de b au minimum) avec la contrainte $b_{max} \leq 1500 s/mm^2$ ($N_{EX} = 1$).

La contrainte supplémentaire de la durée de la séquence doit être prise en compte pour le choix définitif d'un jeu étendu de valeurs de b.

En combinant les valeurs optimales de b pour chaque méthode et chaque type de tissu, un jeu étendu de 8 valeurs de b optimales peut-être obtenu à partir des procédures d'optimisation précédentes et du jeu de 7b validé pour la première étude avec le challenge d'hyperventilation (voir Chapitre 3), on retiendra : $b = \{0, 60, 80, 300, 400 \text{ ou } 500, 900, 1000, 1500\} s/mm^2$.

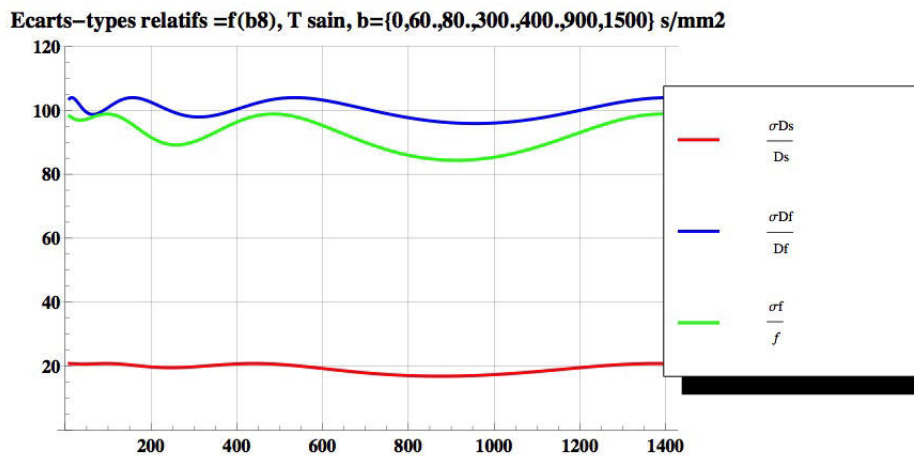


FIGURE 4.3 – Erreurs relatives sur chaque paramètre à déterminer en fonction de la valeur du 8ème facteur b, les 7 premières valeurs de b étant fixées ($N_{EX}=1$)

De ces deux jeux possibles le meilleur résultat (minimisation de la figure de mérite Γ) à 5 % près, est obtenu pour $b_5 = 400 s/mm^2$.

Finalement, le jeu étendu optimal de 8 valeurs de b retenu pour l'application de la méthode **DKI-IVIM** à la mesure d'une hypoperfusion, en comparaison au modèle conventionnel **IVIM** est : $b = \{0, 60, 80, 300, 400, 900, 1000, 1500\} s/mm^2$, ce qui revient à l'ajout de la valeur $b=1500 s/mm^2$ à la séquence à 7b utilisée pour la première étude.

4.2.2 Paramètres géométriques de la séquence.

Les paramètres géométriques de la séquence optimisée pour l'application du modèle **DKI-IVIM** sont identiques à ceux de la séquence de diffusion optimisée utilisée pour la première étude, seule la

valeur $b_{max} = 1500s/mm^2$ est ajoutée. Il en résulte une augmentation de la valeur du TE minimum de la séquence (TE min=75,1 ms) pour une durée d'acquisition peu modifiée d'environ 4 minutes.

La séquence de diffusion **IVIM** optimisée pour l'application du modèle **DKI-IVIM** à la mesure d'une hypoperfusion en comparaison du modèle biexponentiel standard a été appliquée à une étude sur volontaires sains au CHU de Martinique avec le même modèle de protocole d'hyperventilation.

4.3 Application du protocole IVIM avec la séquence de diffusion optimisée sur volontaires sains dans le contexte d'un challenge d'hyperventilation.

L'étude de la faisabilité de l'évaluation d'une hypoperfusion avec le modèle **DKI-IVIM** avec une durée d'acquisition compatible avec de futures applications cliniques a été validée en appliquant le protocole d'hyperventilation à huit volontaires sains au CHU de Martinique. Les paramètres évalués avec la méthode **DKI-IVIM** et leurs variations lors du challenge d'hyperventilation ont été comparés aux valeurs obtenues avec le modèle conventionnel. Cette deuxième étude a fait l'objet d'une publication dans le journal *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine (MAGMA)* (Annexe B).

4.3.1 Objectif de l'étude

La faisabilité d'une identification et d'une quantification simultanée d'un comportement non gaussien de la diffusion ainsi que de la perfusion par le modèle **DKI-IVIM** a fait l'objet de cette deuxième étude. Ces investigations se sont déroulées dans un cadre similaire à celui de la première étude à savoir dans le contexte d'un challenge d'hyperventilation chez le sujet sain, connu pour induire une hypoperfusion [151].

Dans cette étude, l'application du modèle **DKI-IVIM** pour l'analyse des données de diffusion et de perfusion a été comparée à l'analyse des données avec le modèle bi-exponentiel **IVIM** afin d'identifier la méthode la plus appropriée en terme de sensibilité pour la détection des variations de la perfusion, similaires à celles rencontrées dans les pathologies cérébrales comme l'AVC ischémique. Les valeurs de b utilisées dans la séquence de diffusion sont celles issues de la procédure d'optimisation basée sur l'analyse de la borne inférieure de Cramer-Rao [148].

En résumé, l'objectif de l'étude est d'évaluer la sensibilité du modèle **DKI-IVIM** par rapport au modèle bi-exponentiel pour la détection de changements de perfusion avec une séquence dont la durée d'acquisition est compatible pour de futures applications cliniques.

4.3.2 Matériels et méthodes

4.3.2.1 Acquisition des données. Protocole d'hyperventilation

Séquences d'imagerie Le protocole de recherche de cette étude a été approuvé par le comité éthique local et les acquisitions ont été réalisées sur l'IRM GE 1,5 T du CHU de Martinique. Une antenne *tête et cou* (8 canaux) a été utilisée pour l'examen d'IRM cérébrale. Huit volontaires sains (cinq hommes et trois femmes ; âge moyen 29 ± 4) ont été recrutés.

La séquence de diffusion a été appliquée avec les paramètres suivants : temps de répétition (TR)/temps d'écho (TE) : 3000/75,1 ms, champ de vue : $25 \times 25 cm^2$, taille de la matrice : 128×128 , bande passante : 3906 Hz/pixel, application des gradients de diffusion avec l'option "3-in-1" (application simultanée des gradients dans trois directions orthogonales), épaisseur de coupe : 4mm, 27 coupes. L'optimisation basée sur l'analyse de la borne inférieure de Cramer-Rao a permis de déterminer le jeu optimal de valeurs de b . Bien qu'un minimum de 4 valeurs de b et 5 valeurs de b soient nécessaires pour le modèle biexponentiel et pour le modèle **DKI-IVIM** respectivement, ce minimum a été étendu à 8 valeurs de b afin d'améliorer la robustesse de l'estimation des paramètres, et ce pour une gamme de valeurs cibles plus étendue, tout en conservant une durée d'acquisition acceptable pour de futures

applications cliniques. Le jeu de valeurs de b optimales obtenu après la procédure d'optimisation est : $\{0, 60, 80, 300, 400, 900, 1000 \text{ et } 1500 \text{ s/mm}^2\}$.

De plus, des images anatomiques pondérées en T1, de résolution quasi-millimétrique ont été acquises pour la segmentation des tissus avec une séquence volumétrique d'écho de gradient rapide avec les paramètres suivants : TR/TE : 10,8/4,4 ms, temps d'inversion : 500 ms.

Challenge d'hyperventilation Le protocole d'hyperventilation développé au chapitre précédent a été appliqué dans cette étude. Les premières estimations des paramètres IVIM proviennent de l'exploitation des données acquises avec une première séquence quand le sujet respirait normalement (normoventilation). L'hypoperfusion a été induite par le biais du challenge d'hyperventilation qui a consisté à demander au sujet d'hyperventiler avec une fréquence double de sa fréquence de respiration au repos, avec l'aide d'un métronome permettant de synchroniser le rythme respiratoire et de le maintenir. Une fois ce rythme respiratoire stabilisé, l'acquisition d'une seconde séquence de diffusion IVIM a été réalisée.

Durant le challenge d'hyperventilation, la pression expiratoire en dioxyde de carbone P_{ETCO_2} (en mmHg) a été mesurée chaque minute pendant les acquisitions en respiration normale et en hyperventilation.

4.3.2.2 Post-traitement des données acquises

Choix des régions d'intérêt La même procédure de segmentation et de coregistration des données anatomiques et de diffusion a été appliquée (voir Chapitre 3). Des ROI ont été placées sur les images des coupes d'intérêt des images de diffusion ($b=0 \text{ s/mm}^2$) avec le logiciel ImageJ (NIH, Bethesda, MD, <http://imagej.nih.gov/ij/>). Pour chaque volontaire, 4 régions d'intérêt contenant de la substance grise ont été étudiées :

- une dans le cervelet contenant de 60 à 100 voxels environ,
- une dans le thalamus contenant environ 80 voxels,
- une dans le cortex frontal contenant entre 25 et 30 voxels environ,
- une dans le cortex postérieur contenant 25 et 30 voxels environ.

Les ROI ont été reportées sur les images acquises à $b = 0 \text{ s/mm}^2$ en conditions de respiration normales puis propagées aux images acquises pour les autres valeurs de b (voir figure 4.4).

Les mêmes régions d'intérêt ont été appliquées ensuite aux images acquises en hyperventilation pour la comparaison.

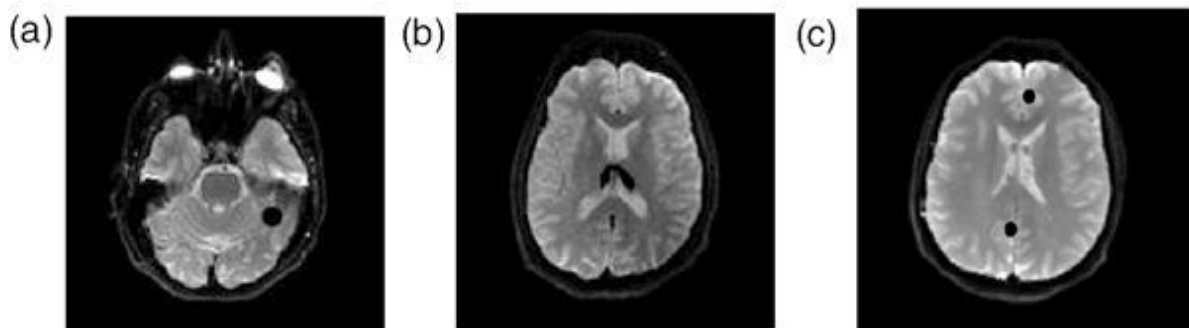


FIGURE 4.4 – Régions d'intérêt dans la substance grise. *a* cervelet, *b* thalamus, *c* cortex frontal et postérieur.

Ajustement du signal de diffusion Le signal recueilli aux différentes valeurs de b a été normalisé par rapport à la valeur $b=0 \text{ s/mm}^2$ avant d'être analysé avec les deux modèles :

— Le modèle conventionnel bi-exponentiel **IVIM** décrit par l'expression :

$$\frac{S(b)}{S_0} = f \exp(-bD^*) + (1 - f) \exp(-bD) \quad (4.5)$$

— Le modèle **DKI-IVIM** décrit par l'expression :

$$\frac{S(b)}{S_0} = f \exp(-bD^*) + (1 - f) \exp(-bD + \frac{b^2 D^2 K}{6}) \quad (4.6)$$

avec K le facteur de Kurtosis qui quantifie la déviation au comportement gaussien de la diffusion.

Une méthode segmentée en trois étapes a été appliquée pour l'ajustement du signal provenant des **ROI**. Cette méthode est beaucoup plus robuste que l'ajustement direct du signal visant à extraire simultanément tous les paramètres **IVIM** sur des données plus ou moins bruitées avec un échantillonnage limité de points.

L'algorithme suit les étapes suivantes :

1. La première étape, considérant que l'effet de D^* est négligeable sur le signal pour des valeurs suffisamment élevées de b (typiquement, pour des valeurs de $b > 300 \text{ s/mm}^2$), consiste à extraire D et K en ajustant le signal pour $b > 300 \text{ s/mm}^2$ par la fonction :

$$\frac{S(b > 300)}{S_0} = \frac{S_{int}}{S_0} \exp(-bD) \quad (4.7)$$

pour le modèle bi-exponentiel **IVIM**, et par la fonction :

$$\frac{S(b > 300)}{S_0} = \frac{S_{int}}{S_0} \exp(-bD + \frac{b^2 D^2 K}{6}) \quad (4.8)$$

pour le modèle **DKI-IVIM**.

Dans les deux cas, $\frac{S_{int}}{S_0}$ correspond à l'intersection du signal normalisé de diffusion pour $b > 300 \text{ s/mm}^2$ avec l'axe y des ordonnées, c'est-à-dire à la valeur du signal de diffusion normalisé si aucune composante perfusive n'était présente dans le signal.

2. Dans une deuxième étape, la fraction de perfusion est estimée dans les deux modèles par l'expression :

$$f = 1 - \frac{S_{int}}{S_0} \quad (4.9)$$

3. Enfin, la dernière étape permet de déterminer D^* à partir de l'équation (4.5) pour le modèle bi-exponentiel **IVIM**, et à partir de l'équation (4.6) pour le modèle **DKI-IVIM** en utilisant les points pour toutes les valeurs de b et les valeurs de D (D et K pour le modèle **DKI-IVIM**) et f déterminées aux étapes 1 et 2.

Le paramètre fD^* lié au débit sanguin cérébral a été obtenu par multiplication scalaire.

Pour les valeurs de fraction de perfusion qui ne sont pas physiologiquement acceptables (f proche de 1), qui reflètent probablement l'absence de détection d'une composante vasculaire dans le signal de diffusion, la valeur estimée de la fraction de perfusion a été mise à zéro tandis que D^* n'est pas défini.

Analyse comparative des résultats des deux modèles et analyse statistique. Le critère d'information d'Akaike (**AIC**) [165] a été utilisé pour comparer les résultats issus des deux modèles d'ajustement (bi-exponentiel **IVIM** et **DKI-IVIM** des données :

$$AIC = N \ln(SS) + 2k \quad (4.10)$$

avec N la taille de l'échantillon (ici le nombre de points), SS (sum of squares-deviations) la somme des écarts quadratiques et k , le nombre de paramètres estimés. L'équation (4.10) montre que le critère **AIC** prend en compte aussi bien la qualité de l'ajustement que la complexité du modèle. Le modèle

avec la plus faible valeur de l'AIC est le modèle à privilégier pour l'ajustement des données. Ainsi, pour l'ajustement d'un signal donné, la différence d'AIC a été calculée :

$$\Delta(AIC) = AIC(\text{Bi-exponentiel}) - AIC(DKI) \quad (4.11)$$

Une valeur positive de $\Delta(AIC)$ indique donc que le modèle **DKI-IVIM** est plus approprié par rapport au modèle bi-exponentiel **IVIM** pour l'ajustement des données, une valeur négative indiquant que le modèle bi-exponentiel sera préféré au modèle **DKI-IVIM**.

Un t-test de Student (échantillons appariés) a été réalisé pour déterminer les différences statistiques entre la condition de respiration normale et l'hyperventilation pour tous les paramètres **IVIM** estimés avec les deux modèles. Un niveau de significativité de la différence de $p=0,05$ a été utilisé.

4.3.3 Résultats.

L'efficacité du challenge d'hyperventilation a été validée par une diminution significative de la pression expiratoire en CO_2 $P_{ET}CO_2$ ($p<0,0001$) de la condition de respiration normale (ou normoventilation, NV) à la condition d'hyperventilation (HV) comme illustré sur la figure 4.5.

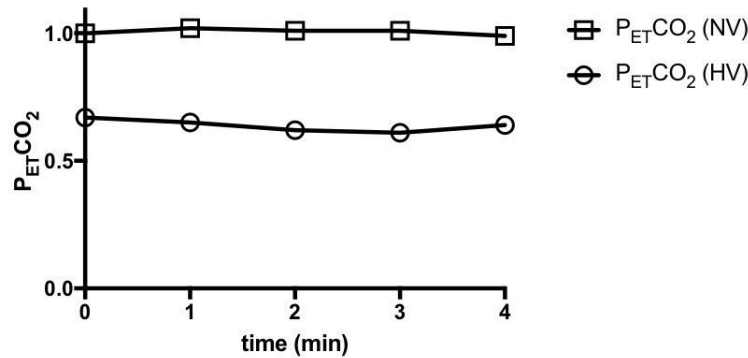


FIGURE 4.5 – Evolution temporelle (en minutes) de $P_{ET}CO_2$ (normalisé) moyenné sur l'ensemble des sujets pendant l'acquisition des séquences **IVIM**. Pour la condition de respiration normale (normoventilation, NV), les données de $P_{ET}CO_2$ ont été normalisées à la valeur initiale. Pour l'hyperventilation (HV), les valeurs de $P_{ET}CO_2$ ont été normalisées par les valeurs de conditions normales de respiration pour chaque point. Ces évolutions temporelles montrent d'une part, que la pression expiratoire est constante au cours de l'acquisition des séquences, et, d'autre part qu'il y a une diminution significative de $P_{ET}CO_2$ pendant le challenge d'hyperventilation.

La figure montre l'évolution temporelle de $P_{ET}CO_2$ (normalisée) durant le protocole **IVIM** dans les deux conditions respiratoires. Outre la diminution de la valeur moyenne $P_{ET}CO_2$ lors du challenge d'hyperventilation, on observe également que pendant chaque acquisition des séquences **IVIM** (NV et HV), les valeurs de $P_{ET}CO_2$ étaient globalement stables.

La figure 4.6 montre un exemple du tracé du signal en fonction des valeurs de b pour la région du thalamus chez un volontaire sain (sujet n° 5 des tables 4.6 et 4.7; homme, 35 ans) en condition de respiration normale et en hyperventilation. Les ajustements avec les modèles bi-exponentiel **IVIM** (figure 4.6 (a)) et **DKI-IVIM** (figure 4.6 (b)) sont présentés sur cette figure en traits pleins, pour chaque condition respiratoire.

L'action du challenge d'hyperventilation peut être mise en évidence par l'observation de ces courbes. En effet, alors que la pente de la courbe modélisant le signal entre $b=300$ s/mm^2 et $b=1500$ s/mm^2 qui est proportionnelle au coefficient de diffusion ne subit pas de modifications entre les deux conditions NV et HV, on observe sur la figure 4.6 (a) et (b) une diminution de la pente entre $b=0$ s/mm^2 et $b=300$ s/mm^2 , qui, elle, est proportionnelle au paramètre fD^* lié au **CBF**. De plus, la valeur de l'intersection de la tangente à l'ajustement du signal entre $b=300$ s/mm^2 et $b=1500$ s/mm^2

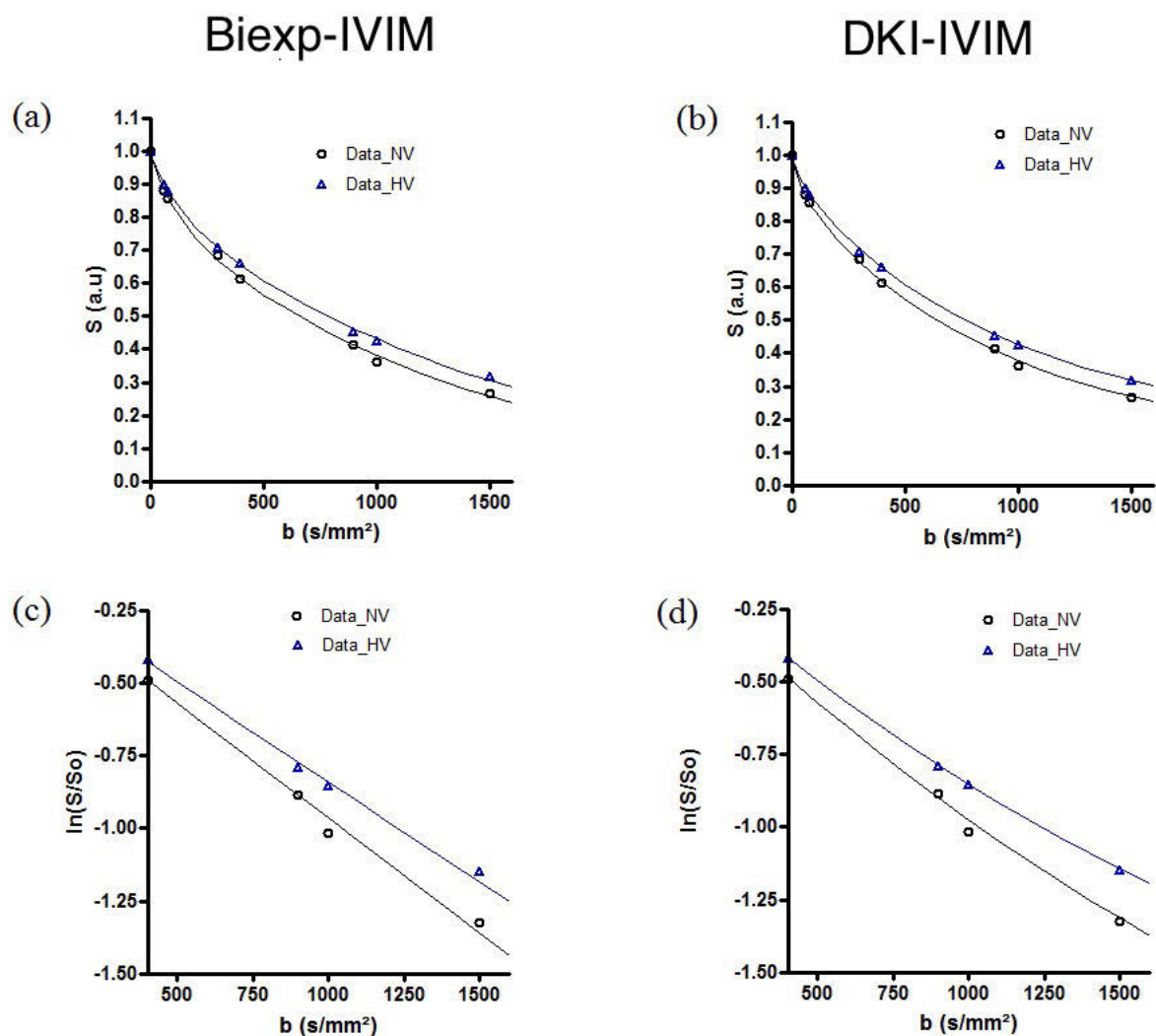


FIGURE 4.6 – (a) Exemple de la décroissance du signal de diffusion et de son ajustement avec le modèle biexponentiel IVIM (Biexp-IVIM), en conditions normales de ventilation (NV) et en hyperventilation (HV) dans la région de la substance grise du thalamus. La pente au signal entre $b=0 s/mm^2$ et $300 s/mm^2$ qui reflète une estimation du débit sanguin cérébral via le paramètre fD^* , a diminué pendant le challenge d'hyperventilation. (b) Le même signal a été analysé avec le modèle DKI-IVIM. (c) Zoom de (a) pour les valeurs de b entre $b=300 s/mm^2$ et $1500 s/mm^2$ en échelle logarithmique. (d) Zoom de (b) pour les valeurs de b entre $b=300 s/mm^2$ et $1500 s/mm^2$ en échelle logarithmique. Le modèle DKI-IVIM apparaît être celui qui réalise le meilleur ajustement des données, en particulier pour les conditions normales de ventilation.

est plus importante en hyperventilation, ce qui signifie d'après la relation (4.9) que la fraction de perfusion f est plus petite en hyperventilation qu'en condition normale de respiration. Ces résultats concordent avec ce qui est attendu lors d'un challenge d'hyperventilation, avec une réduction du volume sanguin et du débit sanguin cérébral.

Ces observations ont été faites avec les deux modèles, cependant, en regardant de plus près à l'ajustement des courbes entre $b=300 \text{ s/mm}^2$ et $b=1500 \text{ s/mm}^2$ (Figure 4.6 (c) et (d) en échelle logarithmique), une tendance à un meilleur ajustement peut être notée avec le modèle **DKI-IVIM** pour les valeurs plus élevées de b , au moins en condition normale de respiration.

L'analyse basée sur le critère de l'**AIC** conforte ces observations, avec une valeur moyenne de $\Delta(AIC)$ positive ($p < 0,0001$) pour l'ajustement de toutes les régions d'intérêt, et ce dans les deux conditions respiratoires, indiquant que le modèle **DKI-IVIM** est le plus approprié pour l'analyse des données (Table 4.3).

ROI \ $\Delta(AIC)$	Cervelet	Thalamus	Cortex frontal	Cortex postérieur
Normoventilation (NV)	$15,6 \pm 10,3$	$13,1 \pm 13,6$	$9,1 \pm 5,3$	$14,9 \pm 9,5$
Hyperventilation (HV)	$14,1 \pm 11,0$	$9,6 \pm 8,1$	$9,3 \pm 8,1$	$8,2 \pm 7,1$

TABLEAU 4.3 – Différence du critère **AIC** ($\Delta(AIC) = AIC(\text{Biexponentiel-IVIM}) - AIC(\text{DKI-IVIM})$) estimé pour chaque région d'intérêt. La valeur positive trouvée pour chaque région d'intérêt indique que le modèle **DKI-IVIM** est le plus approprié pour l'ajustement des données.

Les variations des paramètres **IVIM** de perfusion f et fD^* , moyennées sur l'ensemble des volontaires lors du challenge d'hyperventilation sont reportés dans la table 4.4. De plus, les valeurs de la fraction de perfusion f et du produit fD^* en conditions normales de respiration sont reportées.

L'analyse des résultats avec les deux modèles, biexponentiel et **DKI-IVIM**, montre une diminution des paramètres f et fD^* lors de l'hyperventilation dans les régions d'intérêt du cervelet et du thalamus. Pour la fraction de perfusion f , les diminutions significatives observées sont issues de l'analyse avec le modèle **DKI-IVIM** avec une réduction de $-43,7\%$ dans le cervelet ($p=0.011$) et de $-47,7\%$ dans le thalamus ($p=0.012$) comme illustré sur la figure 4.7.

Le modèle biexponentiel **IVIM** montre une diminution significative du paramètre fD^* lié au débit sanguin cérébral (Figure 4.7 et Table 4.4) dans le cervelet et le thalamus. L'analyse avec le modèle **DKI-IVIM** révèle également une diminution significative de fD^* mais le modèle **DKI-IVIM** montre une plus grande sensibilité, en comparaison au modèle biexponentiel pour la détection de la variation du paramètre fD^* pour les deux régions d'intérêt.

Par ailleurs, dans le cortex frontal et postérieur, une réduction non significative des paramètres f et fD^* lors du challenge a été observée avec les deux modèles.

	Modèle	f(NV)	$\Delta(f)/f$ (%)	fD*(NV)	$\Delta(fD^*)/fD^*$ (%)
Cervelet	Biexp-IVIM	0.11 ± 0.04	-5.8 ± 25.1 (p=0.18)	0.07 ± 0.04	-18.8 ± 30.1* (p=0.034)
	DKI-IVIM	0.06 ± 0.03	-43.7 ± 40.1* (p=0.011)	0.05 ± 0.03	-50.6 ± 32.1* (p=0.011)
Thalamus	Biexp-IVIM	0.11 ± 0.03	-11.7 ± 16.9 (p=0.086)	0.10 ± 0.04	-21.1 ± 20.0* (p=0.021)
	DKI-IVIM	0.06 ± 0.02	-47.7 ± 34.7* (p=0.012)	0.10 ± 0.06	-47.2 ± 48.7* (p=0.040)
Cortex postérieur	Biexp-IVIM	0.11 ± 0.04	-13.0 ± 27.1 (p=0.21)	0.07 ± 0.03	22.8 ± 22.8* (p=0.035)
	DKI-IVIM	0.05 ± 0.03	-30.4 ± 65.5 (p=0.72)	0.04 ± 0.02	-43.1 ± 54.5 (p=0.14)
Cortex frontal	Biexp-IVIM	0.10 ± 0.02	1.64 ± 31.8 (p=0.95)	0.08 ± 0.02	5.7 ± 50.6 (p=0.89)
	DKI-IVIM	0.06 ± 0.03	-34.2 ± 43.6 (p=0.095)	0.07 ± 0.03	-22.3 ± 69.3 (p=0.73)

TABLEAU 4.4 – Statistiques (moyenne ± écart-type) des paramètres de perfusion f et fD^* ($\times 10^{-2}mm^2/s$) obtenus avec les modèles bi-exponentiel et **DKI-IVIM**. Les valeurs en conditions normales de respiration (NV) et les pourcentages normalisés de variations des paramètres moyennés sur tous les volontaires durant le challenge d'hyperventilation sont présentés.

Concernant les paramètres liés à la diffusion D et K pour le modèle **DKI-IVIM** et seulement D pour le modèle biexponentiel, aucune variation significative de ces paramètres n'a été observée pendant le challenge d'hyperventilation, à l'exception du cortex frontal pour lequel une faible augmentation significative est reportée pour les deux modèles. La Table 4.5 présente les résultats des variations des paramètres **IVIM** de diffusion D et K, moyennées sur l'ensemble des volontaires lors du challenge.

	Modèle	D(NV)	$\Delta(D)/D$ (%)	K (NV)	$\Delta(K)/K$ (%)
Cervelet	Biexp-IVIM	0.56 ± 0.05	-0.19 ± 4.74 (p=0.89)		
	DKI-IVIM	0.87 ± 0.07	2.9 ± 9.2 (p=0.36)	0.74 ± 0.16	9.0 ± 28 (p=0.07)
Thalamus	Biexp-IVIM	0.72 ± 0.03	-0.15 ± 5.8 (p=0.88)		
	DKI-IVIM	0.91 ± 0.07	3.2 ± 16 (p=0.50)	0.62 ± 0.14	-3.8 ± 55 (p=0.53)
Cortex postérieur	Biexp-IVIM	0.74 ± 0.07	-1.6 ± 6.4 (p=0.42)		
	DKI-IVIM	0.92 ± 0.12	-0.35 ± 11 (p=0.78)	0.78 ± 0.19	0.69 ± 19 (p=0.65)
Cortex frontal	Biexp-IVIM	0.81 ± 0.04	6.3 ± 6.0* (p=0.02)		
	DKI-IVIM	0.93 ± 0.05	11.3 ± 8.6* (p=0.01)	0.50 ± 0.13	16.5 ± 21.2* (p=0.03)

TABLEAU 4.5 – Statistiques (moyenne ± écart-type) des paramètres de diffusion D ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) et K obtenus avec les modèles bi-exponentiel et **DKI-IVIM**. Les valeurs en conditions normales de respiration (NV) et les pourcentages normalisés de variations des paramètres moyennés sur tous les volontaires durant le challenge d'hyperventilation sont présentés.

La figure 4.7 résume les principaux résultats liés à la diffusion et à la perfusion pour l'ensemble des volontaires sains avec les deux modèles.

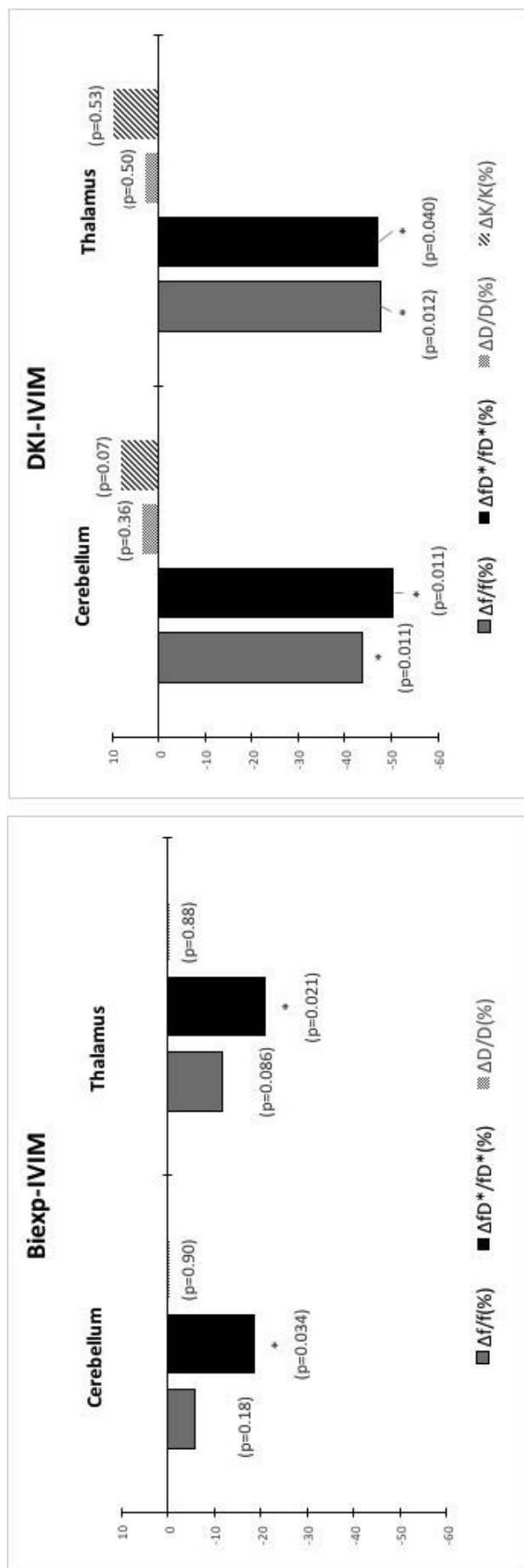


FIGURE 4.7 – Pourcentages normalisés des variations des paramètres de perfusion et de diffusion IVIM moyennés sur tous les volontaires durant le challenge d’hyperventilation. Pour chaque modèle, un t-test de Student a été réalisé (résultats significatifs : $p < 0,05$).

La Table 4.6 montre les changements individuels pour les paramètres f et fD^* pour l'exemple de la région d'intérêt de la substance grise du cervelet. Une diminution de perfusion est observée avec le modèle **DKI-IVIM** pour tous les volontaires, sauf le volontaire $n^o 4$. L'analyse avec le modèle **IVIM** biexponentiel fait apparaître une diminution de f et de fD^* pour la majorité des volontaires (volontaire $n^o 2, 3, 6, 7$ et 8). De plus, il est à noter que les amplitudes de variations des paramètres de perfusion estimés sont plus importantes avec le modèle **DKI-IVIM** qu'avec le modèle conventionnel.

Volontaire no.	Modèle	$\Delta f/f$ (%)	$\Delta fD^*/fD^*$ (%)
1	Biexp-IVIM	45.8	40.4
	DKI-IVIM	-90.3	-99.9
2	Biexp-IVIM	-21.4	-39.0
	DKI-IVIM	-37.3	-54.8
3	Biexp-IVIM	-37.9	-45.2
	DKI-IVIM	-66.7	-73.2
4	Biexp-IVIM	9.1	14.4
	DKI-IVIM	37.5	10.7
5	Biexp-IVIM	0.0	-39.4
	DKI-IVIM	-36.1	-65.0
6	Biexp-IVIM	-17.6	-27.6
	DKI-IVIM	-71.8	-36.8
7	Biexp-IVIM	-11.1	-27.9
	DKI-IVIM	-19.2	-43.4
8	Biexp-IVIM	-13.4	-26.3
	DKI-IVIM	-65.1	-42.3

TABLEAU 4.6 – Exemples de pourcentages individuels de variations normalisés des paramètres de perfusion **IVIM** f et fD^* avec les deux modèles bi-exponentiel et **DKI-IVIM** dans la région d'intérêt de la substance grise du cervelet durant le challenge d'hyperventilation.

CHAPITRE 4. INCORPORATION DU MODÈLE DE KURTOSIS À LA MÉTHODE IVIM (DKI-IVIM). APPLICATION À L'AVCI.

Dans la Table 4.7 sont reportées les variations de D et K pendant le challenge d'hyperventilation pour chaque volontaire dans la même région d'intérêt prise pour exemple, le cervelet. Les amplitudes des variations de D et K sont beaucoup plus faibles (en majorité inférieures à 10%) que celles de f et de fD^* .

Volontaire no.	Modèle	$\Delta D/D$ (%)	$\Delta K/K$ (%)
1	Biexp-IVIM	7.7	
	DKI-IVIM	18.5	17.6
2	Biexp-IVIM	-6.9	
	DKI-IVIM	-8.7	7.8
3	Biexp-IVIM	2.0	
	DKI-IVIM	1.6	-4.7
4	Biexp-IVIM	1.6	
	DKI-IVIM	-2.4	-6.8
5	Biexp-IVIM	3.0	
	DKI-IVIM	14.9	16.5
6	Biexp-IVIM	-1.8	
	DKI-IVIM	2.8	13.0
7	Biexp-IVIM	-1.8	
	DKI-IVIM	-1.3	0.8
8	Biexp-IVIM	-5.3	
	DKI-IVIM	1.3	19.4

TABLEAU 4.7 – Exemples de pourcentages individuels de variations normalisés du paramètre de diffusion IVIM D pour le modèle bi-exponentiel et des paramètres D et K pour le modèle DKI-IVIM dans la région d'intérêt de la substance grise du cervelet durant le challenge d'hyperventilation.

4.3.4 Discussion et résultats complémentaires.

4.3.4.1 Challenge d'hyperventilation et hypoperfusion

Dans cette deuxième étude, les résultats de l'analyse des signaux de diffusion des huit volontaires sains dans le contexte d'hyperventilation ont été analysés avec le modèle **DKI-IVIM** en comparaison avec le modèle biexponentiel **IVIM**. Basé sur l'analyse de l'**AIC** et sur la sensibilité de détection des variations de perfusion durant le challenge d'hyperventilation, le modèle **DKI-IVIM** se révèle être le modèle le plus approprié pour l'ajustement des signaux de diffusion. Une diminution significative des paramètres f et fD^* a pu être mise en évidence avec le modèle **DKI-IVIM** dans la substance grise du cervelet et du thalamus tandis que seule une tendance à la diminution de ces mêmes paramètres était à noter pour la substance grise des régions du cortex frontal et postérieur.

Les résultats issus de l'analyse du signal de diffusion avec le modèle conventionnel biexponentiel **IVIM** n'ont pu mettre en évidence qu'une diminution significative du paramètre fD^* pour les régions d'intérêt du cervelet et du thalamus. Dans la substance grise du cortex postérieure, l'augmentation anormale du paramètre fD^* peut s'expliquer par des effets de volume partiel provenant de la substance et du **LCR**. Il est à noter qu'en dépit de la procédure de segmentation, du fait de leur localisation encline à ces effets de volumes partiels, l'estimation des paramètres **IVIM** dans la substance grise des régions corticales postérieures et frontales s'accompagne d'une grande variance par rapport à celles du cervelet et du thalamus. Ces observations similaires ont été aussi reportées dans une précédente étude [150].

4.3.4.2 Modèle biexponentiel vs. modèle **DKI-IVIM**

Le modèle biexponentiel **IVIM** permet une quantification simultanée de la diffusion moléculaire dans les tissus et de la perfusion liée à la microcirculation au niveau des capillaires sanguins. En ce qui concerne la diffusion, le modèle conventionnel **IVIM** ne tient pas compte de l'écart au comportement gaussien de la diffusion qui reflète la restriction et/ou l'altération de la diffusion des molécules à l'échelle de la cellule. Ce comportement de la diffusion, non gaussienne est particulièrement mis en évidence pour les valeurs élevées de b . Le modèle de Kurtosis est l'un des modèles qui prend en compte et quantifie la diffusion non gaussienne [74]. Cette meilleure approche de la diffusion nécessite des acquisitions avec des valeurs élevées de b . Il en résulte un allongement des durées d'acquisition pour accroître également, par ailleurs, le rapport signal-sur-bruit. En effet, il est nécessaire d'avoir un rapport signal-sur-bruit adéquat car le modèle **DKI-IVIM** ajoute un degré de liberté supplémentaire (le facteur de Kurtosis K) à l'ajustement du signal de diffusion par rapport au modèle conventionnel, qui nécessite déjà un rapport signal-sur-bruit satisfaisant. Ceci explique probablement l'évolution progressive de l'application clinique du modèle de Kurtosis [2]. L'avantage du modèle **DKI-IVIM** est qu'il permet l'estimation de K . Ce paramètre supplémentaire lié à la diffusion pourrait être d'un grand intérêt clinique comme l'indiquent des études préliminaires cliniques ([3], [4], [5]). Ce facteur est un index phénoménologique lié à l'ajustement du signal de diffusion qui n'a pas d'interprétation physiologique directe. Cependant, l'hypothèse d'une corrélation indirecte du facteur de Kurtosis avec les index et/ou processus biophysiques cellulaires a été formulée. Dans cette interprétation, le facteur de Kurtosis reflète de façon indirecte l'interaction des molécules d'eau avec les membranes de la cellule et les autres composants intra-cellulaires.

Le modèle **DKI-IVIM** incorpore le modèle de Kurtosis tenant compte de la diffusion non-gaussienne avec la caractérisation simultanée de la diffusion, de la perfusion et du Kurtosis dans les tissus.

L'application clinique du modèle **DKI-IVIM** requiert des durées d'acquisition relativement courtes ce qui a motivé l'optimisation des paramètres de la séquence de diffusion utilisée. Dans cette étude, un protocole **IVIM** a été développé en se basant sur l'analyse de Cramer-Rao qui vise à déterminer le jeu de valeurs de b optimales pour la détermination des paramètres f , D^* , D et K . Une séquence d'une durée de quatre minutes avec huit valeurs de b de 0 à 1500 s/mm^2 a montré des résultats probants lors du challenge d'hyperventilation.

4.3.4.3 Rapport signal-sur-bruit.

Le modèle **DKI-IVIM** nécessite l'acquisition de valeurs de b supérieures à 1000 s/mm^2 pour la détermination du facteur de Kurtosis. La décroissance du signal de diffusion avec le facteur de pondération b en diffusion interroge sur le rapport signal-sur-bruit disponible dans les images acquises avec la séquence optimisée du protocole **IVIM**.

L'estimation du rapport signal-sur-bruit n'est pas triviale quand l'imagerie parallèle est appliquée [166]. Le calcul du rapport signal-sur-bruit peut être estimé de façon très approchée par le rapport de la moyenne du signal dans le tissu étudié et de l'écart-type du signal dans une région d'intérêt contenant de l'air. Toutefois, la façon la plus rigoureuse d'estimer le rapport signal-sur-bruit à partir d'images dont l'acquisition a été faite avec l'imagerie parallèle serait de réaliser plusieurs répétitions. Dans le protocole que nous avons élaboré, nous n'avons pas réalisé de multiples acquisitions, du coup, l'estimation approchée du rapport signal-sur-bruit dans les régions d'intérêt étudiées (figure 4.8) moyennée sur l'ensemble des huit volontaires sains est donnée dans le tableau 4.8 :

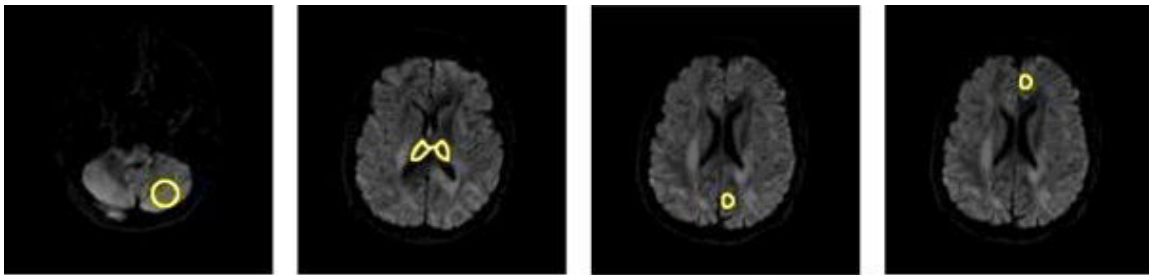


FIGURE 4.8 – Estimation du rapport signal sur bruit dans les régions d'intérêt à $b=1500 \text{ s/mm}^2$.

Ces valeurs quoique surestimées par la méthode employée permettent de justifier la prise en compte des données acquises au delà de $b=1000 \text{ s/mm}^2$ avec le protocole **IVIM** élaboré.

ROI \ SNR	Cervelet	Thalamus	Cortex frontal	Cortex postérieur
Moyenne \pm écart-type	42 ± 15	25 ± 9	29 ± 8	29 ± 9

TABLEAU 4.8 – Valeurs du rapport signal-sur-bruit pour les différentes régions d'intérêt à $b=1500 \text{ s/mm}^2$.

4.3.4.4 Corrélation entre les paramètres de perfusion IVIM et P_{ETCO_2} .

La pression expiratoire en CO_2 a été relevée durant le challenge d'hyperventilation afin de valider les effets physiologiques de l'hypocapnie pendant les acquisitions des séquences **IVIM**. Toutefois, aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre les variations des paramètres de perfusion estimés avec les deux modèles **IVIM** et les variations de P_{ETCO_2} comme illustré sur les figures 4.9 et 4.10. Cette absence de corrélation peut s'expliquer par la taille assez réduite de l'échantillon ($n=8$).

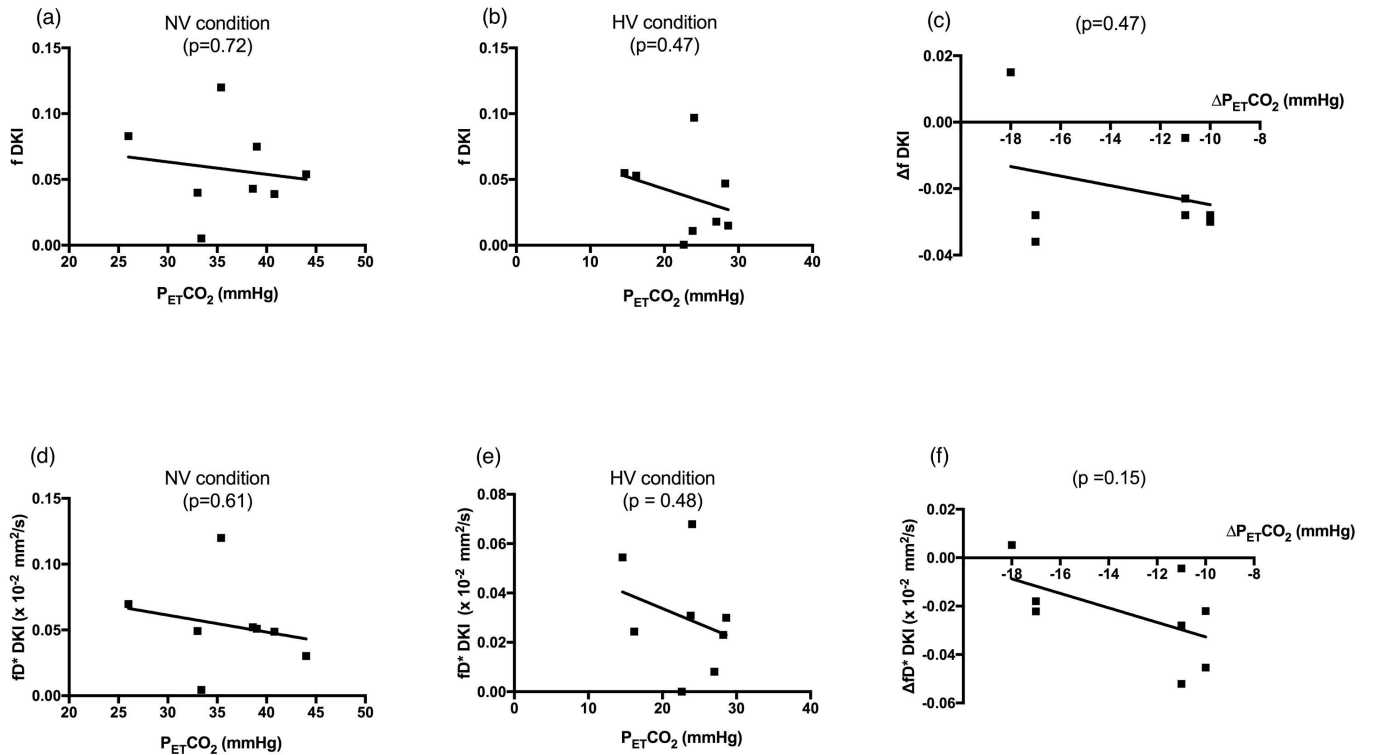


FIGURE 4.9 – Corrélation entre les paramètres de perfusion estimés avec le modèle **DKI-IVIM** et la pression expiratoire **P_{ET}CO₂** dans la région d'intérêt de la substance grise du cervelet. Dans la gamme de **P_{ET}CO₂** explorée dans ce challenge, aucune relation linéaire n'a été trouvée entre la fraction de perfusion **f** mesurée avec le modèle **DKI-IVIM** et **P_{ET}CO₂** (mmHg) en conditions normales de respiration (a), en hyperventilation (b) ou pour leur variation Δf vs. $\Delta P_{ET}CO_2$ (c) dans la substance grise du cervelet ($p=0.71$, $p=0.47$, $p=0.47$ respectivement).

Le même constat peut être fait pour le paramètre **fD*** lié au débit sanguin. Aucune relation linéaire n'a été trouvée entre **fD*** en conditions normales de respiration (d), en hyperventilation (e) ou pour leur variation ΔfD^* vs. $\Delta P_{ET}CO_2$ (f) dans la substance grise du cervelet ($p=0.61$, $p=0.48$, $p=0.15$ respectivement).

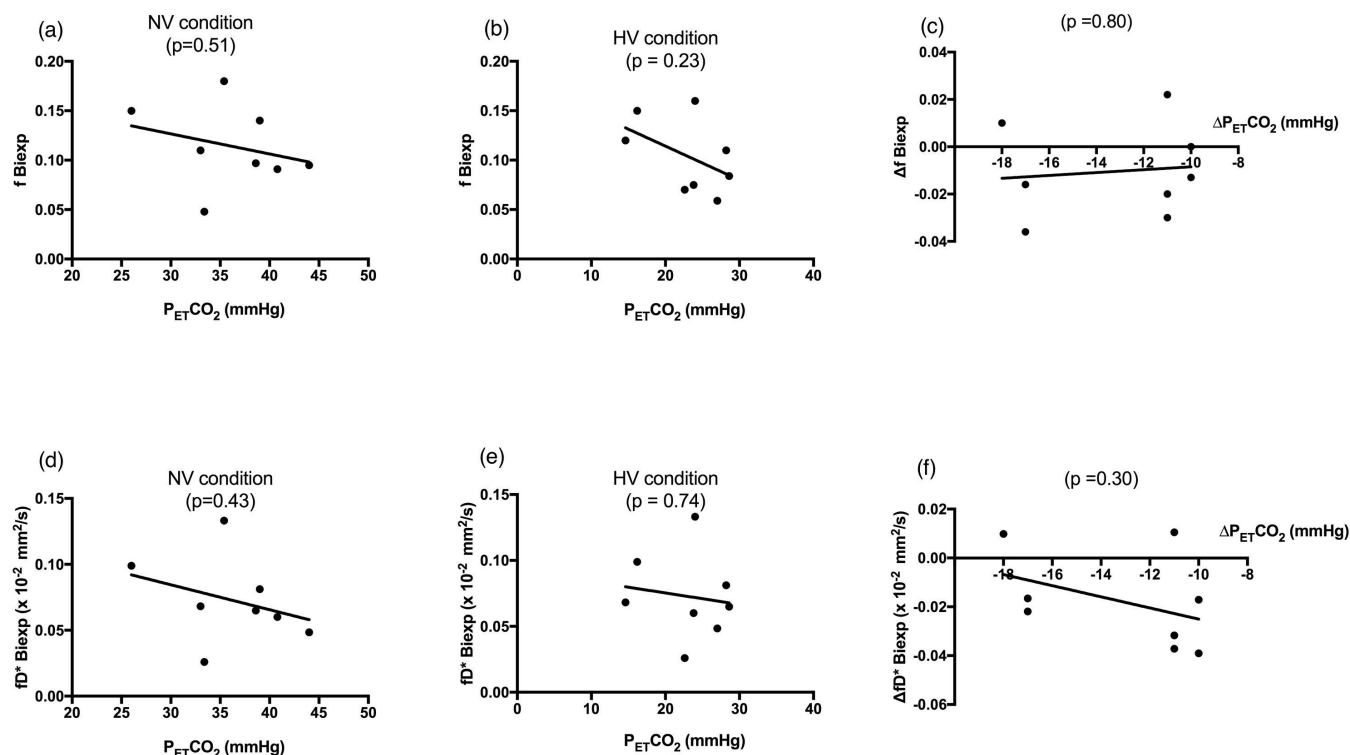


FIGURE 4.10 – Corrélation entre les paramètres de perfusion estimés avec le modèle bi-exponentiel IVIM et la pression expiratoire $P_{ET}CO_2$ dans la région d'intérêt de la substance grise du cervelet. Dans la gamme de $P_{ET}CO_2$ explorée dans ce challenge, aucune relation linéaire n'a été trouvée entre la fraction de perfusion f mesurée avec le modèle bi-exponentiel IVIM et $P_{ET}CO_2$ (mmHg) en conditions normales de respiration (a), en hyperventilation (b) ou pour leur variation Δf vs. $\Delta P_{ET}CO_2$ (c) dans la substance grise du cervelet ($p=0.51$, $p=0.23$, $p=0.80$ respectivement).

Le même constat peut être fait pour le paramètre fD^* lié au débit sanguin. Aucune relation linéaire n'a été trouvée entre fD^* en conditions normales de respiration (d), en hyperventilation (e) ou pour leur variation ΔfD^* vs. $\Delta P_{ET}CO_2$ (f) dans la substance grise du cervelet ($p=0.43$, $p=0.74$, $p=0.30$ respectivement).

4.3.4.5 Lien avec les paramètres classiques de perfusion.

Dans le modèle conventionnel IVIM, la fraction de perfusion reflète le volume sanguin des capillaires tandis que fD^* est un paramètre proportionnel au débit sanguin cérébral lié à la microcirculation capillaire. Une corrélation entre f et le CBV mesuré par DSC-MRI a été observée dans la substance grise et dans les gliomes ([7], [134]) et la sensibilité du paramètre fD^* aux variations de CBF a été mise en évidence dans d'autres études ([145], [1]). Dans cette étude, la diminution significative observée avec le modèle DKI-IVIM des deux paramètres f et fD^* confirme l'hypothèse suivant laquelle ces paramètres dérivés sont des marqueurs physiologiques à considérer pour l'évaluation de la perfusion. Les résultats de cette étude renforcent l'idée selon laquelle l'utilisation du modèle DKI-IVIM présente un potentiel intéressant pour l'investigation de pathologies affectant la microcirculation sanguine.

4.3.4.6 Limitations de l'étude.

Cette étude présente toutefois des limitations à commencer par le nombre de sujets qui est relativement faible ($n=8$). De plus, la valeur maximale de b a été limitée à $b=1500 \text{ s/mm}^2$ [74]. Un effort d'immobilisation de la tête des volontaires dans l'antenne a été réalisé en temps réel au cours des acquisitions en respiration normale et en hyperventilation. Les mouvements ont été ainsi au mieux limités et aucune détérioration des images n'a été observée d'une acquisition à l'autre comme l'illustre la figure 4.11.

La qualité des images acquises en hyperventilation est comparable à celle acquise en conditions normales de respiration. De plus, dans le protocole, le volontaire devait débiter l'hyperventilation environ 4-5 minutes avant l'acquisition, ce qui lui permettait de s'accoutumer au nouveau régime respiratoire.

Enfin, une autre limitation de cette étude est que l'analyse des données a été réalisée avec une approche par régions d'intérêt plutôt que par une approche voxel-par-voxel. Ainsi, les cartographies paramétriques de f , D^* et fD^* n'ont pas été générées. Toutefois, des cartographies des différences de fraction de perfusion f et de fD^* entre les conditions de normo- et d'hyperventilation ont été reconstruites. La figure 4.12 présente l'exemple de trois coupes contenant la substance grise du cervelet, du thalamus et du cortex frontal et postérieur utilisées pour l'analyse par régions d'intérêt d'un volontaire sain. Sur ces cartographies, la diminution de la perfusion (f et fD^*) dans les régions d'intérêt étudiées est retrouvée. Bien que ces résultats soient encourageants, pour réaliser une estimation des paramètres IVIM avec une approche voxel-par-voxel, il est nécessaire d'envisager une augmentation du nombre d'accumulations du signal, au dépend d'une augmentation du temps d'acquisition. Une autre alternative serait une transposition du protocole à 3T qui offre un meilleur rapport signal-sur-bruit.

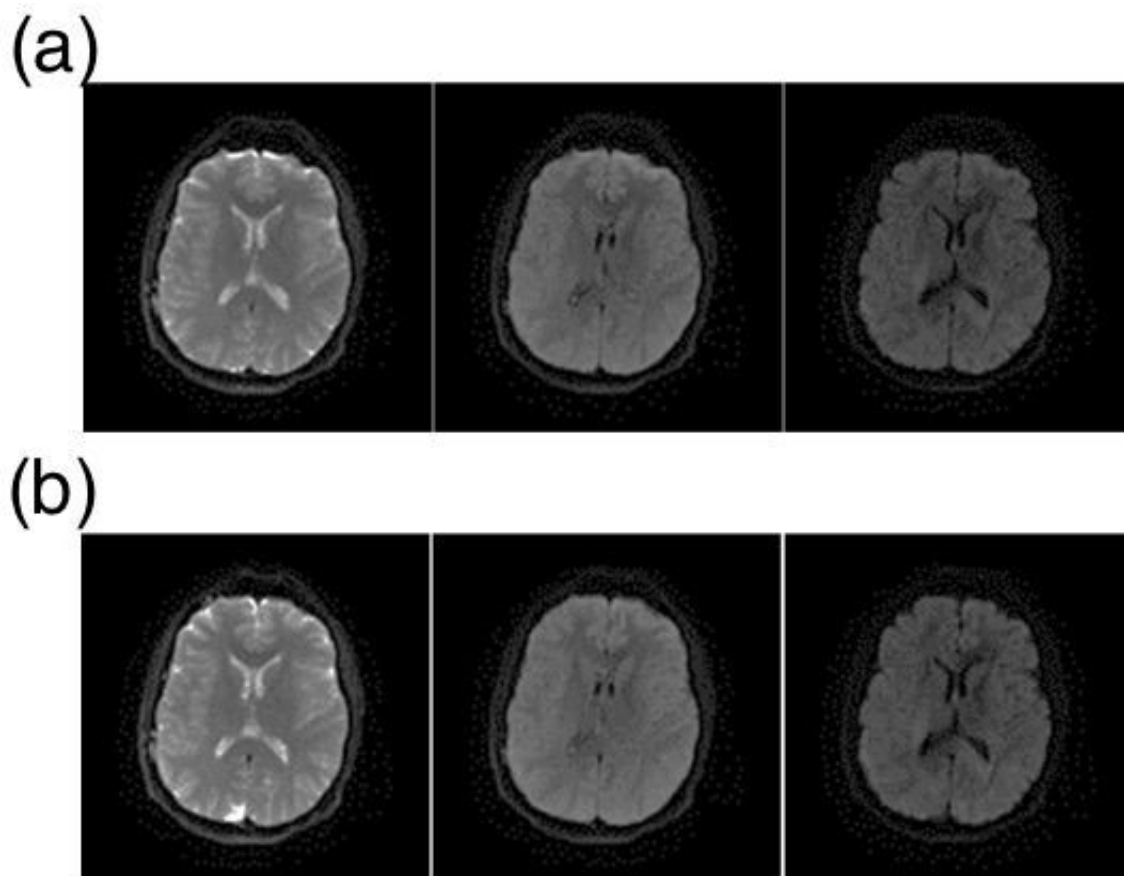


FIGURE 4.11 – **Comparaison de la qualité des images acquises en conditions normales de respiration et durant le challenge d’hyperventilation.** Aucune détérioration des images acquises en hyperventilation n’a été observée par rapport à l’acquisition en conditions normales de respiration. Sur la figure est présentée à titre d’exemple, les images acquises avec la séquence de diffusion optimisée d’un volontaire pour 3 valeurs de $b=0, 300$ et 1000 s/mm^2 en conditions normales de respiration (a) et en hyperventilation (b).

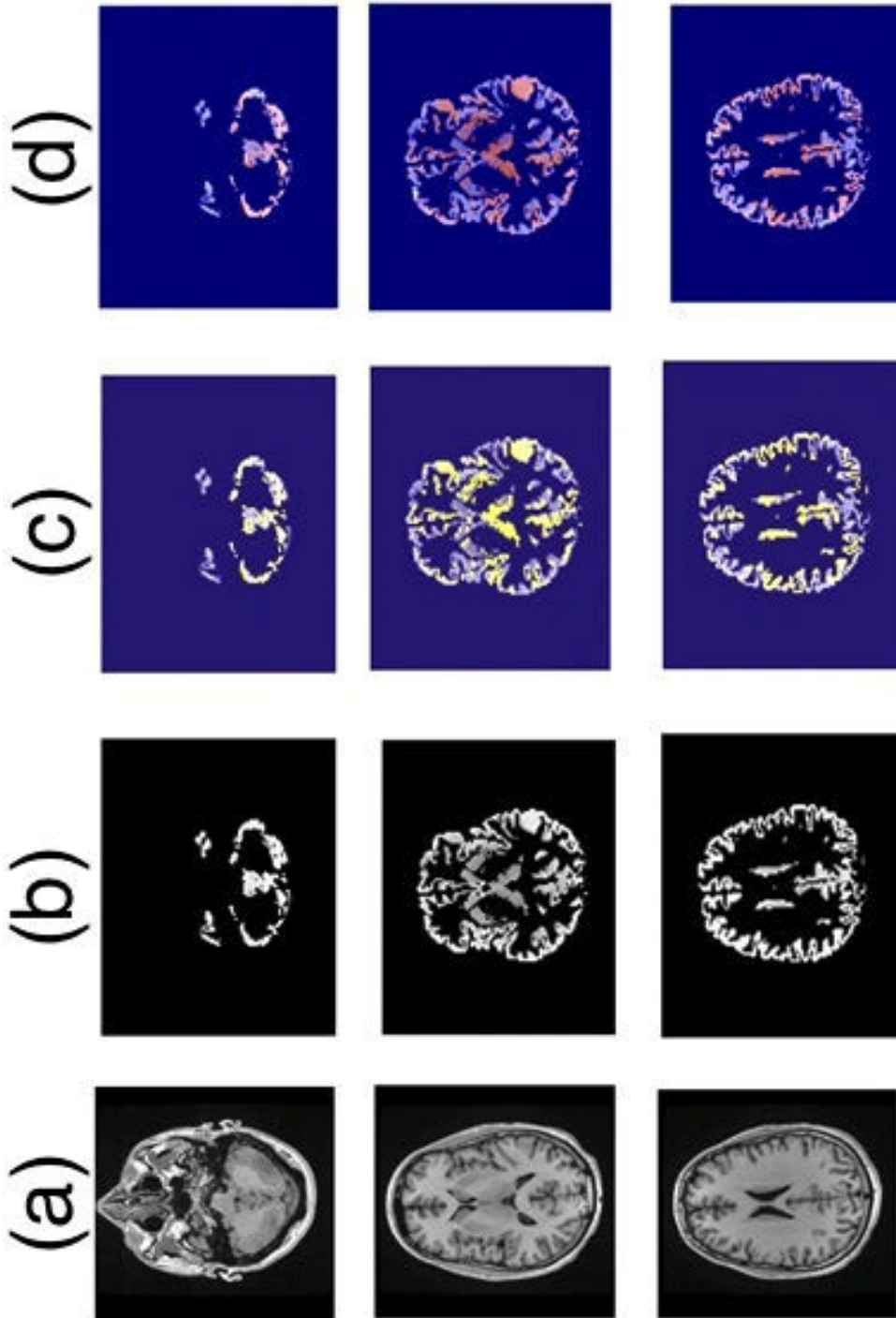


FIGURE 4.12 – Illustration des variations des paramètres de perfusion IVIM mesurés avec le modèle DKI-IVIM durant le challenge d’hyperventilation. Les images anatomiques incluant le cervelet, le thalamus et le cortex frontal et postérieur sont présentées (a). Les images de diffusion correspondantes sont également présentées (b). Ces images ont été obtenues par une procédure de recalage (coregistration) des images de diffusion brutes avec les cartes de probabilité de substance grise issues de la segmentation. Les cartographies des variations de la fraction de perfusion ont été obtenues par soustraction de la carte paramétrique de f en conditions normales de respiration et en hyperventilation (c). La couleur en jaune indique les pixels pour lesquels une réduction de f a été observée durant le challenge d’hyperventilation en comparaison aux conditions normales de respiration. La diminution concerne essentiellement les régions du cervelet, du thalamus et les régions corticales, ce qui corrobore les résultats obtenus avec l’approche par régions d’intérêt. De façon similaire, des cartographies des variations du paramètre fd^* (d) ont été obtenues par soustraction de la carte paramétriques de fd^* en conditions normales de respirations et en hyperventilation. La couleur en orange indique les pixels pour lesquels une réduction de fd^* a été observée durant le challenge d’hyperventilation en comparaison aux conditions normales. Les régions pour lesquelles une diminution de fd^* a été observée correspondent à celles où une réduction de f avait pu être observée.

4.3.5 Conclusion

Les résultats de cette étude montrent une plus grande sensibilité du modèle **DKI-IVIM** par rapport au modèle conventionnel pour la détection de changement de perfusion, en particulier l'hypoperfusion générée par le challenge d'hyperventilation. Ce modèle permet une meilleure caractérisation de la diffusion avec l'estimation du facteur de Kurtosis K , paramètre additionnel lié à l'hétérogénéité des tissus. L'application de cette méthode aux pathologies caractérisées par une hypoperfusion, comme l'**AVC** ischémique pourrait améliorer le diagnostic en termes de sensibilité et de temps de prise en charge. Le choix de la valeur maximale de b doit se faire dans le contexte du rapport signal-sur-bruit disponible. Cette étude valide donc la possibilité d'une évaluation simultanée des paramètres liés à la perfusion cérébrale et à la diffusion (f/fD^* et D/K respectivement) avec le modèle **DKI-IVIM** en une durée compatible avec les contraintes cliniques.

4.4 Application de la méthode **DKI-IVIM** à l'**AVC** ischémique : résultats préliminaires

Dans cette section, la séquence optimisée a été appliquée sur des cas d'**AVC** ischémiques dans le cadre de l'étude **Cerebral Ischemic Stroke IVIM (CISIVIM)** réalisée au CHU de Martinique dont le protocole clinique est en annexe (Annexe C).

4.4.1 Protocole clinique CISIVIM

4.4.1.1 Justification/Contexte de la rédaction du protocole de l'étude

La Martinique est un département français avec un nombre d'**AVC** d'origine ischémique et/ou hémorragique très important : environ 700 nouveaux cas d'**AVC** sont recensés chaque année, soit une incidence comparable à celle de la métropole malgré une fréquence des facteurs de risque plus élevée (obésité, diabète, hypertension et drépanocytose). Une bonne prise en charge autour d'une équipe neurologique experte en pathologie vasculaire et un fort accent mis sur la sensibilisation et l'éducation de la population à cette pathologie (via le réseau dédié Ermancia [167]) ont permis de la normaliser (incidence 1,6 fois celle de la métropole en 2000). Par sa fréquence et la population concernée grandissante, l'**AVC** est devenu un sujet préoccupant en matière de santé publique par la mortalité et les coûts de prise en charge conséquents engendrés.

4.4.1.2 Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation de la méthode **IVIM** pour la mesure de la discordance diffusion-perfusion dans l'**AVC** en phase aiguë, en particulier la faisabilité de cette investigation avec le modèle **DKI-IVIM**.

Les objectifs secondaires sont l'identification de la valeur pronostique à court terme de la discordance mesurée avec le modèle **DKI-IVIM** et sa comparaison pour la discordance établie de façon conventionnelle avec deux séquences distinctes : la séquence de diffusion classique et une séquence de perfusion (perfusion injectée IV/ASL).

4.4.1.3 Schéma de la recherche

Il s'agit d'une étude pronostique exploratoire, longitudinale, monocentrique menée en soins courants.

4.4.1.4 Critères d'inclusion/non inclusion

Les critères d'inclusion retenus sont les suivants :

- Admission aux urgences du CHU de Martinique
- Suspicion d'**AVC** (aphasie, hémiparalysie)

- Durée des symptômes évocateurs d'AVC inférieure ou égale à 5 jours pour les patients en phase subaigüe
- Heure après le début des symptômes ≤ 6 H pour les patients en phase aigüe
- Cas de discordance entre la clinique et l'imagerie de diffusion (présence de signes cliniques et absence de lésion à l'imagerie /disproportion signes cliniques et taille de la lésion à l'imagerie).
- Patient majeur affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
- Accord verbal pour acceptation de participer à l'étude et au suivi proposé.

Les critères de non inclusion sont les suivants :

- Durée des symptômes évocateurs d'AVC supérieure à 5 jours pour les patients en phase subaigüe.
- Heure après le début des symptômes >6 H pour les patients en phase aigüe
- Transformation hémorragique
- Lésions infra-tentorielles
- Lésion de diamètre trop petit < 2 mm
- Patient souffrant d'instabilité hémodynamique
- Cas de concordance entre la clinique et l'imagerie de diffusion
- Patient majeur non affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
- Refus de participer à l'étude ou de donner son accord verbal
- Patients faisant l'objet du statut de personnes protégées ou vulnérables (personnes sous tutelle ou curatelle, personnes privés de liberté par une décision judiciaire ou administrative, femmes enceintes ou allaitantes)
- Patient participant déjà à une autre recherche.

4.4.1.5 Déroulement de l'étude

L'étude clinique sera menée au CHU de Martinique. Dans un premier temps, l'équipe de neurologie qui prend en charge le patient recueillera les informations démographiques, les éventuels antécédents médicaux ainsi que les informations cliniques dans un questionnaire. L'équipe de neuroradiologie après avoir pris connaissance des informations du questionnaire réalise le protocole standard [AVC](#) puis « screenne » le patient. Le neuroradiologue informe le patient éligible de l'étude en cours et recueille sa non-opposition pour sa participation à l'essai clinique. Par son accord verbal, le patient validera sa participation à l'étude et en cas d'incapacité la procédure d'urgence sera appliquée (voir note d'information 1b du protocole en Annexe C).

La séquence optimisée IVIM sera ajoutée au protocole standard [AVC](#) à l'inclusion du patient dans l'étude.

4.4.2 Validation clinique de la méthode IVIM : étude préliminaire

Le protocole [CISIVIM](#) initialement rédigé vise l'inclusion d'une centaine de patients pour un traitement statistique pertinent des résultats. Une étude préliminaire a été menée durant la thèse au début des inclusions sur un petit échantillon de patients pour la mise en place du post-traitement des données cliniques qui sera appliqué par suite à l'ensemble de la cohorte étudiée.

L'objectif de l'étude préliminaire était de démontrer la faisabilité de détection simultanée d'une hypoperfusion et de la restriction de diffusion caractéristique de la lésion ischémique, et, si possible une augmentation de l'hétérogénéité des tissus quantifiée par le facteur de Kurtosis K avec le modèle [DKI-IVIM](#). La séquence a été appliquée sur cinq patients victimes d'un [AVCI](#).

4.4.3 Matériel et méthodes

4.4.3.1 Acquisition des séquences IRM

Le protocole de recherche de l'étude CISIVIM a été approuvé par le comité d'éthique local. Les acquisitions ont été réalisées sur le même appareil d'IRM 1,5T GE sur cinq patients hospitalisés pour une suspicion d'AVC (4 hommes, 1 femme âgés de 56 à 82 ans, âge moyen : $75,8 \pm 11,1$ ans). L'antenne tête et cou à 8 canaux a été utilisée. Les patients ont été imagés avec le protocole standard AVC dans les six heures suivant l'apparition des symptômes au CHU de Martinique. Le protocole standard comprend une séquence de diffusion (SE-EPI), une séquence EPI T2*, une séquence FLAIR et une séquence ARM-TOF pour l'imagerie du polygone de Willis. L'examen IRM s'est d'abord déroulé avec l'acquisition des images avec toutes les séquences du protocole standard AVC auxquelles s'ajoute la séquence de diffusion optimisée IVIM. La séquence IVIM a été acquise avec les paramètres suivants, décrits dans la section précédente : TR= 3000 ms, TE=75,1 ms, bande passante 3906 Hz/pixel, 8 valeurs de $b = \{0, 60, 80, 300, 400, 900, 1000, 1500\} \text{ s/mm}^2$, champ de vue $250 \times 250 \text{ mm}^2$, taille de la matrice avec l'interpolation GE 256×256 (contre 128×128 avec passage en mode recherche pour les volontaires sains), facteur d'accélération ASSET=2, 27 coupes de 4 mm d'épaisseur et un temps d'acquisition ~ 4 minutes.

4.4.3.2 Analyse des données

Un radiologue (A.A, 13 ans d'expérience) a contrôlé les régions d'intérêt sur les images de diffusion optimisées IVIM avec le facteur de pondération $b=1000 \text{ s/mm}^2$. Pour chaque patient, les régions d'intérêt ont été placées dans la lésion ischémique sur trois coupes (coupes présentant les plus grandes extensions de lésion). Pour chacune des ROI dans la lésion ischémique, une ROI dans l'hémisphère controlatéral non lésé a été placée comme illustré sur les figures 4.13 et 4.14. Toutes les ROI ont été placées de façon à éviter la contamination du LCR et des gros vaisseaux. Les ROI ainsi définies ont été placées sur l'image à $b=0 \text{ s/mm}^2$ puis reportées sur les images acquises aux autres facteurs de pondération en diffusion b . La moyenne du signal et son écart-type a été estimée pour chaque ROI.

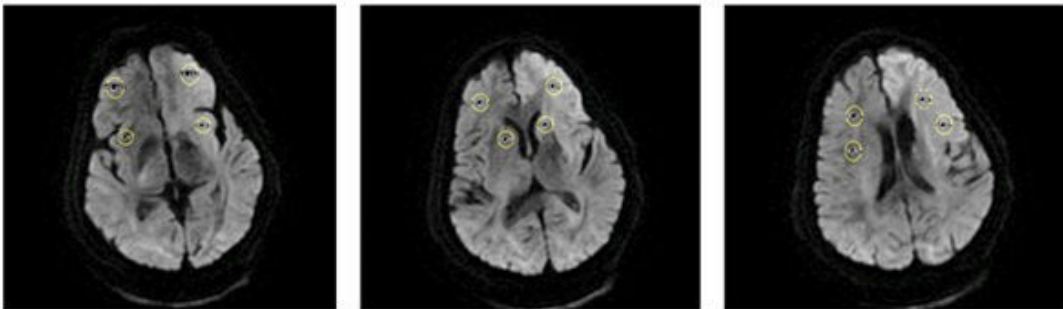


FIGURE 4.13 – Exemple de délimitation des régions d'intérêt dans la lésion ischémique et dans la région controlatérale saine sur trois coupes d'un patient (patient no.2) acquises à $b=1000 \text{ s/mm}^2$.

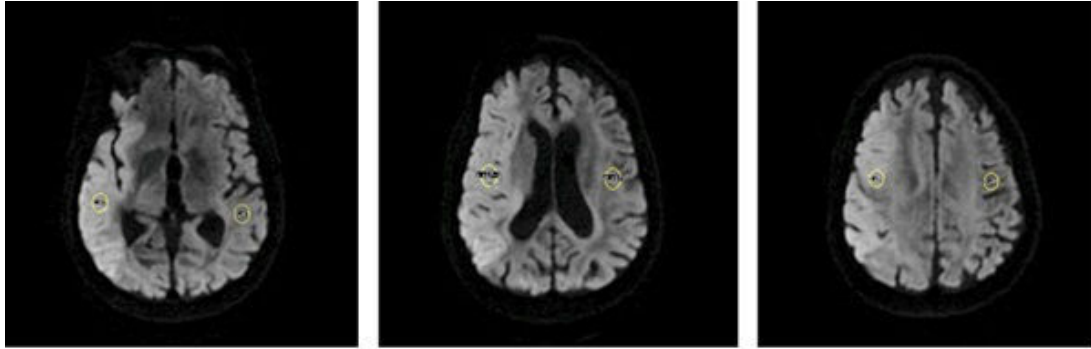


FIGURE 4.14 – Exemple de délimitation des régions d'intérêt dans la lésion ischémique et dans la région controlatérale saine sur trois coupes d'un patient (patient no.5) acquises à $b=1000s/mm^2$.

4.4.3.3 Analyse du signal

Pour chaque ROI, le signal mesuré aux différentes valeurs de b a été ajusté avec l'équation (4.1) avec un script développé sur Matlab (MathWorks, Natick, MA, Etats-Unis). Une méthode d'analyse en deux étapes [145] a été utilisée pour l'ajustement des données sur les patients. Dans la première étape, les paramètres D et K ont été extraits de l'ajustement du signal pour $b > 300s/mm^2$ sur le signal normalisé (voir équation (4.5)). Les paramètres f et D^* ont été ensuite estimés en réalisant l'ajustement du signal pour toutes les valeurs de b en incorporant les valeurs de D et K trouvées à la première étape. Le paramètre fD^* liée au débit sanguin cérébral a été estimé par multiplication scalaire de f et D^* . Les valeurs $f > 0,3$, $D^* > 0,1 mm^2/s$, $D > 0,01 mm^2/s$ et $K > 2$ ont été mises à zéro car elles ne sont pas physiologiquement acceptables et résultent probablement de données bruitées ou d'une contamination avec le LCR. Les résultats obtenus sur l'ensemble des patients pour les ROI correspondant à la lésion et pour les ROI correspondant à l'hémisphère controlatéral ont été moyennés puis analysés statistiquement. Des cartographies des paramètres IVIM ont été obtenues avec le même modèle DKI-IVIM d'ajustement du signal. Une première série de cartes paramétriques a été générée sans contrainte sur la valeur de la fraction de perfusion puis avec la mise à zéro des pixels pour lesquels $f > 0,3$.

4.4.3.4 Analyse statistique des résultats

La comparaison de tous les paramètres (f , fD^* , D et K) entre la lésion ischémique et la région controlatérale a été réalisée avec un t-test de Student. Les résultats pour lesquels $p < 0,05$ sont considérés comme étant statistiquement significatifs.

4.4.4 Résultats

La figure 4.15 présente un exemple d'analyse du signal d'une ROI placée dans la lésion ischémique et de la ROI controlatérale avec le modèle DKI-IVIM.

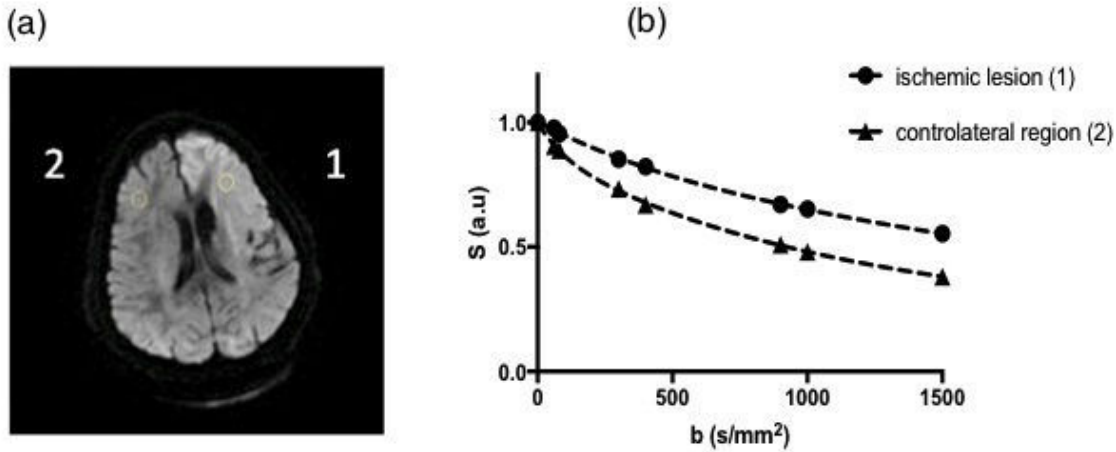


FIGURE 4.15 – Exemple d'analyse du signal de diffusion avec le modèle DKI-IVIM sur une coupe d'un patient acquise à $b=1000s/mm^2$. (a) Délimitation de la région d'intérêt dans la lésion ischémique (1) et la région controlatérale (2).

(b) Signal de diffusion pour les deux régions d'intérêt placées dans la lésion ischémique et dans l'hémisphère controlatéral. Les traits en pointillés représentent les ajustements des signaux avec le modèle DKI-IVIM dans la lésion et la région controlatérale saine. La pente de la courbe, liée au paramètre fD^* de perfusion, diminue entre $b=0$ et $300s/mm^2$ pour la lésion ischémique. De plus, l'intersection entre l'axe des ordonnées de la courbe représentative de l'ajustement du signal entre $b=300$ et $1500 s/mm^2$ pour la lésion correspond à une valeur plus élevée que celle de l'ajustement du signal pour la région controlatérale ce qui signifie que la valeur de la fraction de perfusion f est réduite dans la région affectée par la lésion ischémique.

Tout comme dans l'étude avec le challenge d'hyperventilation, l'observation visuelle de la courbe en traits en pointillés (figure 4.15(b)) qui représente l'ajustement du signal avec le modèle DKI-IVIM, en particulier pour $b < 300s/mm^2$ informe sur la perfusion cérébrale. Deux régions d'intérêt ont été placées dans la lésion ischémique et dans la région controlatérale. La diminution de la pente pour le signal $b < 300s/mm^2$ de la ROI de la lésion ischémique par rapport à celle de la ROI controlatérale indique une réduction de la perfusion dans la région de nécrose.

Les résultats moyennés sur l'ensemble des cinq patients sont reportés dans le tableau 4.9.

	D ($\times 10^{-2}mm^2/s$)	K	f	D* ($\times 10^{-2}mm^2/s$)	fD* ($\times 10^{-2}mm^2/s$)
Lésion ischémique	0.48 ± 0.09	1.57 ± 0.30	0.04 ± 0.02	1.76 ± 1.70	0.05 ± 0.04
Région controlatérale (Région c)	0.83 ± 0.10	0.83 ± 0.28	0.06 ± 0.02	1.16 ± 1.51	0.10 ± 0.15
p-value	< 0.0001	0.0002	0.005	0.71	0.25

TABLEAU 4.9 – Tableau récapitulatif des valeurs des paramètres de diffusion et de perfusion IVIM obtenus par l'analyse du signal avec la méthode DKI-IVIM dans la lésion ischémique et la région controlatérale (Région c)

Une diminution significative du coefficient de diffusion et de la fraction de perfusion est à noter, tandis qu'une augmentation du facteur de Kurtosis est observée dans la lésion ischémique en comparaison avec le tissu sain controlatéral. La variance sur D^* est très élevée, voire supérieure à la

moyenne, une augmentation anormale de ce paramètre bien que non significative a même été observée. Le produit fD^* liée au débit sanguin cérébral est aussi réduit dans la zone ischémisée de 50%, mais cette diminution n'atteint pas le seuil de significativité à cause de la variabilité importante sur la détermination de D^* comme rapporté dans de précédentes études [134].

Les résultats individuels des 5 patients sont présentés dans le tableau 4.10.

Patient no.		$D(\times 10^{-2}mm^2/s)$	K	f	D^* ($\times 10^{-2}mm^2/s$)	fD^* ($\times 10^{-2}mm^2/s$)
1	Lésion	0.43 ± 0.08	1.37 ± 0.48	0.04 ± 0.03	1.99 ± 3.94	0.054 ± 0.08
	Région c	0.88 ± 0.10	0.71 ± 0.29	0.09 ± 0.04	3.85 ± 4.28	0.37 ± 0.52
2	Lésion	0.60 ± 0.16	1.22 ± 0.81	0.02 ± 0.03	0.37 ± 0.52	0.01 ± 0.02
	Région c	0.96 ± 0.22	0.97 ± 0.20	0.05 ± 0.05	0.38 ± 0.40	0.03 ± 0.05
3	Lésion	0.35 ± 0.07	2.00 ± 0.00	0.02 ± 0.01	4.61 ± 4.93	0.11 ± 0.12
	Région c	0.85 ± 0.07	1.00 ± 0.16	0.05 ± 0.04	0.56 ± 0.18	0.03 ± 0.03
4	Lésion	0.51 ± 0.02	1.71 ± 0.30	0.03 ± 0.00	1.03 ± 0.60	0.03 ± 0.02
	Région c	0.69 ± 0.02	1.06 ± 0.28	0.04 ± 0.02	0.48 ± 0.06	0.02 ± 0.01
5	Lésion	0.48 ± 0.09	1.57 ± 0.30	0.07 ± 0.05	0.80 ± 0.47	0.05 ± 0.03
	Région c	0.83 ± 0.10	0.83 ± 0.28	0.07 ± 0.03	0.53 ± 0.07	0.04 ± 0.01

TABLEAU 4.10 – Tableau des valeurs des paramètres de diffusion et de perfusion **IVIM** obtenus par l'analyse du signal avec la méthode **DKI-IVIM** pour chaque patient dans la lésion ischémique et la région controlatérale (Région c).

Deux exemples de cartographies des paramètres de diffusion (D et K) et de perfusion (f et fD^*) obtenues avec le modèle **DKI-IVIM** sans contrainte sur la fraction de perfusion sont présentés sur les figures 4.16 et 4.17. La mise à zéro des pixels pour lesquels $f > 0,3$ correspondant à des valeurs non physiologiquement acceptables (données bruitées ou contamination du **LCR**) donnent pour les mêmes coupes les cartographies correspondantes reportées sur les figures 4.18 et 4.19.

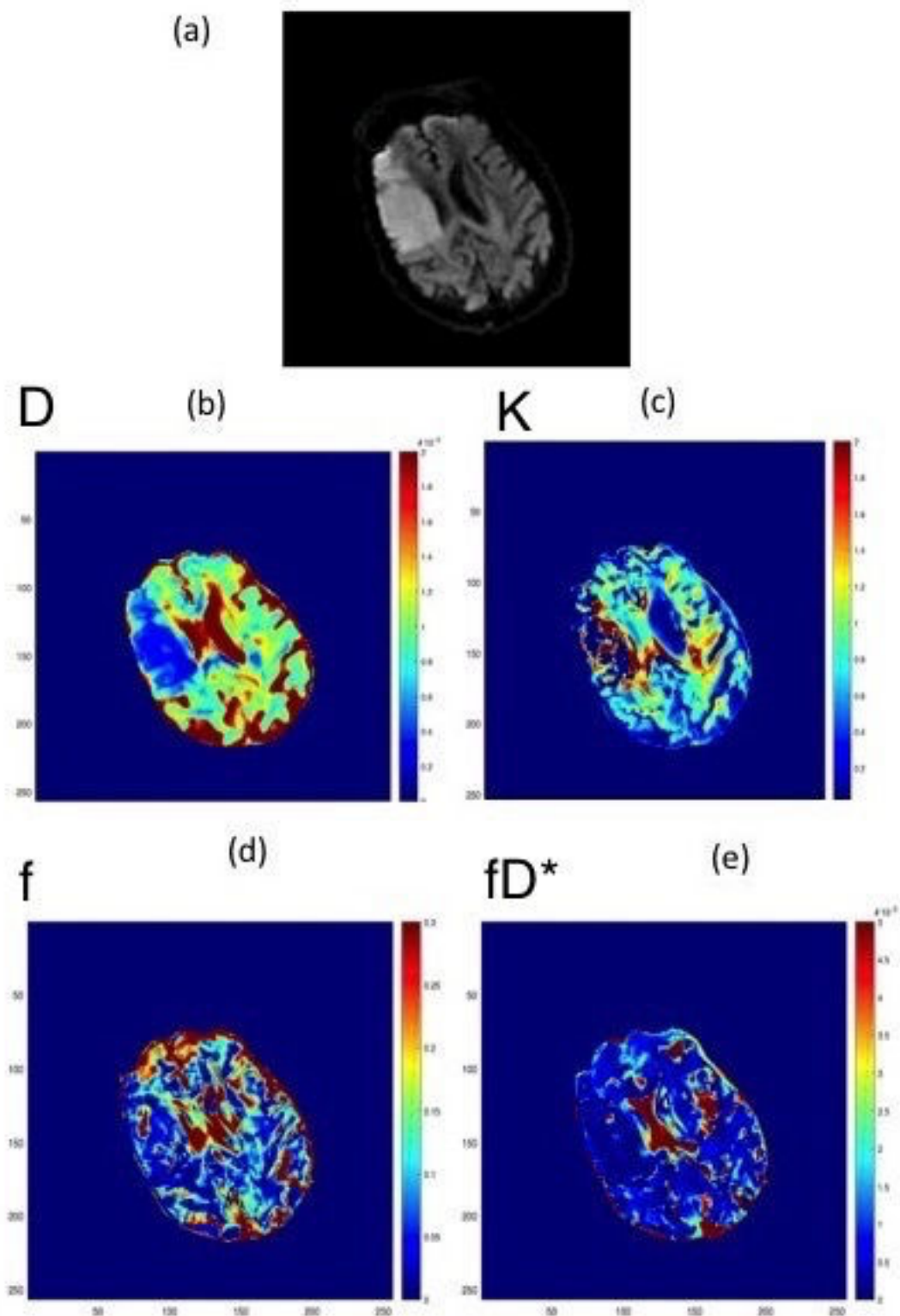


FIGURE 4.16 – Cartographies paramétriques d’une patiente âgée de 81 ans. (a) images de diffusion ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$), (b) cartographie du paramètre de diffusion D , du facteur de kurtosis K (c) et des paramètres de perfusion f (d) et fD^* (e). La restriction de la diffusion est caractérisée par l’hyposignal sur la cartographie de D corrélée à un hypersignal sur la cartographie du facteur de Kurtosis. Une hypoperfusion dans le même territoire peut être observée sur les cartographies de perfusion f et fD^* .

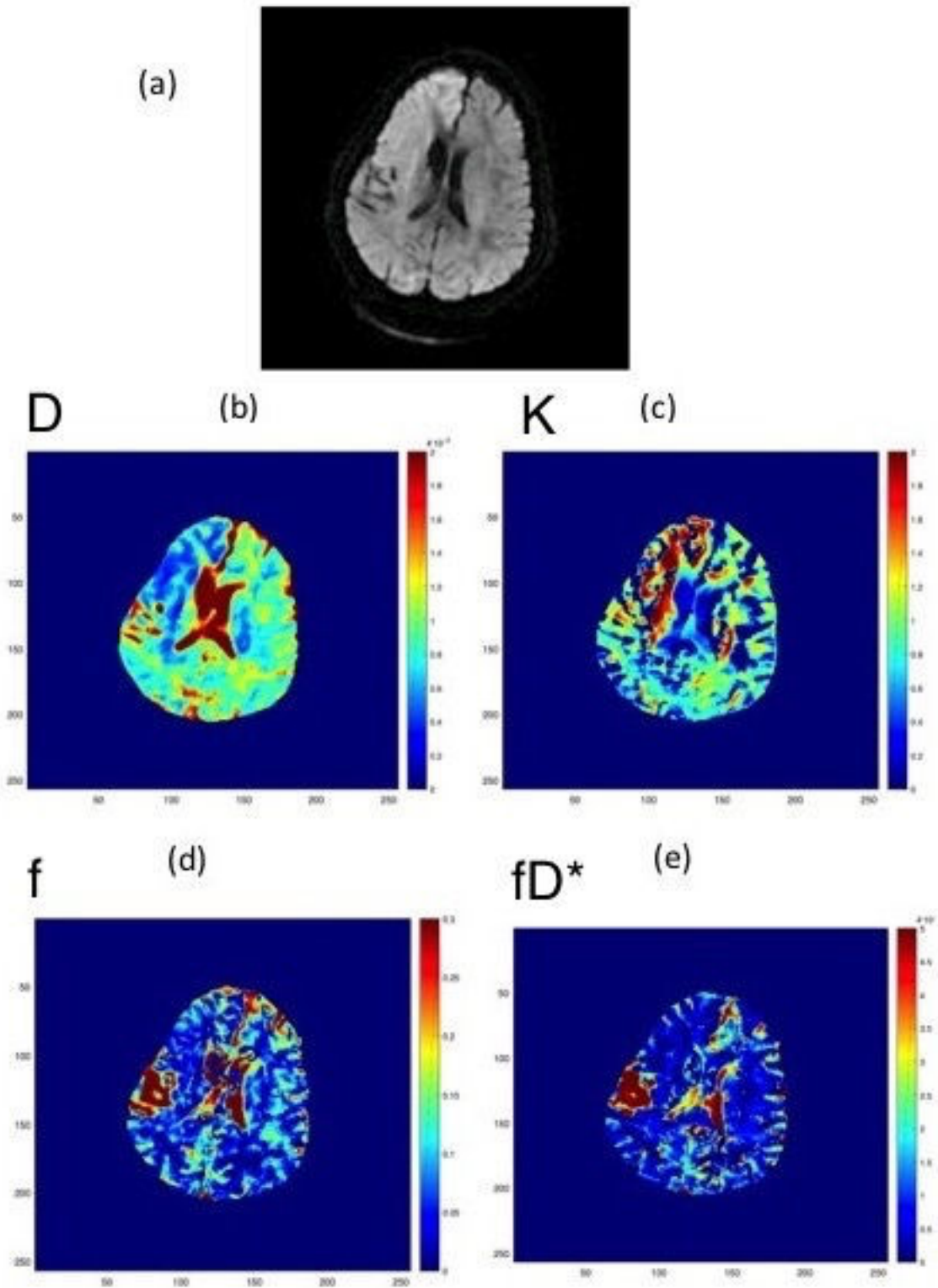


FIGURE 4.17 – Cartographies paramétriques d'un patient âgé de 81 ans. (a) images de diffusion ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$), (b) cartographie du paramètre de diffusion D , du facteur de kurtosis K (c) et des paramètres de perfusion f (d) et fD^* (e). La restriction de la diffusion est caractérisée par l'hyposignal sur la cartographie de D corrélée à un hypersignal sur la cartographie du facteur de Kurtosis. Une hypoperfusion dans le même territoire peut être observée sur les cartographies de perfusion f et fD^* .

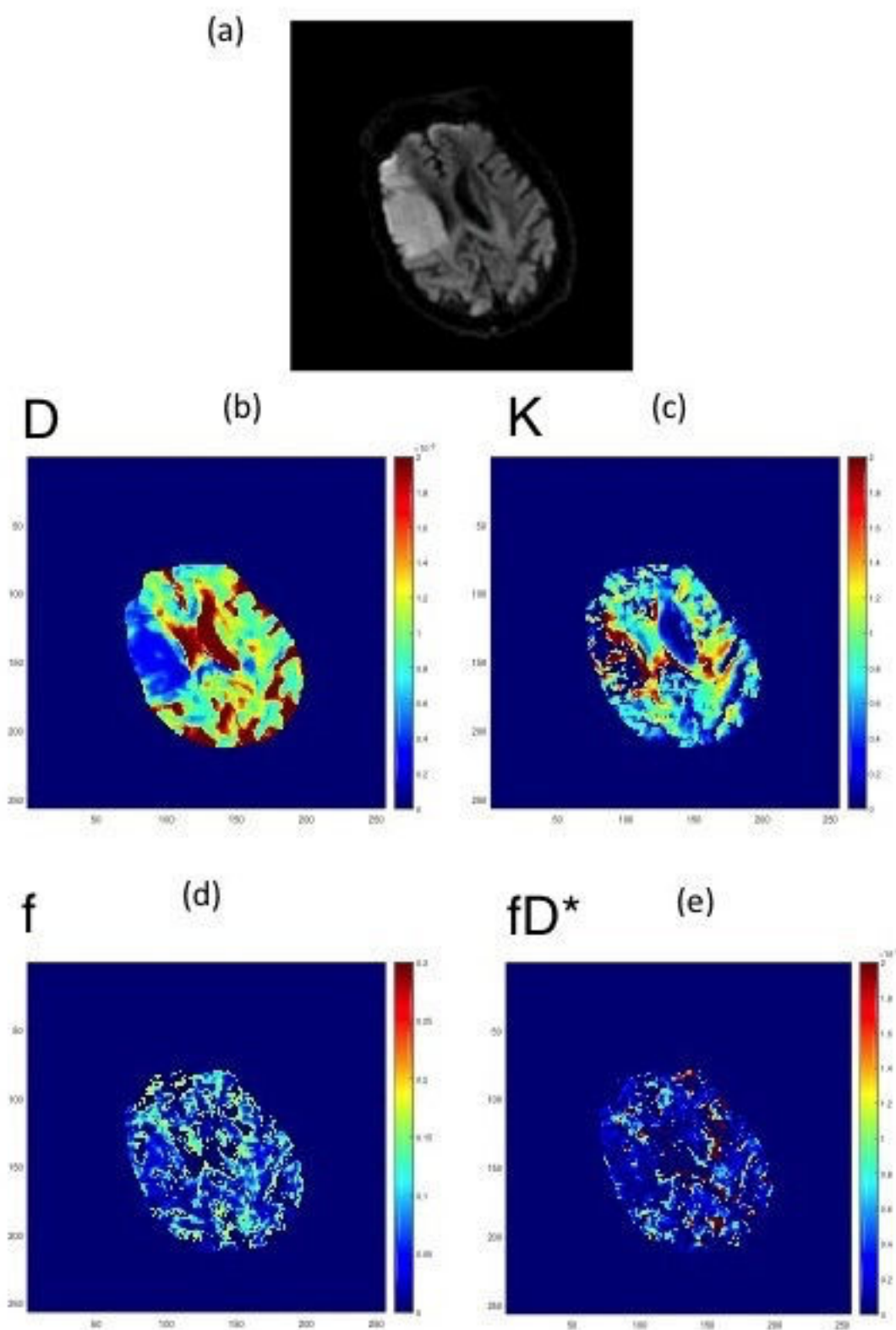


FIGURE 4.18 – Cartographies paramétriques d'une patiente âgée de 81 ans. Mise à zéro des valeurs non physiologiques. (a) images de diffusion ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$), (b) cartographie du paramètre de diffusion D , du facteur de kurtosis K (c) et des paramètres de perfusion f (d) et fD^* (e). La restriction de la diffusion est caractérisée par l'hyposignal sur la cartographie de D corrélée à un hypersignal sur la cartographie du facteur de Kurtosis. L'hypoperfusion dans le même territoire peut être mieux observée sur les cartographies de perfusion f et fD^* .

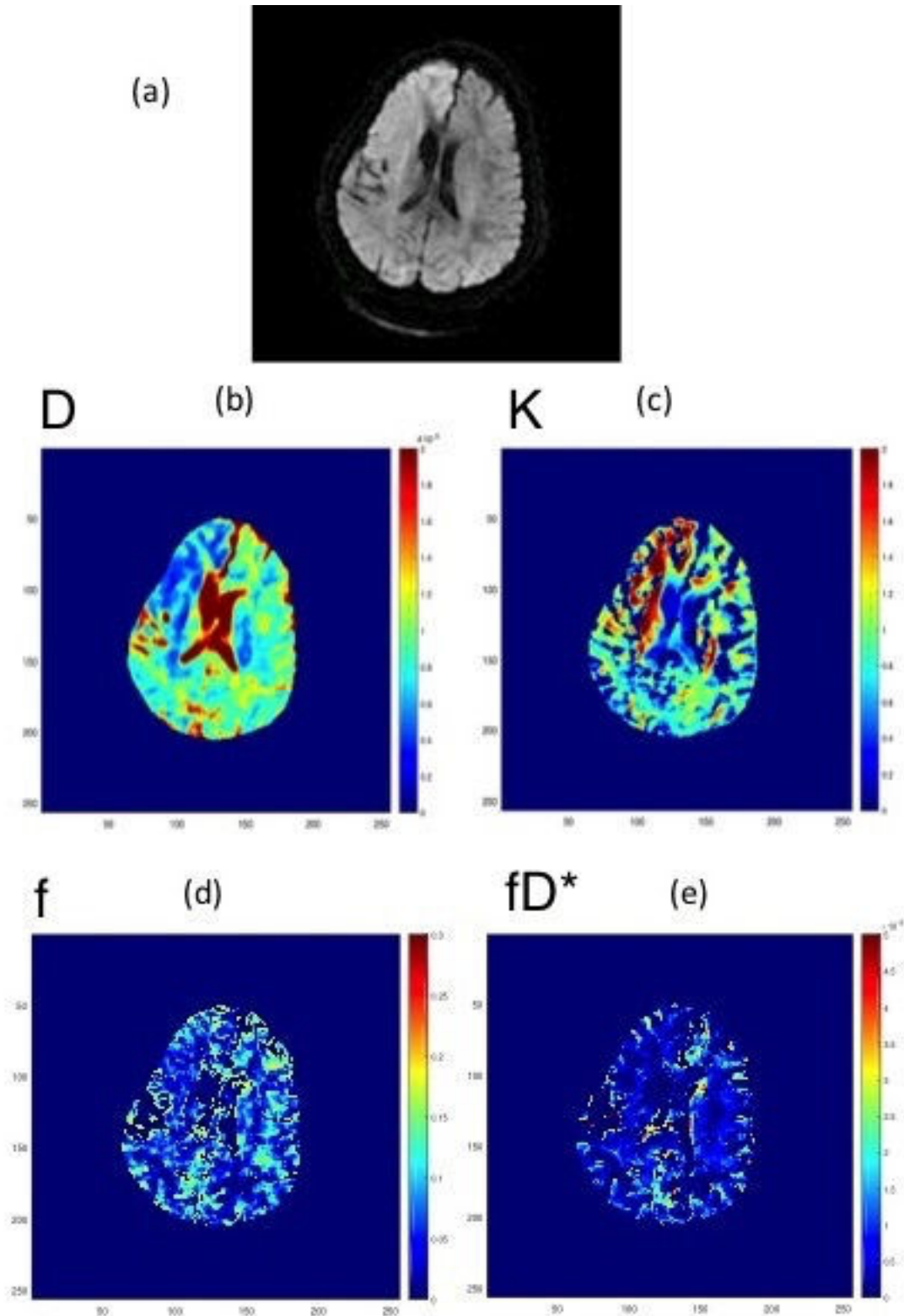


FIGURE 4.19 – Cartographies paramétriques d'un patient âgé de 80 ans. Mise à zéro des valeurs non physiologiques. (a) images de diffusion ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$), (b) cartographie du paramètre de diffusion D , du facteur de kurtosis K (c) et des paramètres de perfusion f (d) et fD^* (e). La restriction de la diffusion est caractérisée par l'hyposignal sur la cartographie de D corrélée à un hypersignal sur la cartographie du facteur de Kurtosis. L' hypoperfusion dans le même territoire peut être mieux observée sur les cartographies de perfusion f et fD^* .

4.4.5 Discussion-Conclusion

Les résultats obtenus dans cette étude préliminaire portent sur cinq patients hospitalisés en urgence pour suspicion d'AVC. Ces résultats sont conformes avec ce qui est attendu dans le cas d'un diagnostic AVC ischémique en phase aiguë où le coefficient de diffusion apparent (ADC) est réduit, de même que la perfusion dans la zone ischémisée. La détermination du paramètre D^* reste un challenge et une amélioration du rapport signal-sur-bruit s'avère indispensable pour une utilisation à des fins cliniques de ce paramètre et du produit fD^* qui en est dérivé.

Bien que l'ensemble de ces résultats préliminaires soit encourageant, il s'avèrera donc nécessaire comme l'indiquait la conclusion de la deuxième étude avec le challenge d'hyperventilation de réaliser une étude basée sur les cartographies pixel-par-pixel. Le passage à l'IRM 3T, majoritairement répandu pour les applications cérébrales semble être l'alternative la plus optimale qui, couplée à une optimisation conjointe d'un jeu de valeurs de b surabondantes et d'un nombre d'accumulations du signal adéquat permettra à court et moyen terme une application clinique fiable de la méthode **DKI-IVIM**. Enfin, la possibilité de déterminer la discordance (ou "mismatch") diffusion-perfusion avec la seule séquence de diffusion et son exploitation avec le modèle **DKI-IVIM** semble se profiler à l'issue de ces investigations préliminaires comme illustré sur la figure 4.20 (patient no.1).

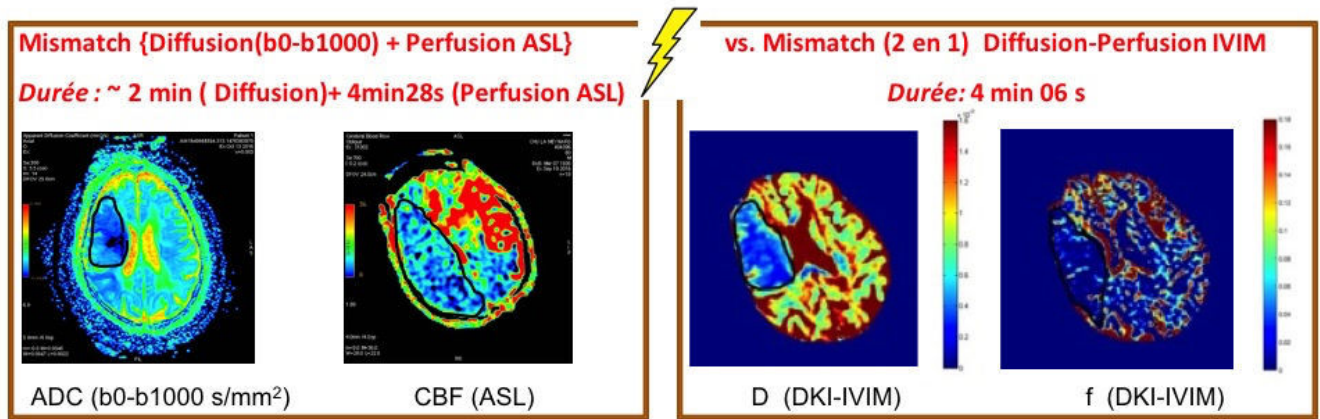


FIGURE 4.20 – Comparaison du "mismatch" ou discordance diffusion-perfusion évaluée de façon conventionnelle avec les deux séquences distinctes de diffusion et de perfusion **ASL** avec la discordance diffusion-perfusion évaluée avec la seule séquence de diffusion optimisée **IVIM** et l'analyse **DKI-IVIM**.

Une zone d'hypoperfusion (hyposignal) identifiée sur la cartographie de la fraction de perfusion (plus robuste que la cartographie fD^*) plus étendue que celle de la nécrose visible sur la cartographie du coefficient de diffusion D (hyposignal) peut être mise en évidence. Le principe d'utilisation de la seule séquence de diffusion avec le modèle illustré sur ce patient permet de mettre en évidence une zone de mismatch diffusion-perfusion en $\simeq 4$ minutes avec le protocole **IVIM** en comparaison des deux séquences usuelles de diffusion b_0 - b_{1000} ($\simeq 2$ minutes) pour l'évaluation de la restriction d'ADC et la séquence de perfusion sans injection **ASL** ($\simeq 4$ minutes 30) pour l'évaluation de l'hypoperfusion sur la cartographie de **CBF**. Le modèle **DKI-IVIM** fournit en plus une cartographie du facteur de Kurtosis caractérisant l'hétérogénéité des tissus (figure 4.21) par rapport au modèle conventionnel bi-exponentiel ([145], [1]). Cette cartographie présente la lésion en une zone d'hypersignal généralement miroir de la zone de restriction de diffusion en hyposignal.

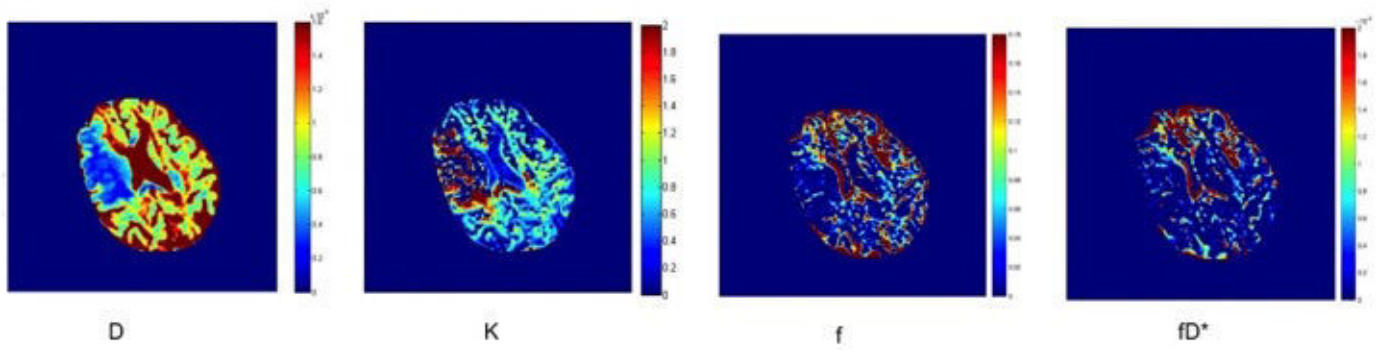


FIGURE 4.21 – Ensemble de toutes les cartographies paramétriques obtenues avec l'analyse [DKI-IVIM](#) (patient no.1).

La preuve de concept issue de ces résultats préliminaires devra être complétée avec un protocole [IVIM](#) davantage optimisé pour une exploration des cartographies en vue de l'utilisation de la seule séquence de diffusion pour le diagnostic et la décision de prise en charge de l'[AVC](#) ischémique.

Conclusion

L'AVCi est une pathologie qui constitue un véritable enjeu de santé publique car elle est associée à des taux de mortalité et d'handicap élevés. Son diagnostic est réalisé en urgence, la modalité d'IRM étant recommandée depuis quelques années en première intention. L'IRM permet le diagnostic qui guide la prise en charge thérapeutique de l'AVCi. La thrombolyse, traitement neurologique endovasculaire, représentait jusqu'à ces dernières années, le seul traitement dont l'efficacité ait été prouvée pour la désobstruction de l'occlusion artérielle responsable de l'accident. Plus récemment, l'arrivée d'un autre type de traitement, la thrombectomie mécanique, avec des systèmes de plus en plus performants et des radiologues praticiens formés au geste interventionnel dans des unités dédiées va modifier progressivement l'approche de la prise en charge thérapeutique de l'AVCi en phase aiguë. Son diagnostic en IRM est basé sur une analyse multimodale qui s'appuie sur un ensemble de séquences d'imagerie (diffusion, FLAIR, T2*, TOF) qui visent à apporter des réponses concernant l'atteinte parenchymateuse, la présence ou non d'un saignement ou d'une occlusion artérielle confirmant ou non l'ischémie. La réalisation d'une séquence de perfusion n'est pas systématique dans le protocole standardisé de l'AVC en urgence, cette dernière a été initialement employée surtout pour caractériser d'éventuelles anomalies de perfusion liée à l'occlusion artérielle. Néanmoins, au fil des années, un nombre croissant d'études a mis en évidence l'intérêt de cette séquence pour la sélection des patients candidats à une thrombolyse en exploitant l'existence d'une discordance (ou "mismatch") entre les données de la diffusion et de la perfusion. La présence de cette inadéquation diffusion-perfusion lors du diagnostic est associée à un meilleur pronostic de survie du patient après traitement.

Ces observations convergent vers le bénéfice de l'inclusion de la séquence de perfusion au protocole standard en urgence pour diagnostiquer les anomalies de perfusion cérébrale et même la localisation de l'occlusion artérielle avec une amélioration de la décision thérapeutique.

Il faut toutefois veiller à ce que cette exploration soit la plus précise mais aussi la plus rapide possible dans l'intérêt du patient.

Ainsi, la diffusion et la perfusion sont des biomarqueurs physiopathologiques de l'état du cerveau. La diffusion est une méthode robuste et incontournable dans le diagnostic précoce de l'AVCi avec l'IRM. Elle permet de visualiser l'étendue de la lésion ischémique. La quantification de la perfusion avec les deux méthodes généralement implémentées en routine clinique telles l'approche basée sur l'injection d'un produit de contraste, souvent à base de chélates de gadolinium (Dynamic Susceptibility Contrast, DSC) ou la méthode par marquage de spins (Arterial Spin Labeling, ASL) s'accompagne de problématiques propres à chacune de ses techniques, comme présenté dans le chapitre 2. La méthode IVIM (IntraVoxel Incoherent Motion) introduite au chapitre 3 permet de surmonter les principales limitations des deux techniques concurrentes d'évaluation de la perfusion cérébrale, avec la possibilité d'estimer de façon simultanée la diffusion des molécules d'eau dans les tissus et la microperfusion. Cette méthode représente une véritable opportunité à exploiter pour l'estimation de la discordance diffusion-perfusion en une unique séquence, ce qui constituerait un gain de temps précieux dans le diagnostic puis la prise en charge thérapeutique qui en découle.

L'objectif de cette thèse répond à cette problématique clinique avec le développement d'une approche quantitative simultanée de la diffusion et de la perfusion avec la méthode IVIM appliquée au diagnostic de l'AVCi. Elle s'est appuyée sur la rédaction d'un protocole de recherche clinique, l'étude CISIVIM (Cerebral Ischemic Stroke IVIM). Le protocole de recherche clinique a été soumis et validé par un comité éthique de protection des personnes (CPP) afin de pouvoir réaliser de façon règlementaire

taire les différents examens liés à cette recherche.

Ce protocole pose un problème clinique que nous avons abordé en amont par le développement méthodologique d'une séquence IVIM en vue son application clinique à l'AVCi.

Dans la méthode IVIM conventionnelle, le signal de diffusion est sensibilisé à la perfusion par l'intermédiaire des valeurs de b , facteurs de pondération du signal en diffusion.

Ce travail de thèse a porté dans un premier temps sur l'optimisation de la séquence de diffusion en terme de robustesse de la quantification des paramètres de diffusion et de perfusion cérébrale et en terme de durée d'examen. Cette optimisation passe par la sélection judicieuse d'un jeu optimal de facteurs de pondération et des paramètres géométriques la séquence de diffusion.

Une fois la séquence optimisée, la suite des travaux a consisté en la mise au point et l'application d'un protocole robuste d'acquisition et de traitement de données cliniques pour une validation de la méthode en particulier pour l'exploration d'une hypoperfusion comme rencontrée dans le cas de l'AVCi en phase aigüe.

Le chapitre 3 présente les résultats de l'optimisation de la séquence IVIM pour une acquisition de coupes axiales du cerveau. Cette séquence IVIM optimisée a été ensuite utilisée dans le cadre d'une étude méthodologique menée sur volontaires sains pour sa validation en routine clinique. L'étude s'est appuyée sur un challenge d'hyperventilation chez le sujet sain, connu pour induire une hypoperfusion. Le protocole élaboré a permis de mimer de façon non invasive les conditions d'hypoperfusion rencontrées dans l'AVCi aigüe. Les résultats issus de la quantification de la perfusion avec la méthode IVIM ont été comparés à ceux issus de la séquence ASL implémentée en routine clinique. La diminution des paramètres de perfusion estimés avec l'IVIM a été trouvée en accord avec celle observée avec l'ASL ce qui a permis de valider la méthode développée.

Par ailleurs, des modèles plus complexes et plus précis d'évaluation de la diffusion, tenant compte de l'écart à son comportement gaussien, tel le modèle de Kurtosis (Diffusional Kurtosis Imaging, DKI) permettent une meilleure caractérisation de la diffusion. Son incorporation au modèle conventionnel IVIM, le modèle **DKI-IVIM**, permettrait par conséquent une meilleure estimation simultanée de la perfusion et de la diffusion. De plus ce modèle permet l'estimation d'un paramètre supplémentaire, le facteur de Kurtosis (K) qui reflète l'hétérogénéité des tissus à l'échelle cellulaire. La donnée de ce paramètre quantitatif supplémentaire serait d'un grand intérêt dans la pathologie de l'AVCi avec une meilleure caractérisation de la nécrose tissulaire.

Un nouveau travail méthodologique d'optimisation de la séquence de diffusion pour l'application du modèle **DKI-IVIM** à l'analyse du signal de diffusion a été conduit. La séquence ainsi optimisée a été utilisée dans une deuxième étude sur volontaires sains avec le même challenge d'hyperventilation. Les résultats obtenus sont reportés dans le chapitre 4. Ces résultats encourageants sur volontaires sains ont permis de mettre en évidence la possibilité d'évaluer de façon simultanée la diffusion et de détecter une hypoperfusion, avec en plus l'estimation du facteur de Kurtosis K . Cette étude conclut sur le potentiel de la méthode **DKI-IVIM** pour estimer la discordance diffusion-perfusion.

Les cinq premières inclusions dans le protocole clinique de l'étude CISIVIM ont fait l'objet d'une étude préliminaire de l'application clinique de la méthode **DKI-IVIM** au diagnostic de l'AVCi en phase aigüe.

Les résultats préliminaires des examens de ces cinq patients admis aux urgences pour suspicion d'AVC et inclus dans l'étude permettent de conclure sur la possibilité d'estimer la discordance diffusion-perfusion avec le modèle **DKI-IVIM** avec la caractérisation simultanée de l'atteinte parenchymateuse et de l'hypoperfusion en phase aigüe de l'AVCi. Toutefois, les cartographies obtenues avec la séquence acquise à 1,5 T sont à améliorer pour envisager à court terme une application clinique à des fins diagnostiques.

Néanmoins, en définitive, ces résultats préliminaires en clinique, obtenus à l'issue de ces travaux de thèse sont encourageants et seront poursuivis à 3T. En effet, le service de radiologie du CHU s'est doté d'une IRM 3T à la fin de ces travaux, ce qui permet d'envisager à moyen terme la transposition du protocole à 3T, l'amendement déposé au protocole CISIVIM ayant été accepté. Cette poursuite se fera avec un rapport signal-sur-bruit accru qui permettra par conséquent une amélioration de la

quantification de la diffusion et de la perfusion avec une meilleure caractérisation de la diffusion par le biais de l'estimation du facteur de Kurtosis pour l'AVCi. L'ensemble de ces travaux a été encouragé par un prix décerné par Olea Medical avec une perspective de développement industriel.

En conclusion, une amélioration de la prise en charge des AVC ischémique en phase aigüe, sur des critères d'efficacité de l'estimation simultanée de la diffusion et de la perfusion (gain en temps et quantification plus robuste) par rapport au protocole standard AVC peut être espérée à l'issue de l'analyse de l'ensemble des données à la fin des inclusions de l'étude clinique.

Bibliographie

- [1] S. Suo, M. Cao, W. Zhu, L. Li, J. Li, F. Shen, J. Zu, Z. Zhou, Z. Zhuang, J. Qu *et al.*, “Stroke assessment with intravoxel incoherent motion diffusion-weighted mri,” *NMR in Biomedicine*, vol. 29, no. 3, pp. 320–328, 2016. [2](#), [69](#), [122](#), [135](#)
- [2] A. B. Rosenkrantz, A. R. Padhani, T. L. Chenevert, D.-M. Koh, F. De Keyzer, B. Taouli, and D. Le Bihan, “Body diffusion kurtosis imaging : basic principles, applications, and considerations for clinical practice,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 42, no. 5, pp. 1190–1202, 2015. [2](#), [50](#), [118](#)
- [3] R. A. Weber, E. S. Hui, J. H. Jensen, X. Nie, M. F. Falangola, J. A. Helpert, and D. L. Adkins, “Diffusional kurtosis and diffusion tensor imaging reveal different time-sensitive stroke-induced microstructural changes,” *Stroke*, vol. 46, no. 2, pp. 545–550, 2015. [2](#), [50](#), [118](#)
- [4] J. Zhu, C. Zhuo, W. Qin, D. Wang, X. Ma, Y. Zhou, and C. Yu, “Performances of diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging in detecting white matter abnormality in schizophrenia,” *NeuroImage : Clinical*, vol. 7, pp. 170–176, 2015. [2](#), [50](#), [118](#)
- [5] Y. Bai, Y. Lin, J. Tian, D. Shi, J. Cheng, E. M. Haacke, X. Hong, B. Ma, J. Zhou, and M. Wang, “Grading of gliomas by using monoexponential, biexponential, and stretched exponential diffusion-weighted mr imaging and diffusion kurtosis mr imaging,” *Radiology*, vol. 278, no. 2, pp. 496–504, 2015. [2](#), [50](#), [118](#)
- [6] E. S. Hui, E. Fieremans, J. H. Jensen, A. Tabesh, W. Feng, L. Bonilha, M. V. Spampinato, R. Adams, and J. A. Helpert, “Stroke assessment with diffusional kurtosis imaging,” *Stroke*, vol. 43, no. 11, pp. 2968–2973, 2012. [2](#), [50](#), [102](#)
- [7] W.-C. Wu, S.-C. Yang, Y.-F. Chen, H.-M. Tseng, and P.-C. My, “Simultaneous assessment of cerebral blood volume and diffusion heterogeneity using hybrid ivim and dk mr imaging : initial experience with brain tumors,” *European radiology*, vol. 27, no. 1, pp. 306–314, 2017. [2](#), [100](#), [122](#)
- [8] S. Cantin, C. Mendoza, S. Grand, P. Bessou, V. Lefournier, O. Eker, F. Tahon, F. Bing, V. Cuvinciuc, Z. Jiang *et al.*, “Imagerie par résonance magnétique cranioencéphalique normale : étude en coupes frontales, sagittales et axiales,” *Feuillets de Radiologie*, vol. 54, no. 3, pp. 147–167, 2014. [11](#)
- [9] J.-C. Ferré, E. Bannier, H. Raoult, G. Mineur, B. Carsin-Nicol, and J.-Y. Gauvrit, “Arterial spin labeling (asl) perfusion : techniques and clinical use,” *Diagnostic and interventional imaging*, vol. 94, no. 12, pp. 1211–1223, 2013. [13](#), [52](#)
- [10] P. Dupui and G. Géraud, “Régulation de la circulation cérébrale,” *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (EMC)*, pp. 17–003, 2006. [13](#)
- [11] R. Bonita, “Stroke prevention : a global perspective. in : Norris, jw, hachinski,v,” *Stroke Prevention. New York, NY : Oxford University Press*, p. 259–274, 2001. [14](#)

- [12] R. Sacco, R. Adams, G. Albers, M. Alberts, O. Benavente, and K. Furie, "Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack." *Stroke*, vol. 37, no. 2, pp. 577–617, 2006. [14](#)
- [13] R. Ross, "Atherosclerosis : an inflammatory disease." *N Engl J Med*, vol. 340, p. 115–126, 1999. [14](#)
- [14] U. Rauch, J. Osende, V. Fuster, J. Badimon, Z. Fayad, and J. Chesebro, "Thrombus formation on atherosclerotic plaques : pathogenesis and clinical consequences." *Ann Intern Med*, pp. 224–238, 2001. [14](#)
- [15] E. Lancelot, V. Amirbekian, I. Brigger, J.-S. Raynaud, S. Ballet, C. David, O. Rousseaux, S. Le Greneur, M. Port, H. R. Lijnen *et al.*, "Evaluation of matrix metalloproteinases in atherosclerosis using a novel noninvasive imaging approach," *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, vol. 28, no. 3, pp. 425–432, 2008. [15](#)
- [16] J. Castillo and I. Rodriguez, "Biochemical changes and inflammatory response as markers for brain ischemia. molecular markers of diagnostic utility and prognosis in human clinical practice." *Cerebrovasc Dis.*, vol. 15, no. Suppl. 1, pp. 1–5, 2004. [15](#)
- [17] M. Castellanos, M. Blanco, S. Pedraza, J. Serena, R. Leira, Y. Silva, J. Castillo, and A. Davalos, "Molecular markers of endothelial injury and diffusion-weighted mri in acute ischemic stroke," *Stroke*, pp. 325–329, 2004. [15](#)
- [18] G. H. Danton and W. D. Dietrich, "Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke," *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, vol. 62, no. 2, pp. 127–136, 2003. [16](#)
- [19] W. Pulsinelli, "Pathophysiology of acute ischaemic stroke," *The lancet*, vol. 339, no. 8792, pp. 533–536, 1992. [16](#)
- [20] S. Kasner, J. Chalela, J. Luciano, B. Cucchiara, E. Raps, and M. McGarvey, "Reliability and validity of estimating the nih stroke scale score from medical records." *Stroke*, vol. 30, p. 1534–1537, 1999. [16](#)
- [21] U. Fischer, "Nihss score and arteriographie findings in acute ischemic stroke," *Stroke*, vol. 36, p. 2121–5, 1999. [16](#)
- [22] M. Knauth, R. Kummer, O. Jansen, S. Haehnel, A. Doerfler, and K. Sartor, "Potential of ct angiography in acute ischemic stroke." *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 18, p. 1001–1010, 1997. [18](#)
- [23] M. Lev and S. Nichols, "Computed tomographic angiography and computed tomographic perfusion imaging of hyperacute stroke." *Top Magn Reson Imaging*, vol. 11, p. 273–287, 2000. [18](#)
- [24] C. Salmond, J. Ashburner, F. Vargha-Khadem, A. Connelly, D. Gadian, and K. Friston, "Distributional assumptions in voxel-based morphometry," *Neuroimage*, vol. 17, no. 2, pp. 1027–1030, 2002. [19](#)
- [25] M. Wintermark, R. Sincic, D. Sridhar, and J. Chien, "Cerebral perfusion ct : Technique and clinical applications." *Journal of Neuroradiology*, vol. 35, no. 5, pp. 454–459, 2008. [19](#)
- [26] J. Baron, M. Bousser, A. Rey, A. Guillard, D. Comar, and P. Castaigne, "Reversal of focal 'misery-perfusion syndrome' by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia : a case study with 15o positron emission tomography." *Stroke*, vol. 12, pp. 454–459, 1981. [19](#)
- [27] N. Nighoghossian, "Pénombre ischémique : origine du concept," 2005. [21](#)

- [28] H. Nam, E. Kim, S. Kim, Y. Kim, J. Kim, and H. Lee, "Prediction of thrombus resolution after intravenous thrombolysis assessed by ct-based thrombus imaging." *Thromb Haemost*, vol. 107, pp. 786–794, 2012. [22](#)
- [29] T. NNDS and S. rt PA Stroke Study Group., "Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke," *N Engl J Med*, vol. 333, pp. 1581–1587., 1995. [22](#)
- [30] S. S. Group *et al.*, "Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke," *N Engl J Med*, vol. 333, pp. 1581–1588, 1995. [22](#)
- [31] J. Marler, B. Tilley, M. Lu, T. Brott, P. Lyden, and J. Grotta, "Early stroke treatment associated with better outcome : the ninds rt-pa stroke study." *Neurology*, vol. 55, p. 1649–1655, 2000. [22](#)
- [32] W. Hacke, G. Donnan, C. Fieschi, M. Kaste, R. von Kummer, and J. Broderick, "Association of outcome with early stroke treatment : pooled analysis of atlantis, ecass and ninds rt-pa stroke trials." *Lancet*, vol. 363, pp. 768–774, 2004. [22](#)
- [33] W. Hacke, M. Kaste, E. Bluhmki, M. Brozman, A. Davalos, and D. Guidetti, "Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 h after acute ischemic stroke." *N Eng J Med*, vol. 359, pp. 1317– 1329, 2008. [22](#)
- [34] D. Liebeskind, "Collateral circulation." *Stroke*, vol. 34, pp. 2279–2284, 2003. [22](#)
- [35] O. Young Bang, J. Saver, S. Kim, G. Kim, C. Chung, and B. Ovbiagele, "Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke." *Stroke*, vol. 42, pp. 693–699, 2011. [22](#)
- [36] T. Kucinski, C. Koch, B. Eckert, V. Becker, H. Krömer, and H. C, "Collateral circulation is an independent radiological predictor of outcome after thrombolysis in acute ischaemic stroke." *Neuroradiology*, vol. 45, pp. 11–18, 2003. [22](#)
- [37] J. De Keyser, Z. Gdovinova, M. Uyttenboogaart, P. Vroomen, and G. Luijckx, "Intravenous alteplase for stroke. beyond the guidelines and in particular clinical situations." *Stroke*, vol. 38, pp. 12–18, 2007. [22](#)
- [38] O. A. Berkhemer, P. S. Fransen, D. Beumer, L. A. Van Den Berg, H. F. Lingsma, A. J. Yoo, W. J. Schonewille, J. A. Vos, P. J. Nederkoorn, M. J. Wermer *et al.*, "A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke," *N Engl J Med*, vol. 2015, no. 372, pp. 11–20, 2015. [22](#)
- [39] R. Nogueira, D. Liebeskind, G. Sung, G. Duckwiler, and W. Smith, "Predictors of good clinical outcomes, mortality, and successful revascularization in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy." *Stroke*, vol. 40, pp. 3777–2783, 2009. [24](#)
- [40] S. Hussain, O. Zaidat, and B. Fitzsimmons, "The penumbra system for mechanical thrombectomy in endovascular acute ischemic stroke therapy." *Neurology*, vol. 79 (13 Suppl 1), pp. S135–41, 2012. [24](#)
- [41] D. B. Plewes and W. Kucharczyk, "Physics of mri : a primer," *Journal of magnetic resonance imaging*, vol. 35, no. 5, pp. 1038–1054, 2012. [31](#), [33](#)
- [42] E. Hahn, "Spin echoes," *Phys. Rev.*, vol. 80, p. 180, 1950. [35](#)
- [43] R. A. Pooley, "Fundamental physics of mr imaging," *Radiographics*, vol. 25, no. 4, pp. 1087–1099, 2005. [36](#), [38](#)
- [44] D. Hoa, A. Micheau, and G. Gahide, *L'IRM : pas à pas*, 2008. [36](#)

- [45] J. P. Hulet, A. Greiser, J. K. Mendes, C. McGann, G. Treiman, and D. L. Parker, “Highly accelerated cardiac cine phase-contrast mri using an undersampled radial acquisition and temporally constrained reconstruction,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 39, no. 2, pp. 455–462, 2014. [42](#)
- [46] C.-M. Tsai and D. G. Nishimura, “Reduced aliasing artifacts using variable-density k-space sampling trajectories,” *Magnetic resonance in medicine*, vol. 43, no. 3, pp. 452–458, 2000. [42](#)
- [47] J. Helenius, L. Soinnie, J. Perkiö, O. Salonen, A. Kangasmäki, M. Kaste, R. A. Carano, H. J. Aronen, and T. Tatlisumak, “Diffusion-weighted mr imaging in normal human brains in various age groups,” *American journal of neuroradiology*, vol. 23, no. 2, pp. 194–199, 2002. [44](#)
- [48] L. Annet, T. Duprez, C. Grandin, G. Doods, A. Collard, and G. Cosnard, “Apparent diffusion coefficient measurements within intracranial epidermoid cysts in six patients,” *Neuroradiology*, vol. 44, no. 4, pp. 326–328, 2002. [44](#)
- [49] A. Hilario, A. Ramos, A. Perez-Nunez, E. Salvador, J. Millan, A. Lagares, J. Sepulveda, P. Gonzalez-Leon, A. Hernandez-Lain, and J. Ricoy, “The added value of apparent diffusion coefficient to cerebral blood volume in the preoperative grading of diffuse gliomas,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 33, no. 4, pp. 701–707, 2012. [44](#)
- [50] Hahn *et al.*, “Spin echo technique and apparatus,” Apr. 5 1955, uS Patent 2,705,790. [44](#)
- [51] H. Y. Carr and E. M. Purcell, “Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments,” *Physical review*, vol. 94, no. 3, p. 630, 1954. [44](#)
- [52] E. Stejskal and J. Tanner, “Spin diffusion measurements : spin echoes in the presence of a time-dependant field gradient.” *J. Chem. Phys.*, vol. 42, p. 288–292, 1965. [44](#)
- [53] D. Le Bihan, R. Turner, C. T. Moonen, and J. Pekar, “Imaging of diffusion and microcirculation with gradient sensitization : design, strategy, and significance,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 1, no. 1, pp. 7–28, 1991. [45](#)
- [54] D. Le Bihan and E. Breton, “Imagerie de diffusion in vivo par résonance magnétique nucléaire.” *C.R. Acad. Sc. Paris*, vol. 301, no. Série II, p. 1109–1112, 1985. [45](#)
- [55] A. S. Kivrak, Y. Paksoy, C. Erol, M. Koplay, S. Özbek, and F. Kara, “Comparison of apparent diffusion coefficient values among different mri platforms : a multicenter phantom study,” *Diagnostic and Interventional Radiology*, vol. 19, no. 6, p. 433, 2013. [48](#)
- [56] S. Maier, S. Vajapeyam, H. Mamata, C. Westin, F. Jolesz, and R. Mulkern, “Biexponential diffusion tensor analysis of human brain diffusion data.” *Magn. Reson. Med.*, vol. 51, p. 321–330, 2004. [48](#)
- [57] D. Le Bihan, “Apparent diffusion coefficient and beyond : What diffusion mr imaging can tell us about tissue structure.” *Radiology*, vol. 268, no. 2, pp. 318–322, 2013. [48](#)
- [58] J. Kärger, “Nmr self-diffusion studies in heterogeneous systems,” *Advances in Colloid and Interface Science*, vol. 23, pp. 129–148, 1985. [48](#)
- [59] K. Bennett, J. Hyde, S. Rand, R. Bennett, H. Krouwer, and K. Rebro, “Intravoxel distribution of dwi decay rates reveals c6 glioma invasion in rat brain.” *Magn. Reson. Med.*, vol. 52, no. 5, pp. 994–1004, 2004. [48](#)
- [60] D. Blondin, R. Lanzman, J. Klasen, A. Scherer, F. Miese, and P. Kröpil, “Diffusion-attenuated mri signal of renal allografts : comparison of two different statistical models.” *AJR Am J Roentgenol*, vol. 196, no. 6, pp. W701–705, 2011. [48](#)

- [61] T. Kwee, C. Galbán, C. Tsien, L. Junck, P. Sundgren, and M. Ivancevic, "Intravoxel water diffusion heterogeneity imaging of human high-grade gliomas." *NMR Biomed*, vol. 23, no. 2, pp. 179–187, 2010. [48](#)
- [62] P. Raab, E. Hattingen, K. Franz, F. Zanella, and H. Lanfermann, "Cerebral gliomas : diffusional kurtosis imaging analysis of microstructural differences." *Radiology*, vol. 254, no. 3, pp. 876–881, 2010. [48](#)
- [63] Y. Assaf and Y. Cohen, "Non-mono-exponential attenuation of water and n-acetyl aspartate signals due to diffusion in brain tissue." *J. Magn. Reson*, vol. 131, no. 1, pp. 69–85, 1998. [48](#)
- [64] T. Niendorf, R. Dijkhuizen, D. Norris, M. van Lookeren Campagne, and K. Nicolay, "Biexponential diffusion attenuation in various states of brain tissue : Implications for diffusion-weighted imaging." *Magn. Reson. Med*, vol. 36, no. 6, pp. 847–857, 1996. [48](#)
- [65] S. Jespersen, C. Kroenke, L. Ostergaard, J. Ackerman, and D. Yablonskiy, "Modeling dendrite density from magnetic resonance diffusion measurements." *NeuroImage*, vol. 34, no. 4, pp. 1473–1486, 2007. [49](#)
- [66] Y. Assaf, R. Freidlin, G. Rohde, and P. Basser, "New modeling and experimental framework to characterize hindered and restricted water diffusion in brain white matter." *Magn Reson Med*, vol. 52, no. 5, pp. 965–978, 2004. [49](#)
- [67] P. N. Sen and P. J. Basser, "A model for diffusion in white matter in the brain," *Biophysical journal*, vol. 89, no. 5, pp. 2927–2938, 2005. [49](#)
- [68] D. Alexander, P. Hubbard, M. Hall, E. Moore, M. Ptito, and G. Parker, "Orientationally invariant indices of axon diameter and density from diffusion mri." *NeuroImage*, vol. 52, no. 4, pp. 1374–1389, 2010. [49](#)
- [69] E. Fieremans, J. Jensen, and J. Helpert, "White matter characterization with diffusional kurtosis imaging." *NeuroImage*, vol. 58, pp. 177–188, 2011. [49](#)
- [70] A. Frohlich, L. Ostergaard, and V. Kiselev, "Effect of impermeable interfaces on apparent diffusion coefficient in heterogeneous media." *Appl. Magn. Reson*, vol. 29, pp. 123–137, 2005. [49](#)
- [71] R. V. Mulkern, S. J. Haker, and S. E. Maier, "On high b diffusion imaging in the human brain : ruminations and experimental insights," *Magnetic resonance imaging*, vol. 27, no. 8, pp. 1151–1162, 2009. [49](#)
- [72] C. A. Clark and D. Le Bihan, "Water diffusion compartmentation and anisotropy at high b values in the human brain," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 44, no. 6, pp. 852–859, 2000. [49](#)
- [73] K. M. Bennett, K. M. Schmainda, D. B. Rowe, H. Lu, J. S. Hyde *et al.*, "Characterization of continuously distributed cortical water diffusion rates with a stretched-exponential model," *Magnetic resonance in medicine*, vol. 50, no. 4, pp. 727–734, 2003. [49](#)
- [74] J. H. Jensen, J. A. Helpert, A. Ramani, H. Lu, and K. Kaczynski, "Diffusional kurtosis imaging : The quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 53, no. 6, pp. 1432–1440, 2005. [49](#), [118](#), [122](#)
- [75] D. Le Bihan, "Apparent diffusion coefficient and beyond : what diffusion mr imaging can tell us about tissue structure," 2013. [50](#)
- [76] D. Le Bihan, J.-F. Mangin, C. Poupon, C. A. Clark, S. Pappata, N. Molko, and H. Chabriat, "Diffusion tensor imaging : concepts and applications," *Journal of magnetic resonance imaging*, vol. 13, no. 4, pp. 534–546, 2001. [50](#)

- [77] C. Poupon, J.-F. Mangin, C. A. Clark, V. Frouin, J. Régis, D. Le Bihan, and I. Bloch, “Towards inference of human brain connectivity from mr diffusion tensor data,” *Medical Image Analysis*, vol. 5, no. 1, pp. 1–15, 2001. 50
- [78] C. Poupon, C. A. Clark, V. Frouin, J. Régis, I. Bloch, D. Le Bihan, and J.-F. Mangin, “Regularization of diffusion-based direction maps for the tracking of brain white matter fascicles,” *Neuroimage*, vol. 12, no. 2, pp. 184–195, 2000. 50
- [79] J. H. Jensen and J. A. Helpert, “Mri quantification of non-gaussian water diffusion by kurtosis analysis,” *NMR in Biomedicine*, vol. 23, no. 7, pp. 698–710, 2010. 50
- [80] E. Unger, K. Ugurbil, and R. Latchaw, “Contrast agents for cerebral perfusion mr imaging.” *J Magn Reson Imaging*, vol. 4, p. 235–242, 1994. 51
- [81] J. Boxerman, L. Hamberg, B. Rosen, and R. Weisskoff, “Mr contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations.” *Magn Reson Med*, vol. 34, p. 555–566, 1995. 51
- [82] S. Sourbron, M. Ingrisch, A. Siefert, M. Reiser, and K. Herrmann, “Quantification of cerebral blood flow, cerebral blood volume, and blood–brain-barrier leakage with dce-mri,” *Magnetic resonance in medicine*, vol. 62, no. 1, pp. 205–217, 2009. 51
- [83] P. Van Zijl, S. Eleff, and J. Ulatowski, “Quantitative assessment of blood flow, blood volume and blood oxygenation effects in functional magnetic resonance imaging.” *Nat Med*, vol. 4, p. 159–167, 1998. 52
- [84] M. Wintermark, M. Sesay, E. Barbier, K. Borbély, W. P. Dillon, J. D. Eastwood, T. C. Glenn, C. B. Grandin, S. Pedraza, J.-F. Soustiel *et al.*, “Comparative overview of brain perfusion imaging techniques,” *Stroke*, vol. 36, no. 9, pp. e83–e99, 2005. 52
- [85] H. Thompson, C. Starmer, R. Whalen, and M. HD, “Indicator transit time considered as a gamma-variate.” *Circ Res*, vol. 14, p. 502–515, 1964. 52
- [86] Calamante, “Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques.” *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, vol. 19, pp. 701–735, 1999. 52
- [87] D. S. Williams, “Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water.” *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 89, no. 1, pp. 212–216, 1992. 53
- [88] J. A. Detre and D. C. Alsop, “Perfusion magnetic resonance imaging with continuous arterial spin labeling : methods and clinical applications in the central nervous system.” *Eur J Radiol*, vol. 30, no. 2, pp. 115–124, 1999. 53
- [89] R. Edelman and Q. Chen, “Epistar mri : Multi-slice mapping of cerebral blood flow.” *Magn. Reson. Med*, vol. 40, pp. 800–805, 1998. 53
- [90] E. Wong, R. Buxton, and L. Frank, “Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (quips and quips ii).” *Magn Reson Med*, vol. 39, no. 5, pp. 702–708, 1998. 53
- [91] X. Golay, M. Stuber, K. Pruessmann, R. Luechinger, O. Weber, and M. Scheidegger, “Multi-slice functional perfusion imaging using a magnetisation transfer insensitive labeling technique (tilt).” *Proceedings of the ISMRM 6th Annual Meeting, Sydney, Australia*, p. 1206, 1998. 53
- [92] A. McLaughlin, F. Ye, J. Pekar, A. Santha, and J. Frank, “Effect of magnetization transfer on the measurement of cerebral blood flow using steady-state arterial spin tagging approaches : a theoretical investigation.” *Magn. Reson. Med*, vol. 37, p. 501–510., 1997. 53
- [93] J. Pekar, P. Jezzard, D. Roberts, J. Leigh, J. Frank, and A. McLaughlin, “Perfusion imaging with compensation for asymmetric magnetization transfer effects.” *Magn. Reson. Med*, vol. 35, pp. 70–79., 1996. 53

- [94] J. Detre, J. Leigh, D. Williams, and A. Koretsky, "Perfusion imaging." *Magn. Reson. Med*, vol. 23, pp. 37–45, 1992. [53](#)
- [95] Fernandez-Seara, "Continuous arterial spin labeling perfusion measurements using single shot 3d grase at 3 t." *Magn Reson Med*, vol. 54, pp. 1241–1247,, 2005. [54](#)
- [96] M. Ota, N. Sato, Y. Nakata, K. Ito, K. Kamiya, N. Maikusa, M. Ogawa, T. Okamoto, S. Obu, T. Noda *et al.*, "Abnormalities of cerebral blood flow in multiple sclerosis : a pseudocontinuous arterial spin labeling mri study," *Magnetic resonance imaging*, vol. 31, no. 6, pp. 990–995, 2013. [54](#)
- [97] L. K. Teune, R. J. Renken, B. M. de Jong, A. T. Willemsen, M. J. van Osch, J. B. Roerdink, R. A. Dierckx, and K. L. Leenders, "Parkinson's disease-related perfusion and glucose metabolic brain patterns identified with pcasl-mri and fdg-pet imaging," *NeuroImage : Clinical*, vol. 5, pp. 240–244, 2014. [54](#)
- [98] T. Yamamoto, H. Takeuchi, K. Kinoshita, N. Kosaka, and H. Kimura, "Assessment of tumor blood flow and its correlation with histopathologic features in skull base meningiomas and schwannomas by using pseudo-continuous arterial spin labeling images," *European journal of radiology*, vol. 83, no. 5, pp. 817–823, 2014. [54](#)
- [99] P. Lehmann, P. Monet, G. De Marco, G. Saliou, M. Perrin, and S. Stoquart-Elsankari, "A comparative study of perfusion measurement in brain tumours at 3 tesla mr : Arterial spin labeling versus dynamic susceptibility contrast-enhanced mri." *Eur Neurol.*, vol. 64, no. 1, pp. 21–26,, 2010. [54](#)
- [100] M. Majer, M. Mejdoubi, M. Schertz, S. Colombani, and A. Arrigo, "Raw arterial spin labeling data can help identify arterial occlusion in acute ischemic stroke." *Stroke*, vol. 46, no. 6, p. 141–144, 2015. [55](#), [58](#)
- [101] J. A. Detre, J. Wang, Z. Wang, and H. Rao, "Arterial spin-labeled perfusion mri in basic and clinical neuroscience," *Current opinion in neurology*, vol. 22, no. 4, pp. 348–355, 2009. [55](#)
- [102] S. Haller, G. Zaharchuk, D. L. Thomas, K.-O. Lovblad, F. Barkhof, and X. Golay, "Arterial spin labeling perfusion of the brain : emerging clinical applications," *Radiology*, vol. 281, no. 2, pp. 337–356, 2016. [55](#)
- [103] J. Chatela, C. Kidwell, L. Nentwich, M. Luby, J. Butman, and A. Demchuk, "Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke : a prospective comparison." *Lancet*, vol. 369, pp. 293–298, 2007. [55](#), [61](#)
- [104] H. A. de Santé (HAS), "Recommandations de bonne pratique, accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase pré-hospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse." 2009. [56](#)
- [105] B. J. Kim, H. G. Kang, H.-J. Kim, S.-H. Ahn, N. Y. Kim, S. Warach, and D.-W. Kang, "Magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke treatment," *Journal of stroke*, vol. 16, no. 3, pp. 131–145, 2014. [57](#)
- [106] S. Kremer, C. Oppenheim, E. Schmitt, and J.-L. Dietemann, "Imagerie de diffusion : principes et applications cliniques," *Journal de radiologie*, vol. 88, no. 3, pp. 428–443, 2007. [57](#)
- [107] M. Lansberg, V. Thijs, M. O'Brien, J. Ali, A. de Crespigny, and D. Tong, "Evolution of apparent diffusion coefficient,diffusion-weighted, and t2-weighted signal intensity of acute stroke.." *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 22, pp. 637–644, 2001. [57](#)

- [108] S. Emeriau, I. Serre, O. Toubas, F. Pombourcq, C. Oppenheim, and L. Pierot, “Can diffusion-weighted imaging-fluid-attenuated inversion recovery mismatch (positive diffusion-weighted imaging/negative fluid-attenuated inversion recovery) at 3 tesla identify patients with stroke at < 4.5 hours?” *Stroke*, vol. 44, pp. 1647–1651, 2013. 58
- [109] K.-H. Cho, J. S. Kim, S. U. Kwon, A.-H. Cho, and D.-W. Kang, “Significance of susceptibility vessel sign on t2*-weighted gradient echo imaging for identification of stroke subtypes,” *Stroke*, vol. 36, no. 11, pp. 2379–2383, 2005. 58
- [110] O. Zaro-Weber, W. Moeller-Hartmann, W. Heiss, and J. Sobesky, “Mri perfusion maps in acute stroke validated with 15o-water positron emission tomography.” *Stroke*, vol. 41, pp. 443–449, 2010. 59
- [111] G. Albers, V. Thijs, L. Wechsler, S. Kemp, G. Schlaug, and E. Skalabrin, “Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion : the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (defuse) study.” *Ann Neurol*, vol. 60, pp. 508–517, 2006. 59
- [112] S. Davis, G. Donnan, M. Parsons, C. Levi, K. Butcher, and A. Peeters, “Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (epi-thet) : a placebo-controlled randomised trial.” *Lancet Neurol*, vol. 7, pp. 299–309, 2008. 59
- [113] O. Singer, W. Kurre, M. Humpich, M. Lorenz, A. Kastrup, and D. Liebeskind, “Risk assessment of symptomatic intra-cerebral hemorrhage after thrombolysis using dwi-aspects.” *Stroke*, vol. 40, pp. 2743–2748, 2009. 59
- [114] J. Olivot, M. Mlynash, V. Thijs, S. Kemp, M. Lansberg, and L. Wechsler, “Optimal tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke.” *Stroke*, vol. 40, pp. 469–475, 2009. 60
- [115] G. Zaharchuk, “Arterial spin-labeled perfusion imaging in acute ischemic.” *Stroke*, vol. 45, pp. 1202–1207, 2014. 60
- [116] C. Rydahl, H. S. Thomsen, and P. Marckmann, “High prevalence of nephrogenic systemic fibrosis in chronic renal failure patients exposed to gadodiamide, a gadolinium-containing magnetic resonance contrast agent,” *Investigative radiology*, vol. 43, no. 2, pp. 141–144, 2008. 64
- [117] T. Kanda, T. Fukusato, M. Matsuda, K. Toyoda, H. Oba, J. Kotoku, T. Haruyama, K. Kitajima, and S. Furui, “Gadolinium-based contrast agent accumulates in the brain even in subjects without severe renal dysfunction : evaluation of autopsy brain specimens with inductively coupled plasma mass spectroscopy,” *Radiology*, vol. 276, no. 1, pp. 228–232, 2015. 64
- [118] T. Kanda, Y. Nakai, H. Oba, K. Toyoda, K. Kitajima, and S. Furui, “Gadolinium deposition in the brain,” *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 34, no. 10, pp. 1346–1350, 2016. 64
- [119] D. Le Bihan, “Contribution of intravoxel incoherent motion (ivim) imaging to neuroradiology.” *J Neuroradiol*, vol. 14, no. 4, pp. 295–312, 1987. 64
- [120] —, “Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion mr imaging,” *Radiology*, vol. 168, no. 2, pp. 497–505, 1988. 64, 65, 70
- [121] P. Schaefer, “Diffusion-weighted mr imaging of the brain.” *Radiology*, vol. 217, no. 2, pp. 331–345, 2000. 64
- [122] I. Yamada, “Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions : evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar mr imaging.” *Radiology*, vol. 210, no. 3, pp. 617–623, 1999. 65

- [123] L. Bokacheva, “Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted mri at 3.0 t differentiates malignant breast lesions from benign lesions and breast parenchyma.” *J Magn Reson Imaging.*, vol. 40, no. 4, pp. 813–823, 2014. [65](#)
- [124] S. Rheinheimer, “Investigation of renal lesions by diffusion-weighted magnetic resonance imaging applying intravoxel incoherent motion-derived parameters—initial experience.” *Eur J Radiol.*, vol. 81, pp. 310–316, 2012. [65](#)
- [125] T. Kuru, “Intravoxel incoherent motion (ivim) diffusion imaging in prostate cancer - what does it add?.” *J Comput Assist Tomogr*, vol. 38, no. 4, pp. 558–564, 2014. [65](#)
- [126] C. Federau, “Measuring brain perfusion with intravoxel incoherent motion (ivim) : initial clinical experience.” *J Magn Reson Imaging*, vol. 39, no. 3, pp. 624–632, 2014. [65](#)
- [127] C. Federau, R. Meuli, K. O’Brien, P. Maeder, and P. Hagmann, “Perfusion measurement in brain gliomas with intravoxel incoherent motion.” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 35, no. 2, pp. 256–262, 2014. [65](#)
- [128] C. Federau, P. Hagmann, P. Maeder, M. Müller, R. Meuli, and K. Stuber, M. and O’Brien, “Dependence of brain intravoxel incoherent motion perfusion parameters on the cardiac cycle.” *PloS One*, vol. 8, no. 8, p. e72856, 2013. [65](#)
- [129] C. Lorenz, D. r. Pickens, D. Puffer, and P. RR, “Magnetic resonance diffusion/perfusion phantom experiments.” *Magn Reson Med*, vol. 19, p. 254–260., 1991. [65](#)
- [130] G. Cho, S. Kim, J. Jensen, P. Storey, and E. E. Sodickson, D. K. and Sigmund, “A versatile flow phantom for intravoxel incoherent motion mri.” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 67, no. 6, pp. 1710–1720., 2012. [65](#)
- [131] A. S. Rydhög, M. J. van Osch, E. Lindgren, M. Nilsson, J. Lätt, F. Ståhlberg, R. Wirestam, and L. Knutsson, “Intravoxel incoherent motion (ivim) imaging at different magnetic field strengths : What is feasible?.” *Magnetic resonance imaging*, vol. 32, no. 10, pp. 1247–1258, 2014. [67](#), [96](#)
- [132] A. Lemke, B. Stieltjes, L. R. Schad, and F. B. Laun, “Toward an optimal distribution of b values for intravoxel incoherent motion imaging,” *Magnetic resonance imaging*, vol. 29, no. 6, pp. 766–776, 2011. [67](#)
- [133] D. Le Bihan, “Intravoxel incoherent motion perfusion mr imaging : A wake-up call 1,” *Radiology*, vol. 249, no. 3, pp. 748–752, 2008. [67](#)
- [134] W.-C. Wu, Y.-F. Chen, H.-M. Tseng, S.-C. Yang, and P.-C. My, “Caveat of measuring perfusion indexes using intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging in the human brain,” *European radiology*, vol. 25, no. 8, pp. 2485–2492, 2015. [67](#), [95](#), [102](#), [103](#), [122](#), [130](#)
- [135] N. Jerome, J. d’Arcy, T. Feiweier, D. Koh, M. Leach, D. Collins, and M. Orton, “Extended t2-ivim model for correction of te dependence of pseudo-diffusion volume fraction in clinical diffusion-weighted magnetic resonance imaging,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 61, no. 24, p. N667. [67](#)
- [136] T. Yoshiura, O. Wu, and A. G. Sorensen, “Advanced mr techniques : diffusion mr imaging, perfusion mr imaging, and spectroscopy.” *Neuroimaging Clinics of North America*, vol. 9, no. 3, pp. 439–453, 1999. [68](#)
- [137] C. Oppenheim, O. Naggara, M. Hamon, J.-Y. Gauvrit, S. Rodrigo, M. Bienvenu, P. Ménégon, G. Cosnard, and J.-F. Meder, “Imagerie par résonance magnétique de diffusion de l’encéphale chez l’adulte : technique, résultats normaux et pathologiques,” *EMC-Radiologie*, vol. 2, no. 2, pp. 133–164, 2005. [68](#)

- [138] G. Cosnard, T. Duprez, C. Grandin, S. Dechambre, F. Mataigne, and A. Smith, “Imageries de diffusion et de perfusion en irm à la phase hyperaiguë d’un accident vasculaire cérébral ischémique,” *Journal de radiologie*, vol. 81, no. 8, pp. 858–869, 2000. [68](#)
- [139] S. Warach, J. Gaa, B. Siewert, P. Wielopolski, and R. R. Edelman, “Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging,” *Annals of neurology*, vol. 37, no. 2, pp. 231–241, 1995. [68](#)
- [140] T. Li, Z. Chen, and T. Hindmarsh, “Diffusion-weighted mr imaging of acute cerebral ischemia,” *Acta Radiologica*, vol. 39, no. 5, pp. 460–473, 1998. [68](#)
- [141] A. M. Uluğ, N. Beauchamp, R. N. Bryan, and P. C. van Zijl, “Absolute quantitation of diffusion constants in human stroke,” *Stroke*, vol. 28, no. 3, pp. 483–490, 1997. [68](#)
- [142] R. Wirestam, S. Brockstedt, A. Lindgren, B. Geijer, C. Thomsen, S. Holtås, and F. Ståhlberg, “The perfusion fraction in volunteers and in patients with ischaemic stroke,” *Acta Radiologica*, vol. 38, no. 6, pp. 961–964, 1997. [69](#)
- [143] C. Federau, K. O’Brien, R. Meuli, P. Hagmann, and P. Maeder, “Measuring brain perfusion with intravoxel incoherent motion (ivim) : initial clinical experience,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 39, no. 3, pp. 624–632, 2014. [69](#), [73](#), [102](#)
- [144] C. Federau, S. Sumer, F. Becce, P. Maeder, K. O’Brien, R. Meuli, and M. Wintermark, “Intra-voxel incoherent motion perfusion imaging in acute stroke : initial clinical experience,” *Neuroradiology*, vol. 56, no. 8, pp. 629–635, 2014. [69](#), [73](#), [102](#)
- [145] Y. Yao, S. Zhang, X. Tang, J. Shi, and W. Zhu, “Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in stroke patients : initial clinical experience,” *Clinical radiology*, vol. 71, no. 9, pp. 938–e11, 2016. [69](#), [122](#), [128](#), [135](#)
- [146] D. Le Bihan and D. Turner, “The capillary network a link between ivim and classical perfusion.” *Magn Res Med*, vol. 27, pp. 171–178, 1992. [70](#)
- [147] J. L. Saver, “Time is brain—quantified,” *Stroke*, vol. 37, no. 1, pp. 263–266, 2006. [71](#)
- [148] B. Leporq, H. Saint-Jalmes, C. Rabrait, F. Pilleul, O. Guillaud, J. Dumortier, J.-Y. Scoazec, and O. Beuf, “Optimization of intra-voxel incoherent motion imaging at 3.0 tesla for fast liver examination,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 41, no. 5, pp. 1209–1217, 2015. [72](#), [107](#)
- [149] D. Xu, J. K. Maier, K. F. King, B. D. Collick, G. Wu, R. D. Peters, and R. S. Hinks, “Prospective and retrospective high order eddy current mitigation for diffusion weighted echo planar imaging,” *Magnetic resonance in medicine*, vol. 70, no. 5, pp. 1293–1305, 2013. [78](#)
- [150] C. Federau, P. Maeder, K. O’Brien, P. Browaeys, R. Meuli, and P. Hagmann, “Quantitative measurement of brain perfusion with intravoxel incoherent motion mr imaging,” *Radiology*, vol. 265, no. 3, pp. 874–881, 2012. [82](#), [118](#)
- [151] S. S. Kety and C. F. Schmidt, “The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 27, no. 4, p. 484, 1948. [82](#), [83](#), [107](#)
- [152] F. B. Tancredi and R. D. Hoge, “Comparison of cerebral vascular reactivity measures obtained using breath-holding and co2 inhalation,” *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 33, no. 7, pp. 1066–1074, 2013. [82](#), [94](#)
- [153] Y. Zhang, M. Brady, and S. Smith, “Segmentation of brain mr images through a hidden markov random field model and the expectation-maximization algorithm,” *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 20, no. 1, pp. 45–57, 2001. [84](#)

- [154] S. Bisdas and U. Klose, “Ivim analysis of brain tumors : an investigation of the relaxation effects of csf, blood, and tumor tissue on the estimated perfusion fraction,” *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, vol. 28, no. 4, pp. 377–383, 2015. [84](#)
- [155] A. Luciani, A. Vignaud, M. Cavet, J. Tran Van Nhieu, A. Mallat, L. Ruel, A. Laurent, J.-F. Deux, P. Brugieres, and A. Rahmouni, “Liver cirrhosis : intravoxel incoherent motion mr imaging—pilot study 1,” *Radiology*, vol. 249, no. 3, pp. 891–899, 2008. [86](#)
- [156] S. Barbieri, O. F. Donati, J. M. Froehlich, and H. C. Thoeny, “Impact of the calculation algorithm on biexponential fitting of diffusion-weighted mri in upper abdominal organs,” *Magnetic resonance in medicine*, 2015. [86](#)
- [157] J. Patel, E. E. Sigmund, H. Rusinek, M. Oei, J. S. Babb, and B. Taouli, “Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion mri and dynamic contrast-enhanced mri alone and in combination : preliminary experience,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 31, no. 3, pp. 589–600, 2010. [86](#)
- [158] S. Suo, N. Lin, H. Wang, L. Zhang, R. Wang, S. Zhang, J. Hua, and J. Xu, “Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted mr imaging of breast cancer at 3.0 tesla : Comparison of different curve-fitting methods,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 42, no. 2, pp. 362–370, 2015. [86](#)
- [159] A. Marchand, E. Hitti, F. Monge, H. Saint-Jalmes, R. Guillin, R. Duvauferrier, and G. Gambarota, “Mri quantification of diffusion and perfusion in bone marrow by intravoxel incoherent motion (ivim) and non-negative least square (nnls) analysis,” *Magnetic resonance imaging*, vol. 32, no. 9, pp. 1091–1096, 2014. [86](#)
- [160] C. Federau and K. O’Brien, “Increased brain perfusion contrast with t2-prepared intravoxel incoherent motion (t2prep ivim) mri,” *NMR in Biomedicine*, vol. 28, no. 1, pp. 9–16, 2015. [96](#)
- [161] Y. Lu, J. F. Jansen, Y. Mazaheri, H. E. Stambuk, J. A. Koutcher, and A. Shukla-Dave, “Extension of the intravoxel incoherent motion model to non-gaussian diffusion in head and neck cancer,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 36, no. 5, pp. 1088–1096, 2012. [100](#)
- [162] A. Luca, A. Bertoldo, and M. Froeling, “Effects of perfusion on dti and dki estimates in the skeletal muscle,” *Magnetic Resonance in Medicine*, 2016. [100](#)
- [163] G. Schwarz *et al.*, “Estimating the dimension of a model,” *The annals of statistics*, vol. 6, no. 2, pp. 461–464, 1978. [100](#)
- [164] D. Jones, M. Horsfield, and A. Simmons, “Optimal strategies for measuring diffusion in anisotropic systems by magnetic resonance imaging,” *Magn Reson Med*, vol. 42, 1999. [102](#)
- [165] H. Akaike, “A new look at the statistical model identification,” *IEEE transactions on automatic control*, vol. 19, no. 6, pp. 716–723, 1974. [109](#)
- [166] O. Dietrich, J. G. Raya, S. B. Reeder, M. F. Reiser, and S. O. Schoenberg, “Measurement of signal-to-noise ratios in mr images : Influence of multichannel coils, parallel imaging, and reconstruction filters,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 26, no. 2, pp. 375–385, 2007. [119](#)
- [167] S. Olindo, N. Chausson, M. Mejdoubi, S. Jeannin, K. Rosillette, M. Saint-Vil, A. Signate, M. Edimonana-Kaptue, V. Larraillet, P. Cabre *et al.*, “Trends in incidence and early outcomes in a black afro-caribbean population from 1999 to 2012,” *Stroke*, vol. 45, no. 11, pp. 3367–3373, 2014. [125](#)

Annexe A

Liste des communications et des publications

Communications nationales

- Pavilla A, Gambarota G, Mejdoubi M, Arrigo A, Duvauferrier R, Saint- Jalmes H. Optimisation des facteurs de pondération en diffusion (facteurs b) dans le modèle de l'IVIM pour l'évaluation de la microperfusion cérébrale dans la pathologie de l'AVC, SFRMBM 2015, Grenoble.
- Pavilla A, Gambarota G, Arrigo A, Mejdoubi M, Duvauferrier R, Saint- Jalmes H. Projet CISIVIM (Cerebral Ischemic Stroke IVIM). Symposium Olea Innovators, JFR 2016, Paris. Lauréats du concours Olea Innovators 2016, catégorie *Pépinière d'innovation*.
- Pavilla A, Gambarota G, Arrigo A, Mejdoubi M, Duvauferrier R, Saint- Jalmes H. Incorporation du modèle de Kurtosis dans la méthode IVIM (Intravoxel Incoherent Motion) pour mesurer une hypoperfusion induite par un challenge d'hyperventilation chez le sujet sain, JFR 2017, Paris.

Communications internationales

- Pavilla A, Gambarota G, Arrigo A, Mejdoubi M, Duvauferrier R, Saint- Jalmes H. Measuring cerebral hypoperfusion induced by hyperventilation challenge in healthy subjects with Diffusional Kurtosis Imaging (DKI) incorporated into Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) MR model, ESMRMB 2017, Barcelone.
- Pavilla A, Gambarota G, Arrigo A, Mejdoubi M, Duvauferrier R, Saint- Jalmes H. Acute stroke diffusion and perfusion simultaneous measurements at 1.5T using DKI-IVIM model : initial clinical experience, ISMRM-ESMRMB 2018, Paris. (*en préparation*).

Publications

- Pavilla A, Arrigo A, Mejdoubi M, Duvauferrier R, Gambarota G, Saint-Jalmes H. Measuring Cerebral Hypoperfusion Induced by Hyperventilation Challenge With Intravoxel Incoherent Motion Magnetic Resonance Imaging in Healthy Volunteers. *Journal of Computer Assisted Tomography* (2017)
- Pavilla A, Gambarota G, Arrigo A, Mejdoubi M, Duvauferrier R, Saint-Jalmes H. Diffusional kurtosis imaging (DKI) incorporation into an intravoxel incoherent motion (IVIM) MR model to measure cerebral hypoperfusion induced by hyperventilation challenge in healthy subjects. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* (2017)
- Pavilla A, Gambarota G, Mejdoubi M, Duvauferrier R, Saint- Jalmes H, Arrigo A. Diffusion-perfusion mismatch feasibility with DKI-IVIM method in acute cerebral ischemic stroke. (*en préparation*).

Annexe B

**Article paru dans Magnetic Resonance
Materials in Physics, Biology and
Medicine (MAGMA)**

Diffusional kurtosis imaging (DKI) incorporation into an intravoxel incoherent motion (IVIM) MR model to measure cerebral hypoperfusion induced by hyperventilation challenge in healthy subjects

Aude Pavilla^{1,2,3} · Giulio Gambarota^{1,2} · Alessandro Arrigo³ · Mehdi Mejdoubi³ · Régis Duvauferrier³ · Hervé Saint-Jalmes^{1,2,4}

Received: 15 December 2016 / Revised: 18 May 2017 / Accepted: 23 May 2017
© ESMRMB 2017

Abstract

Objectives The objectives were to investigate the diffusional kurtosis imaging (DKI) incorporation into the intravoxel incoherent motion (IVIM) model for measurements of cerebral hypoperfusion in healthy subjects.

Materials and methods Eight healthy subjects underwent a hyperventilation challenge with a 4-min diffusion weighted imaging protocol, using 8 b values chosen with the Cramer-Rao Lower Bound optimization approach. Four regions of interest in gray matter (GM) were analyzed with the DKI-IVIM model and the bi-exponential IVIM model, for normoventilation and hyperventilation conditions.

Results A significant reduction in the perfusion fraction (f) and in the product fD^* of the perfusion fraction with the pseudodiffusion coefficient (D^*) was found with the DKI-IVIM model, during the hyperventilation challenge. In the cerebellum GM, the percentage changes were f : -43.7 ± 40.1 , $p = 0.011$ and fD^* : -50.6 ± 32.1 , $p = 0.011$; in thalamus GM, f : -47.7 ± 34.7 , $p = 0.012$ and fD^* : -47.2 ± 48.7 , $p = 0.040$. In comparison, using the bi-exponential IVIM model, only a significant

decrease in the parameter fD^* was observed for the same regions of interest. In frontal-GM and posterior-GM, the reduction in f and fD^* did not reach statistical significance, either with DKI-IVIM or the bi-exponential IVIM model.

Conclusion When compared to the bi-exponential IVIM model, the DKI-IVIM model displays a higher sensitivity to detect changes in perfusion induced by the hyperventilation condition.

Keywords Diffusion magnetic resonance imaging · Perfusion · Hyperventilation · Intravoxel incoherent motion · Kurtosis

Introduction

The intravoxel incoherent motion (IVIM) is a magnetic resonance imaging (MRI) method that enables the simultaneous assessment of diffusion and perfusion [1]. In this model [2], the total signal decay obtained by diffusion-weighted imaging (DWI) incorporates a vascular compartment in addition to the pure diffusive compartment (characterized by the diffusion coefficient D). The vascular component arises from the molecules of water in the blood capillaries that mimic a pseudo-diffusion process characterized by the pseudo-diffusion coefficient D^* . The perfusion fraction f is another IVIM-derived parameter that represents the capillary vascular volume fraction.

The IVIM method has been applied to several body organs [3–5]; a number of studies on the human brain have also emerged in the last few years. A linear relationship between the perfusion fraction f and the cerebral blood volume (CBV) has been reported [6–8], in particular in gray matter [9].

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s10334-017-0629-9) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Aude Pavilla
aude.pavilla@gmail.com

¹ INSERM, UMR 1099, 35000 Rennes, France

² Université de Rennes 1, LTSI, 35000 Rennes, France

³ Department of Neuroradiology, Pierre-Zobda-Quitman Hospital, University Hospital of Martinique, Fort-de-France, Martinique, France

⁴ CRLCC, Centre Eugène Marquis, 35000 Rennes, France

In the standard IVIM model, here referred to as the “bi-exponential IVIM”, the signal decay at different values of diffusion weighting (b values) can be described with a bi-exponential function. The bi-exponential IVIM model describes the pure diffusive contribution to the total signal decay with a mono-exponential function. However, acquisitions at higher b values ($b > 1000$ s/mm²) reveals a deviation from a mono-exponential curve [10]. Accordingly, such non-Gaussian effects, when the diffusion is restricted/hindered, have been investigated with more sophisticated diffusion models, namely, the bi-exponential diffusion model [11, 12], the continuous diffusion compartments [13] or the diffusional kurtosis imaging (DKI) [14]. DKI is based on a mathematical approach that uses a polynomial model with a dimensionless factor called the kurtosis (K). This coefficient is a measure of the deviation from Gaussian behavior, and it is often associated with tissue heterogeneity and/or irregularities [15]. The DKI model has been shown to be robust for parameter quantification, and its application has been successfully investigated in previous diffusion studies [16–18]. The incorporation of DKI into the IVIM model (DKI–IVIM model) is of great interest for both perfusion and diffusion characterization. In recent studies, the DKI–IVIM model has been applied to clinical investigations of neck nodal metastases and brain tumours [19, 20]; furthermore, in healthy volunteers, De Luca et al. [21] performed a detailed analysis of the changes of the DKI–IVIM parameters with perfusion, in calf muscle.

In the current study, we sought to investigate whether non-Gaussian diffusion behavior could be identified and quantified by the DKI–IVIM analysis in the specific context of a hyperventilation challenge for perfusion measurements in brain. Specifically, the hyperventilation challenge [22–24] is well known to induce a decrease of cerebral blood volume and blood flow (CBV and CBF, respectively). In a previous study [25], the effects of a similar challenge (which used inhaled gases) on the perfusion fraction f and on the product fD^* were investigated with the bi-exponential IVIM model. Thus, in the current study we compared the DKI–IVIM model with the bi-exponential IVIM model in order to identify the most suitable method for detecting perfusion changes, as those that might occur in pathologies such as ischemic stroke. The IVIM-relevant sequence parameters (i.e., the b values) were optimized using a Cramer-Rao Lower Bound (CRLB) analysis [26], in order to obtain a scan time compatible with clinical examination procedures.

Thus, the overall aim of this study was to assess the ability of the DKI–IVIM model to detect changes in cerebral perfusion in comparison with the standard bi-exponential IVIM model, in a scan time suitable for clinical applications.

Materials and methods

MR imaging

This study was approved by the local institutional review board. Eight healthy volunteers (three women, five men; age 29 ± 4 years) were recruited. MR imaging was performed on a 1.5-T clinical system (Optima MR 450, GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) equipped with an eight-channel head coil. Since no specific IVIM protocol for the quantification of cerebral perfusion was provided by the vendor, we designed an optimized IVIM protocol using the vendor-supplied DWI sequence. DWI images were acquired using a single-shot spin-echo echo-planar imaging sequence with the diffusion-weighted gradients ($\delta/\Delta = 36/47$ ms) along three orthogonal directions and with the following parameters: ASSET factor = 2, repetition time/echo time (TR/TE) = 3000/75 ms, field of view (FOV) = 250×250 mm², matrix size = 128×128 , in-plane resolution = 1.95×1.95 mm², and 27 slices with a slice thickness of 4 mm without gap, bandwidth = 3906 Hz.

A CRLB analysis was performed to determine the optimal set of b values required to extract, with the best precision: (1) f , D^* and D for the bi-exponential IVIM model and (2) f , D^* , D and K for the DKI–IVIM model. We introduced for each model a figure of merit that takes into account the standard deviation of each parameter. The figures of merit were written as: $\Gamma_{\text{Bi-exponential IVIM}} = \frac{\sigma_f}{f} + \frac{\sigma_{D^*}}{D^*} + \frac{\sigma_D}{D}$, and $\Gamma_{\text{DKI-IVIM}} = \frac{\sigma_f}{f} + \frac{\sigma_{D^*}}{D^*} + \frac{\sigma_D}{D} + \frac{\sigma_K}{K}$, for the bi-exponential IVIM model and the DKI–IVIM model, respectively; $\sigma_f, \sigma_{D^*}, \sigma_D, \sigma_K$, are the CRLB computed values, while f, D^*, D and K represent the target values of these parameters. The minimization procedure of the figure of merit was performed numerically using Mathematica (Wolfram Research Champaign, IL, USA). The target values were chosen in accordance with the literature [27].

Although a minimum of four b values and five b values was required for the bi-exponential IVIM model and the DKI–IVIM model, respectively, this minimum was increased to eight b values to improve precision, while keeping the scan time suitable for clinical applications. Finally, the optimum b values set obtained through this procedure was: 0, 60, 80, 300, 400, 900, 1000 and 1500 s/mm². The maximum b value was chosen to ensure adequate SNR for quantification in both grey and white matter [20]. The total acquisition time of the IVIM MR sequence was 4 min. Furthermore, for segmentation purposes T1-weighted anatomical images were acquired with a 3-D gradient echo acquisition (TR/TE = 10.8/4.4 ms, inversion time = 500 ms).

Hyperventilation challenge

The first IVIM measurement was performed while the subject breathed normally (normoventilation condition, NV). Then, the hypocapnia condition was achieved through hyperventilation, with the aid of metronome beeps played over the headphones to pace the subject's breathing twice as fast as in NV condition [28]. During this hyperventilation challenge, the CO₂ respiratory levels and the ventilation rate were continuously monitored using a nasal cannula; a gas sampler/analyzer displayed the end-tidal partial pressure of CO₂ (P_{ET}CO₂) in mmHg and the ventilation rate in breaths per minute. Once the subject was in a stationary condition (hyperventilation condition, HV), a second IVIM measurement was performed. The P_{ET}CO₂ and ventilation rate were measured each minute during the IVIM acquisitions in both NV and HV conditions, to ensure the efficiency of the hyperventilation challenge. Values of P_{ET}CO₂ were used as an indirect measure of the arterial partial pressure of CO₂ (P_aCO₂).

Image processing

MR images were transferred to an independent workstation for post-processing. For each subject, the T1-weighted anatomical images were voxel-wise segmented into gray matter (GM), white matter (WM), and cerebrospinal fluid (CSF) probability maps using the FAST (FMRIB's Automated Segmentation Tool) tool in FSL (FMRIB Software Library, Oxford, UK). A gray matter mask was created at a threshold of 0.9 to mitigate partial volume effect with WM and CSF. The diffusion-weighted images in NV conditions and the gray matter mask were first co-registered together. Four regions of interest (ROIs) were drawn in the cerebellum GM, the thalamus GM, the frontal GM and the posterior GM. Then, the same co-registration procedure was applied to diffusion-weighted images in HV condition, and the four ROIs were copied to these images for subsequent comparison and analysis.

The IVIM analysis was subsequently performed with in-house MATLAB scripts (MATLAB 2016a, MathWorks, Natick, MA, USA) based on the nonlinear least-square fitting method with the Trust-Region algorithm.

The bi-exponential function in the conventional IVIM model is given by the expression:

$$\frac{S(b)}{S_0} = fe^{-bD^*} + (1-f)e^{-bD}, \quad (1)$$

where $S(b)$ and S_0 are the signal obtained with and without ($b = 0$ s/mm²) diffusion encoding, respectively. The DKI-IVIM model is described by the equation:

$$\frac{S(b)}{S_0} = fe^{-bD^*} + (1-f)e^{-bD + \frac{b^2 D^2 K}{6}}, \quad (2)$$

where K is the kurtosis factor that quantifies the deviation from the Gaussian behavior. $K = 0$ corresponds to the case of Gaussian diffusion.

The direct fitting method that estimates all IVIM parameters simultaneously has been shown to provide limited reliability and precision due to a limited number of samples, noise and non-linearity as reported in other IVIM studies [4, 29]. For this reason, a "segmented" technique considering the diffusion signal at high and low b values separately was used to analyze the IVIM data [30, 31]. The segmented algorithm consisted of three steps. First, since D^* is significantly greater than D , the effect of D^* on the signal can be considered negligible when b values are large enough (typically, for b values greater than 300 s/mm²). Thus D and K were obtained by fitting the signal (b values >300 s/mm²) to the function:

$$\frac{S(b > 300)}{S_0} = \frac{S_{\text{int}}}{S_0} e^{-bD}, \quad (3)$$

for the bi-exponential IVIM model, and to the function:

$$\frac{S(b > 300)}{S_0} = \frac{S_{\text{int}}}{S_0} e^{-bD + \frac{b^2 D^2 K}{6}}, \quad (4)$$

for the DKI-IVIM model.

In both cases, $\frac{S_{\text{int}}}{S_0}$ is the intercept of the normalized diffusion-related signal ($b > 300$ s/mm²) with the y -axis (in other terms, the normalized value of the signal at $b = 0$ s/mm² if no pseudo-diffusion component was present). In the second step, for both models the perfusion fraction was computed as: $f = 1 - \frac{S_{\text{int}}}{S_0}$. Finally, the Trust-Region algorithm was used to determine the value of the pseudo diffusion coefficient D^* based on Eq. (1) for the bi-exponential IVIM model and Eq. (2) for the DKI-IVIM model, using all data points and the values determined for D (D and K , for DKI-IVIM model) and f . The parameter fD^* , which has been associated with the blood-flow [8], was obtained by scalar multiplication.

For non-physiologically acceptable values of f (close to 1), that may reflect undetectable perfusion (vascular component vanishing), the perfusion fraction was set to zero while D^* was not defined.

Data analysis and statistical analysis

In order to compare the curve fitting results obtained with the bi-exponential IVIM and DKI-IVIM models, the Akaike information criterion (AIC) was used [32]:

$$\text{AIC} = N \ln(\text{SS}) + 2k, \quad (5)$$

where N is the sample size (number of points), SS is the sum of squared deviations and k the number of estimated parameters. The formula of the AIC value shows that the Akaike information criterion takes into account the goodness of the fit as well as the complexity of the model. The model with the lower AIC value is the preferred model. Therefore, for a given fit, the AIC difference between the two models was computed as follows: $\Delta AIC = AIC(\text{Biexponential}) - AIC(\text{DKI})$; given the above definition, a positive ΔAIC value indicates that the DKI-IVIM model is preferred over the bi-exponential IVIM; whereas a negative ΔAIC value indicates that the bi-exponential IVIM model is preferred over the DKI-IVIM model.

A paired Student t test was performed to determine the statistical differences between NV and HV conditions for all the estimated IVIM parameters with both IVIM models. A significant level of 0.05 was adopted.

Results

The efficiency of the hyperventilation challenge was validated by a significant decrease of the end-tidal partial pressure of CO_2 (P_{ETCO_2}), from the normoventilation to the hyperventilation condition ($p < 0.0001$). Figure 1 shows the P_{ETCO_2} levels during the IVIM protocol in both conditions. It is also noteworthy that the P_{ETCO_2} levels remained stable during both IVIM measurements.

Figure 2 shows an example of axial IVIM images ($b = 80 \text{ s/mm}^2$) in one volunteer (subject no. 5 in Tables 3, 4: male, 35-years-old) with the ROIs in the cerebellum GM, thalamus GM, posterior and frontal GM. In Fig. 3, the plot of the signal intensity as a function of the b values from the same volunteer, for the thalamus GM ROI under normoventilation (NV) and hyperventilation (HV), is presented. The bi-exponential IVIM (Fig. 3a) and DKI-IVIM (Fig. 3b) curve fit is represented by the solid lines, for each ventilatory condition. The effect of

the hyperventilation challenge on the perfusion can be revealed by visual inspection. Indeed, while the slope between $b = 300 \text{ s/mm}^2$ and $b = 1500 \text{ s/mm}^2$, which is proportional to the diffusion coefficient D , did not differ between NV and HV conditions, the slope between $b = 0 \text{ s/mm}^2$ and $b = 300 \text{ s/mm}^2$, which is proportional to the blood-flow related IVIM parameter fD^* , decreased under the HV condition with both IVIM models. Moreover, the y -intercept of the line fitted between $b = 300 \text{ s/mm}^2$ and $b = 1500 \text{ s/mm}^2$ was higher for the HV condition; this means that the perfusion fraction f in the HV condition was smaller than in the NV condition, as expected during a hyperventilation challenge, where the cerebral blood volume and flow are reduced. This observation was common to the two IVIM models investigated. On the other hand, when looking closer at the curve fit of the signal between $b = 300 \text{ s/mm}^2$ and $b = 1500 \text{ s/mm}^2$, in Fig. 3c, d a slight tendency to a better fit with the DKI-IVIM model for high b values, at least in NV

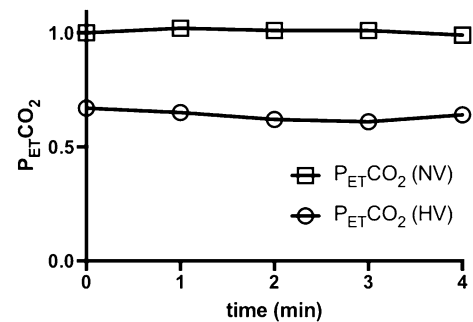


Fig. 1 P_{ETCO_2} time evolution at rest and during the hyperventilation challenge. Normalized P_{ETCO_2} time course (in minutes) averaged over all subjects each minute during IVIM acquisition. For normoventilation (NV) conditions, P_{ETCO_2} data were normalized to the initial values; for hyperventilation (HV) conditions, P_{ETCO_2} values were normalized to the NV values at the same time point. These time courses show, first, that the P_{ETCO_2} is approximately constant over the sequence duration and second, that there is a significant decrease of P_{ETCO_2} during the hyperventilation challenge

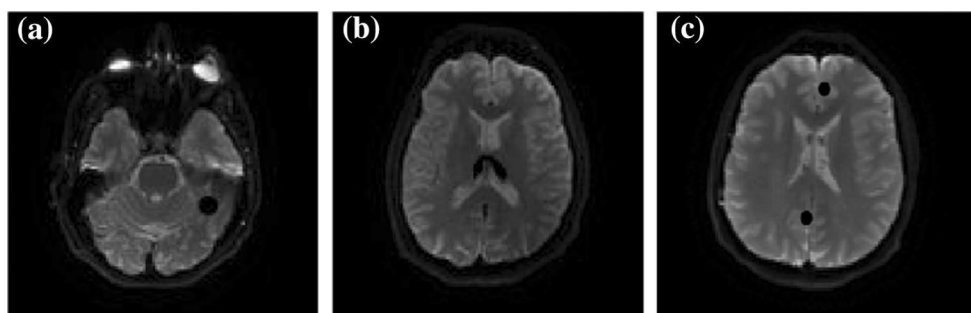
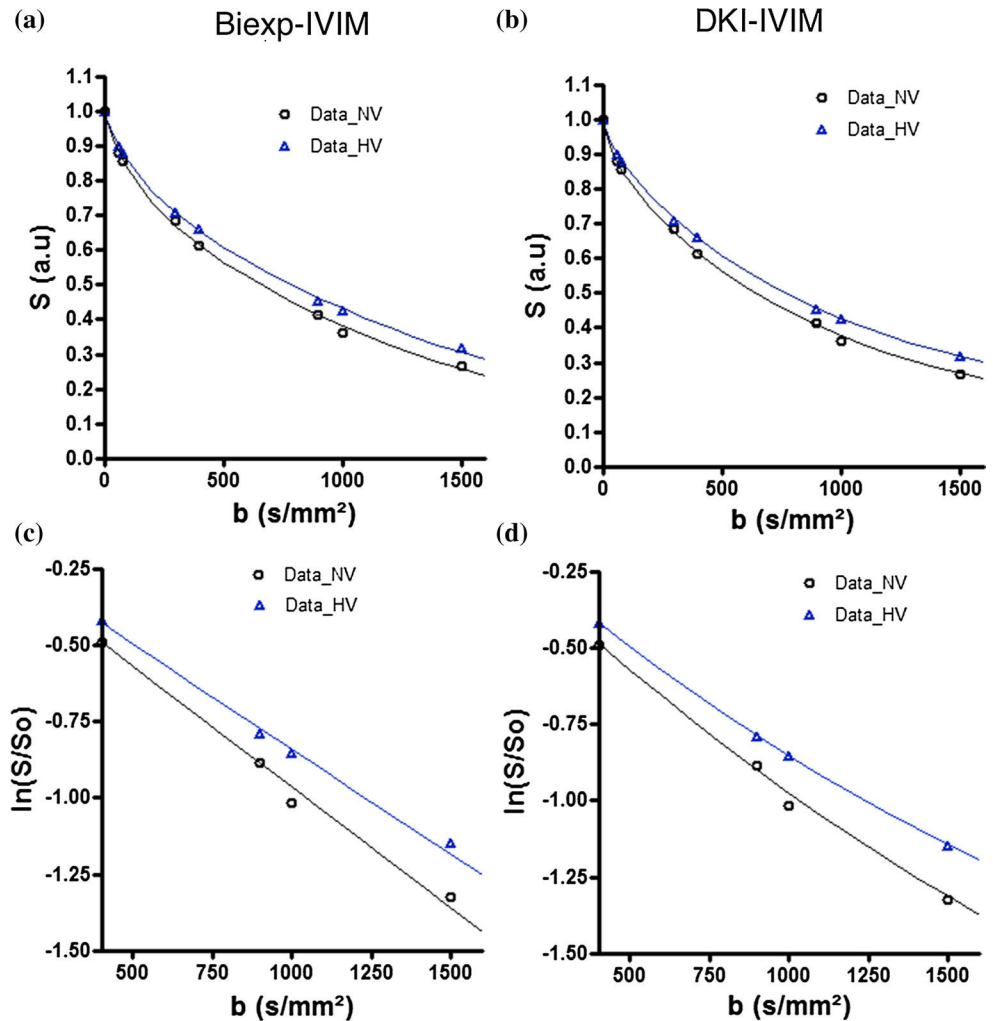


Fig. 2 ROI delineation. Example of ROI delineation on one single slice of diffusion-weighted images ($b = 80 \text{ s/mm}^2$) in the same subject. The free-hand ROI in cerebellum (a), thalamus (b), posterior and frontal (c) GM is depicted in black

Fig. 3 Example of IVIM analysis on the thalamus ROI. **a** An example of the IVIM signal decay in thalamus GM and the curve fitting with the bi-exponential IVIM (Biexp-IVIM) model, under normoventilation (NV) and hyperventilation (HV) conditions. The slope between $b = 0 \text{ s/mm}^2$ and $b = 300 \text{ s/mm}^2$, which represents an estimate of the blood flow related IVIM fD^* parameter, decreased during the hyperventilation condition. **b** The same IVIM signal decay in thalamus GM as in **a**, with DKI-IVIM curve fitting. **c** Zoom-in of **a**, for b values between $b = 300 \text{ s/mm}^2$ and $b = 1500 \text{ s/mm}^2$, plotted on logarithmic scale. **d** Zoom-in of **b**, for b values between $b = 300 \text{ s/mm}^2$ and $b = 1500 \text{ s/mm}^2$, plotted on logarithmic scale. The DKI-IVIM model appears to provide a better fit to the data, at least in the NV condition, when compared to the Biexp-IVIM model (c)



condition, could be noted. These findings were further supported by the analysis based on Akaike Information Criterion, which showed that the DKI-IVIM model was the more appropriate model to fit the data for both ventilatory conditions. As a matter of fact, the value ΔAIC (averaged over all ROIs, in both ventilatory conditions and for all volunteers) was significantly greater than zero ($p < 0.0001$).

The changes in the IVIM parameters induced by the hyperventilation were estimated using the two models. The statistics of the changes in the perfusion parameters f and fD^* , averaged over all volunteers in the four ROIs, is summarized in Table 1. Table 2 summarizes the changes in the diffusion parameters D and K . We observed a reduction of f and fD^* when the volunteers hyperventilated, with both the bi-exponential IVIM and the DKI-IVIM model, in the cerebellum and thalamus GM ROIs. Concerning the perfusion fraction f , the differences were most statistically significant with a -43.7% change in the cerebellum GM ($p = 0.011$) and a -47.7% change in the thalamus GM ($p = 0.012$), with the DKI-IVIM model, as also shown in

Fig. 4. The blood-flow related IVIM parameter fD^* significantly decreased in the cerebellum GM and thalamus GM ROIs, as assessed by the bi-exponential IVIM analysis. The DKI-IVIM model led to the same conclusion but displayed a higher sensitivity, in comparison to the bi-exponential IVIM model, to detect changes in fD^* for those two ROIs. On the other hand, in frontal and posterior GM, the reduction in f and fD^* did not reach statistical significance, either with DKI-IVIM or the bi-exponential IVIM model. An abnormal increase in fD^* was observed with the bi-exponential IVIM model in posterior GM.

No significant changes in the diffusion parameters D and K (DKI-IVIM model) and D (bi-exponential IVIM) were observed during the hyperventilation challenge, with the exception of the frontal GM that exhibited a slight significant increase.

Table 3 shows the changes in f and fD^* for each volunteer in the cerebellum ROI, chosen here as an example. A decrease of the perfusion parameters f and fD^* was observed with the DKI-IVIM model in all volunteers, with the exception of volunteer no. 4. The bi-exponential

Table 1 Summary of the statistics of the perfusion parameters f and fD^* ($\times 10^{-2}$ mm²/s) obtained with the bi-exponential IVIM and DKI-IVIM models

	Model	f_{NV}	$\Delta(f)/f$ (%)	fD^*_{NV}	$\Delta(fD^*)/fD^*$ (%)
Cerebellum GM	Biexp-IVIM	0.11 ± 0.04	-5.8 ± 25.1 ($p = 0.18$)	0.07 ± 0.04	$-18.8 \pm 30.1^*$ ($p = 0.034$)
	DKI-IVIM	0.06 ± 0.03	$-43.7 \pm 40.1^*$ ($p = 0.011$)	0.05 ± 0.03	$-50.6 \pm 32.1^*$ ($p = 0.011$)
Thalamus GM	Biexp-IVIM	0.11 ± 0.03	-11.7 ± 16.9 ($p = 0.086$)	0.10 ± 0.04	$-21.1 \pm 20.0^*$ ($p = 0.021$)
	DKI-IVIM	0.06 ± 0.02	$-47.7 \pm 34.7^*$ ($p = 0.012$)	0.10 ± 0.06	$-47.2 \pm 48.7^*$ ($p = 0.040$)
Posterior GM	Biexp-IVIM	0.11 ± 0.04	-13.0 ± 27.1 ($p = 0.21$)	0.07 ± 0.03	$22.8 \pm 22.8^*$ ($p = 0.035$)
	DKI-IVIM	0.05 ± 0.03	-30.4 ± 65.5 ($p = 0.72$)	0.04 ± 0.02	-43.05 ± 54.5 ($p = 0.14$)
Frontal GM	Biexp-IVIM	0.10 ± 0.02	1.64 ± 31.8 ($p = 0.95$)	0.08 ± 0.02	5.7 ± 50.6 ($p = 0.89$)
	DKI-IVIM	0.06 ± 0.03	-34.2 ± 43.6 ($p = 0.095$)	0.07 ± 0.03	-22.3 ± 69.3 ($p = 0.73$)

Baseline [in normoventilation (NV) condition] values and normalized percent changes averaged over all the volunteers during the hyperventilation challenge are reported. The results are expressed as mean \pm standard deviation

Asterisks indicate any significant changes during the hyperventilation challenge ($p < 0.05$)

Table 2 Summary of the statistics of the diffusion parameters D ($\times 10^{-3}$ mm²/s) and K obtained with the bi-exponential IVIM and DKI-IVIM models

	Model	D_{NV}	$\Delta(D)/D$ (%)	K_{NV}	$\Delta(K)/K$ (%)
Cerebellum GM	Biexp-IVIM	0.56 ± 0.05	-0.19 ± 4.74 ($p = 0.89$)	–	–
	DKI-IVIM	0.87 ± 0.07	2.9 ± 9.2 ($p = 0.36$)	0.74 ± 0.16	9.0 ± 28 ($p = 0.07$)
Thalamus GM	Biexp-IVIM	0.72 ± 0.03	-0.15 ± 5.8 ($p = 0.88$)	–	–
	DKI-IVIM	0.91 ± 0.07	3.2 ± 16 ($p = 0.50$)	0.62 ± 0.14	-3.8 ± 55 ($p = 0.53$)
Posterior GM	Biexp-IVIM	0.74 ± 0.07	-1.6 ± 6.4 ($p = 0.42$)	–	–
	DKI-IVIM	0.92 ± 0.12	-0.35 ± 11 ($p = 0.78$)	0.78 ± 0.19	0.69 ± 19 ($p = 0.65$)
Frontal GM	Biexp-IVIM	0.81 ± 0.04	$6.3 \pm 6.0^*$ ($p = 0.02$)	–	–
	DKI-IVIM	0.93 ± 0.05	$11.3 \pm 8.6^*$ ($p = 0.01$)	0.50 ± 0.13	$16.5 \pm 21.2^*$ ($p = 0.03$)

Baseline [in normoventilation (NV) condition] values and normalized percent changes averaged over all the volunteers during the hyperventilation challenge are reported. The results are expressed as mean \pm standard deviation

Asterisks indicate any significant changes during the hyperventilation challenge ($p < 0.05$)

IVIM model yielded a decrease of f and fD^* in all volunteers but nos. 1, 4 and 5. Furthermore, the decrease observed in f and fD^* with the bi-exponential IVIM model was substantially smaller than that observed with the DKI-IVIM model. In Table 4, the changes in D and

K , induced by the hyperventilation challenge, are shown for each volunteer in the cerebellum ROI. The changes in D and K were much smaller than the changes observed in f and fD^* , with the majority of the changes (in D and K) being less than 10%.

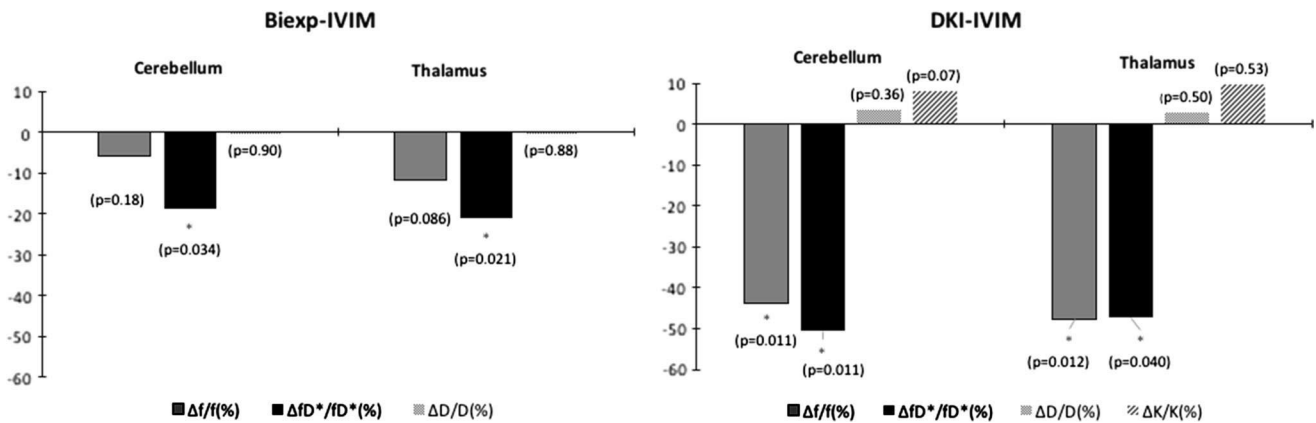


Fig. 4 Normalized percent changes during the hyperventilation challenge. Normalized percent changes for the perfusion and diffusion IVIM parameters averaged over all volunteers during the hyperventi-

lation challenge. For each model, a paired Student *t* test (level of significance $p < 0.05$) was performed

Table 3 Individual normalized percent changes of the IVIM perfusion parameters *f* and *fD** obtained with the bi-exponential IVIM and DKI-IVIM models in the cerebellum gray matter ROI, from the eight healthy volunteers during the hyperventilation challenge

Volunteer no.	Model	$\Delta f/f(\%)$	$\Delta fD^*/fD^*(\%)$
1	Biexp-IVIM	45.8	40.4
	DKI-IVIM	-90.3	-99.9
2	Biexp-IVIM	-21.4	-39.0
	DKI-IVIM	-37.3	-54.8
3	Biexp-IVIM	-37.9	-45.2
	DKI-IVIM	-66.7	-73.2
4	Biexp-IVIM	9.1	14.4
	DKI-IVIM	37.5	10.7
5	Biexp-IVIM	0.0	-39.4
	DKI-IVIM	-36.1	-65.0
6	Biexp-IVIM	-17.6	-27.6
	DKI-IVIM	-71.8	-36.8
7	Biexp-IVIM	-11.1	-27.9
	DKI-IVIM	-19.2	-43.4
8	Biexp-IVIM	-13.4	-26.3
	DKI-IVIM	-65.1	-42.3

Discussion

In the current study, IVIM diffusion decays were acquired in eight healthy volunteers in normo- and hyper-ventilation conditions; this latter condition is known to induce cerebral hypoperfusion, thus mimicking a physiological event that might occur in a number of pathologies. Two models were investigated to analyze the IVIM diffusion decays: the “standard” bi-exponential IVIM model and the DKI-IVIM model. The DKI-IVIM model appeared to be the better model, based on the Aikake Information

Criterion and on the higher sensitivity to detect the changes in perfusion induced by the hyperventilation condition.

A significant reduction in both *f* and *fD** was found with the DKI-IVIM model during the hyperventilation challenge in the cerebellum and thalamus GM ROIs. A trend toward reduction of *f* and *fD** for the frontal and posterior GM ROIs was also observed.

In comparison, using the bi-exponential IVIM model, only a significant decrease in *fD** was observed in the cerebellum and thalamus GM ROIs. In posterior GM, the abnormal increase in *fD** could be due to partial volume confounding effects, arising from both white matter and cerebro-spinal fluid contamination. In general, it is noteworthy that the frontal and posterior GM ROIs exhibit moderate-to-severe confounding effects of partial volume, despite the segmentation procedure, due to their location. Averaged over all volunteers, the perfusion parameters estimated in these ROIs showed a larger variance, compared to the cerebellum and the thalamus; similar observations were also reported in a previous study [25].

The bi-exponential IVIM model allows for the simultaneous quantification of the water diffusion and of the perfusion in the capillary microcirculation. With respect to the water diffusion, this model does not consider the non-Gaussian behavior related to restricted/hindered diffusion, which might play an important role at higher *b* values. The DKI model is one of the alternate models that addresses this non-Gaussian behavior of water diffusion [14]; it has been widely explored this last decade providing encouraging results for improved tissue characterization [16–18]. However, the DKI method implementation and its extension to IVIM requires inevitably longer scan times to acquire data at higher *b* values and with enough SNR; furthermore, in

Table 4 Individual normalized percent changes of the IVIM diffusion parameter D (for the bi-exponential IVIM model) and D and K (for the DKI-IVIM model) in the cerebellum gray matter ROI, from the eight healthy volunteers during the hyperventilation challenge

Volunteer no.	Model	$\Delta D/D$ (%)	$\Delta K/K$ (%)
1	Biexp-IVIM	7.7	
	DKI-IVIM	18.5	17.6
2	Biexp-IVIM	-6.9	
	DKI-IVIM	-8.7	7.8
3	Biexp-IVIM	2.0	
	DKI-IVIM	1.6	-4.7
4	Biexp-IVIM	1.6	
	DKI-IVIM	-2.4	-6.8
5	Biexp-IVIM	3.0	
	DKI-IVIM	14.9	16.5
6	Biexp-IVIM	-1.8	
	DKI-IVIM	2.8	13.0
7	Biexp-IVIM	-1.8	
	DKI-IVIM	-1.3	0.8
8	Biexp-IVIM	-5.3	
	DKI-IVIM	1.3	19.4

comparison to the bi-exponential approach, the DKI-IVIM model adds another degree of freedom to the nonlinear least-squares fitting, that is already SNR demanding. For these reasons, probably, widespread clinical applications of DKI have been so far limited [15–18, 20]. On the other hand, DKI-IVIM has the advantage of providing an estimation of the kurtosis factor (K), which might represent a potential complementary biomarker of tissue diffusivity.

The kurtosis factor K could be of interest for clinical applications, as preliminary studies report in oncology [19, 33]. K is a phenomenological index that does not have a direct biophysical interpretation but can be correlated indirectly to biophysical processes or indexes. It has been hypothesized that the kurtosis factor at least might reflect the interaction of water molecules with cell membranes and intracellular components [34, 35]. The DKI-IVIM incorporates the non-Gaussian DKI diffusion model into IVIM imaging, and thus it provides a measure of water diffusion, perfusion and kurtosis in a given tissue.

The application of DKI-IVIM in clinical settings requires short scan times; to this aim, it is crucial to optimize the pulse sequence parameters. In the current study, an optimized IVIM protocol was developed using the CRLB approach to identify the optimal b values for improved precision of the parameters D , f , D^* and K . Eight b values ranging from 0 to 1500 s/mm² were used, for a total scan time of 4 min. The study protocol included an hyperventilation challenge. This challenge is well known to induce a reduction in cerebral perfusion associated with

hypocapnia conditions [22, 28] characterized by simultaneous CBV and CBF decrease. The use of this challenge allows for mimicking a perfusion impairment similar to that which occurs in ischemic stroke, for instance. The end-tidal partial pressure of CO₂ ($P_{ET}CO_2$) was monitored during the challenge to corroborate that the physiologic effects of hypocapnia was indeed taking place during the IVIM acquisitions. On the other hand, no significant correlation was found between the perfusion parameters and the difference of $P_{ET}CO_2$. This could probably be ascribed to the small cohort size ($n = 8$).

In the IVIM model, the parameter f reflects the capillary blood volume fraction and the parameter fD^* represents an index proportional to the capillary blood flow; indeed, a correlation between f and CBV measured by dynamic susceptibility contrast (DSC-MRI) has been reported in brain gray matter [9] and gliomas [20]; the fD^* has been shown to be a sensitive metric to quantify cerebral blood flow [36, 37]. Furthermore, theoretical relationships between f and CBV and between fD^* and CBF were proposed [6] but they require the knowledge of the capillary geometry, which is likely to vary with anatomy and pathologies; overall, these theoretical relationships remain still an object of debate [9, 38]. In the current study, a decrease in both f and fD^* (with the DKI-IVIM model) was observed during the hyperventilation challenge; thus, the results of our work corroborate the idea that IVIM-derived parameters f and fD^* are valid physiological markers of perfusion; as such, they are of interest in investigations of pathologies that affect the status of the capillary network.

This study suffers from some limitations. The number of subjects was small. Furthermore, the maximum value of the b factor was limited to 1500 s/mm², which may not be the optimal value, according to kurtosis non-Gaussian theory. Another limitation of the current study is that the data analysis was performed on regions of interest rather than on a voxel-by-voxel basis. In the supplementary materials, parametric maps of f and fD^* are shown. The quality of these maps needs to be improved; to estimate the IVIM parameters on a voxel-by-voxel fashion, it will be necessary to increase the number of acquired b values and/or the number of averages, at the expense of increasing the scan time. Another possible option would be to perform the measurements on a 3T MR system, which will ensure a higher SNR.

Acknowledgements This study was supported by the Conseil Scientifique et Méthodologique (CSM) of the University Hospital of Martinique (CHU).

Author contribution Pavilla: protocol/data collection/data analysis; Gambarota: protocol/data analysis/project development; Arrigo: protocol/data collection management/project development; Mejdoubi: Protocol/project development; Duvauferrier: protocol/

project development; Saint-Jalmes: protocol/data analysis/project development

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors each declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were approved by the appropriate ethics committee and were therefore performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M (1986) MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161:401–407
- Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M (1988) Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 168:497–505
- Koh D-M, Collins DJ, Orton MR (2011) Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: reality and challenges. *AJR Am J Roentgenol* 196:1351–1361
- Luciani A, Vignaud A, Cavet M, Nhieu JTV, Mallat A, Ruel L, Laurent A, Deux J-F, Brugieres P, Rahmouni A (2008) Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging—pilot study. *Radiology* 249:891–899
- Le Bihan D (2008) Intravoxel incoherent motion perfusion MR imaging: a wake-up call I. *Radiology* 249:748–752
- Le Bihan D, Turner R (1992) The capillary network: a link between IVIM and classical perfusion. *Magn Reson Med* 27:171–178
- Wirestam R, Borg M, Brockstedt S, Lindgren A, Holtås S, Ståhlberg F (2001) Perfusion-related parameters in intravoxel incoherent motion MR imaging compared with CBV and CBF measured by dynamic susceptibility-contrast MR technique. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987 42:123–128
- Federau C, O'Brien K, Meuli R, Hagmann P, Maeder P (2014) Measuring brain perfusion with intravoxel incoherent motion (IVIM): initial clinical experience: brain IVIM: initial clinical experience. *J Magn Reson Imaging* 39:624–632
- Wu W-C, Chen Y-F, Tseng H-M, Yang S-C, My P-C (2015) Caveat of measuring perfusion indexes using intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging in the human brain. *Eur Radiol* 25:2485–2492
- Mulkern RV, Haker SJ, Maier SE (2009) On high b diffusion imaging in the human brain: ruminations and experimental insights. *Magn Reson Imaging* 27:1151–1162
- Clark CA, Le Bihan D (2000) Water diffusion compartmentation and anisotropy at high b values in the human brain. *Magn Reson Med* 44:852–859
- Sehy JV, Ackerman JJJ, Neil JJ (2002) Evidence that both fast and slow water ADC components arise from intracellular space. *Magn Reson Med* 48:765–770
- Bennett KM, Schmainda KM, Bennett RT, Rowe DB, Lu H, Hyde JS (2003) Characterization of continuously distributed cortical water diffusion rates with a stretched-exponential model. *Magn Reson Med* 50:727–734
- Jensen JH, Helpert JA (2010) MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed* 23:698–710
- Rosenkrantz AB, Padhani AR, Chenevert TL, Koh D-M, De Keyser F, Taouli B, Le Bihan D (2015) Body diffusion kurtosis imaging: basic principles, applications, and considerations for clinical practice. *J Magn Reson Imaging* 42:1190–1202
- Weber RA, Hui ES, Jensen JH, Nie X, Falangola MF, Helpert JA, Adkins DL (2015) Diffusional kurtosis and diffusion tensor imaging reveal different time-sensitive stroke-induced microstructural changes. *Stroke* 46:545–550
- Zhu J, Zhuo C, Qin W, Wang D, Ma X, Zhou Y, Yu C (2015) Performances of diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging in detecting white matter abnormality in schizophrenia. *NeuroImage Clin* 7:170–176
- Bai Y, Lin Y, Tian J, Shi D, Cheng J, Haacke EM, Hong X, Ma B, Zhou J, Wang M (2016) Grading of gliomas by using monoexponential, biexponential, and stretched exponential diffusion-weighted MR imaging and diffusion kurtosis MR imaging. *Radiology* 278:496–504
- Lu Y, Jansen JFA, Mazaheri Y, Stambuk HE, Koutcher JA, Shukla-Dave A (2012) Extension of the intravoxel incoherent motion model to non-Gaussian diffusion in head and neck cancer. *J Magn Reson Imaging* 36:1088–1096
- Wu W-C, Yang S-C, Chen Y-F, Tseng H-M, My P-C (2016) Simultaneous assessment of cerebral blood volume and diffusion heterogeneity using hybrid IVIM and DK MR imaging: initial experience with brain tumors. *Eur Radiol*. doi:10.1007/s00330-016-4272-z
- De Luca A, Bertoldo A, Froeling M (2016) Effects of perfusion on DTI and DKI estimates in the skeletal muscle: effects of perfusion on DTI and DKI in muscle. *Magn Reson Med*. doi:10.1002/mrm.26373
- Kety SS, Schmidt CF (1946) The effects of active and passive hyperventilation on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption, cardiac output, and blood pressure of normal young men. *J Clin Invest* 25:107–119
- Moreton FC, Dani KA, Goutcher C, O'Hare K, Muir KW (2016) Respiratory challenge MRI: practical aspects. *NeuroImage Clin* 11:667–677
- Zhang J, Zhou D, Nguyen TD, Spincemaille P, Gupta A, Wang Y (2016) Cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂) mapping with hyperventilation challenge using quantitative susceptibility mapping (QSM). *Magn Reson Med*. doi:10.1002/mrm.26253
- Federau C, Maeder P, O'Brien K, Browaeys P, Meuli R, Hagmann P (2012) Quantitative measurement of brain perfusion with intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 265:874–881
- Leporq B, Saint-Jalmes H, Rabrait C, Pilleul F, Guillaud O, Dumortier J, Scoazec J-Y, Beuf O (2015) Optimization of intravoxel incoherent motion imaging at 3.0 tesla for fast liver examination: optimization of liver motion imaging at 3.0 T. *J Magn Reson Imaging* 41:1209–1217
- Federau C, Sumer S, Becce F, Maeder P, O'Brien K, Meuli R, Wintermark M (2014) Intravoxel incoherent motion perfusion imaging in acute stroke: initial clinical experience. *Neuroradiology* 56:629–635
- Tancredi FB, Hoge RD (2013) Comparison of cerebral vascular reactivity measures obtained using breath-holding and CO₂ inhalation. *J Cereb Blood Flow Metab* 33:1066–1074

29. Suo S, Cao M, Zhu W, Li L, Li J, Shen F, Zu J, Zhou Z, Zhuang Z, Qu J, Chen Z, Xu J (2016) Stroke assessment with intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI: IVIM diffusion-weighted MRI for human stroke. *NMR Biomed* 29:320–328
30. Suo S, Lin N, Wang H, Zhang L, Wang R, Zhang S, Hua J, Xu J (2015) Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of breast cancer at 3.0 tesla: comparison of different curve-fitting methods: different IVIM analyses in breast cancer. *J Magn Reson Imaging* 42:362–370
31. Barbieri S, Donati OF, Froehlich JM, Thoeny HC (2016) Impact of the calculation algorithm on biexponential fitting of diffusion-weighted MRI in upper abdominal organs. *Magn Reson Med* 75:2175–2184
32. Akaike H (1974) A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Autom Control* 19:716–723
33. Yuan J, Yeung DKW, Mok GSP, Bhatia KS, Wang Y-XJ, Ahuja AT, King AD (2014) Non-gaussian analysis of diffusion weighted imaging in head and neck at 3T: a pilot study in patients with nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One* 9:e87024
34. Le Bihan D (2013) Apparent diffusion coefficient and beyond: what diffusion MR imaging can tell us about tissue structure. *Radiology* 268:318–322
35. Grinberg F, Farrher E, Ciobanu L, Geffroy F, Le Bihan D, Shah NJ (2014) Non-gaussian diffusion imaging for enhanced contrast of brain tissue affected by ischemic stroke. *PLoS One* 9:e89225
36. Federau C, Meuli R, O'Brien K, Maeder P, Hagmann P (2014) Perfusion measurement in brain gliomas with intravoxel incoherent motion MRI. *Am J Neuroradiol* 35:256–262
37. Federau C, O'Brien K, Birbaumer A, Meuli R, Hagmann P, Maeder P (2015) Functional mapping of the human visual cortex with intravoxel incoherent motion MRI. *PLoS One* 10:e0117706
38. Bisdas S, Braun C, Skardelly M, Schittenhelm J, Teo TH, Thng CH, Klose U, Koh TS (2014) Correlative assessment of tumor microcirculation using contrast-enhanced perfusion MRI and intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI: is there a link between them? *NMR Biomed* 27:1184–1191

Annexe C

Protocole de recherche clinique CISIVIM (Cerebral Ischemic Stroke IVIM)

Protocole actuel (version 2.1 du 20 Février 2017) avec la validation d'un amendement au protocole initial pour le passage de l'IRM1,5T à l'IRM 3T dont le service d'imagerie du CHU bénéficie depuis Janvier 2017.

Caractérisation par IRM de la perfusion cérébrale sans injection par différentes méthodes d'analyse du signal de diffusion en mode IVM, à 3T dans la discordance « diffusion-perfusion » de l'AVC ischémique en phase aiguë

CISVIM

Code IS/B/14

PROTOCOLE D'ÉVALUATION DES SOINS COURANTS

Version n°21 en date du 20 février 2017

avant reçu l'avis favorable du CPP le 18/11/2015

Numéro EudraCT : 2015-003098-14

Cette recherche a obtenu le financement : Appel à Projet Local - CHU de Martinique

Promoteur :

CHU de MARTINIQUE
Hôpital Pierre Zobda Quimam, CS
90632 97261 Fort-de-France Cedex
Tél : 0596 55 23 40 - Fax 0596 75 84 01

Investigateur principal :

Pr Régis DUVAUFERRIER
Radiologue Musculo-Squelettique et Neurologique

CHU DE MARTINIQUE

Hôpital Pierre Zobda Quimam, CS
90632 97261 Fort-de-France cedex
Tél : 0596 55 21 84 Fax : 0596 75 16 68

Courriel : regis.duvauferrier@chu-fortdefrance.fr

Personne qui réalise la recherche :

Aude PAVILLA
Ingénieur Physicien (Doctorante)
Radiologie Musculo-Squelettique et Neurologique

CHU DE MARTINIQUE

Hôpital Pierre Zobda Quimam, CS
90632 97261 Fort-de-France cedex
Mail : aude.pavilla@gmail.com
Tél : 0696 34 32 55

Centre de Méthodologie et de Gestion des données :

UNITÉ DE SOUTIEN MÉTHODOLOGIQUE A LA RECHERCHE (USMR)
Dr Christian DERANCOURT
Méthodologiste

CHU DE MARTINIQUE

Hôpital Pierre Zobda Quimam, CS
90632 97261 Fort-de-France cedex
Tél. 0596 59 26 96 ♦ 0596 75 76 52

Courriel : christian.derancourt@chu-fortdefrance.fr

Ce protocole a été conçu et rédigé à partir de la version 2.0 du
01/09/2011 du protocole-type de la DIRC Sud-Ouest
Outre-Mer

Historique des mises à jour du protocole

Version	Date	Raison de la mise à jour
1.0	11/06/2015	Rédaction initiale
1.1	10/09/2015	Prise en compte des remarques du CPP
2.0	11/03/2016	Modification substantielle N°1
2.1	20/02/2017	Modification non substantielle N°1

Caractérisation par IRM de la perfusion cérébrale sans injection par différentes méthodes d'analyse du signal de diffusion avec le modèle IVIM, à 3T dans la discordance « diffusion-perfusion » de l'AVC ischémique en phase aiguë

CISIVIM

Code : 15/B/14
Version n°2_1 en date du 20 Février 2017**Promoteur**

CHU DE MARTINIQUE
Hôpital Pierre Zobda Quitman,
CS 90632 97261 Fort-de-
France Cedex
Tél : 05 96 55 23 40 - Fax : 05 96 75 84 01
Courriel : secretariatgeneral@chu-fortdefrance.fr

à Fort-de-France, le :

M. Nicolas ESTIENNE
Directeur Général
Signature

à Fort-de-France, le :

Investigateur principal
Pr Régis DUVAUFERRIER
Radiologue Musculo-Squelettique et Neurologique
CHU DE MARTINIQUE
Hôpital Pierre Zobda Quitman,
CS 90632 97261 Fort-de-
France cedex
Tél 0596 55 21 84 – Fax 0596 75 16 68
Courriel: regis.duvaufferrier@chu-fortdefrance.fr

Pr Régis DUVAUFERRIER
Signature

Promoteur

CHU DE MARTINIQUE
Hôpital Pierre Zobda Quitman, CS 90632
97261 Fort-de-France Cedex
tel. 0596 55 23 40 ♦ 0596 75 84 01
Courriel : secretariatgeneral@chu-fortdefrance.fr

Délégation à la Recherche Clinique et à
Innovation (DRCI)

CHU DE MARTINIQUE
Hôpital Pierre Zobda Quitman, CS 90632
97261 Fort-de-France cedex
Tél : 0596 55 26 96 - Fax : 0596 75 76 52

Investigateur principal :

Pr Régis DUVAUFERRIER
Radiologue Musculo-Squelettique et
Neurologique
CHU DE MARTINIQUE
Hôpital Pierre Zobda Quitman, CS 90632
97261 Fort-de-France cedex
Tél : 0596 55 21 84 – Fax : 0596 75 16 68
Courriel: regis.duvaufferrier@chu-fortdefrance.fr

Cédric CONTARET

Chef de Projet –R elais Opérationnel
GIRCI Courriel: cedric.contaret@chu-fortdefrance.fr

Carole CONSTANCY

Attachée de Recherche Clinique
Courriel : carole.constancy@chu-fortdefrance.fr

Personne qui réalise la recherche

Aude PAVILLA
Ingénieur Physicienne (Doctorante)
Radiologue Musculo-Squelettique et
Neurologique
CHU DE MARTINIQUE
Hôpital Pierre Zobda Quitman, CS 90632
97261 Fort-de-France cedex
Tél : 0696 34 32 55
Courriel : aude.pavilla@gmail.com

Autres spécialités

Expertise de l'équipe METRIQ
(MÉTRologie en Imagerie Quantitative) du
laboratoire LITS (Laboratoire du Traitement
du Signal et de l'Image)
Université de Rennes 1
Campus de Beaulieu, Bât
22 35042 RENNES Cedex
Tél : +33 2 23 23 62 20 - Fax : +33 2 23 23 69
17

Responsable de l'équipe
METRIQ herve.sainte-helmes@univ-rennes1.fr

Centre de Méthodologie et de Gestion des données

Unité de Soutien Méthodologique à la
Recherche (USMR)
CHU DE MARTINIQUE
Hôpital Pierre Zobda Quitman,
CS 90632 97261 Fort-de-France cedex
Tél : 0596 55 26 96 - Fax : 0596 75 76 52

Docteur Christian DERANCOURI

Méthodologiste
Courriel: christian.derancouri@chu-fortdefrance.fr

Rishika BANYPDEN

Biostatisticienne - Epidémiologiste Courriel :
rishika.bandyden@chu-fortdefrance.fr

PROTOCOLE D'ÉVALUATION DES SOINS COURANTS..... 1

Historique des mises à jour du protocole..... 2

PRINCIPAUX CORRESPONDANTS..... 4

1- RESUME DE LA RECHERCHE.....	7
2- JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE.....	15
3- OBJECTIFS.....	17
4- CRITERES D'ELIGIBILITE.....	17
5- CRITERES D'ÉVALUATION.....	18
6- DEROULEMENT DE LA RECHERCHE.....	18
7- GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES.....	24
8- ASPECTS STATISTIQUES.....	24
9- DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET AUX DOCUMENTS SOURCES.....	25
10- CONTRÔLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE.....	26
11- CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES.....	27
12- Conservation des documents et des données relatives à la recherche.....	28
12. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	30
14 Notes d'information.....	32

Note d'information en situation d'urgence : REPRÉSENTANT DU PATIENT.....:35
15. ANNEXES.....: 39

ANNEXE 1 – Paramètres des séquences du protocole standard AVC.....:39

ANNEXE 2 : Descriptif des séquences supplémentaires au protocole standard AVC.....: 40

ANNEXE 3 : Critères d'analyses des différentes méthodes d'évaluation de la « discordance»
diffusion-perfusion.....: 43

ANNEXE 4 : NIHSS score.....

ANNEXE 5 : Avis CPP

ANNEXE 6 : Attestation d'assurance.....

LISTE DES ABBREVIATIONS

AVC	Accident vasculaire cérébral
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
VSC	Volume sanguin cérébral
DSC	Débit sanguin cérébral
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
TTM	Temps de transit moyen
IWM	Intravoxel Incoherent Motion
ASL	Arterial Spin Labelling
CEA	Commissariat à l'énergie atomique
LTSI	Laboratoire du traitement du Signal
pCASL	Pseudo Continuous ASL
RTFA	Real Time Field Adjustment
TR	Temps de répétition
TE	Temps d'écho
NEX	Nombre d'excitation
FOV	Field of View (champ de vue)
3D TOF ARM	Séquence 3D time of Flight (temps de vol) d'angiographie par résonance magnétique
PLD	Post Labelling Delay
DWI	Diffusion weighted imaging
PWI	Perfusion weighted imaging
EPI	Echo Planar Imaging
NNLS	Non negative least squares (algorithm)
EG	Echo de gradient
T2* DSC	T2* Dynamic susceptibility contrast

1- RESUME DE LA RECHERCHE

PROMOTEUR	CHU DE MARTINIQUE Hopital Pierre Zobda Quitman, CS 90632 97261 Fort-de-France Cedex
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Dr Medhi MEJDUBI Radiologie Musculo-Squelettique et Neurologique CHU DE MARTINIQUE Hopital Pierre Zobda Quitman, CS 90632 97261 Fort-de-France cedex
TITRE	Caractérisation par IRM de la perfusion cérébrale sans injection par différentes méthodes d'analyse du signal de diffusion avec le modèle IVIM, à 3T dans la discordance « diffusion-perfusion » dans le cadre de la prise en charge de l'AVC ischémique en phase aigüe
TITRE ABREGÉ	CISVIM
VERSION DU PROTOCOLE	Version n°2.1 du 20/02/2017
JUSTIFICATION/ CONTEXTE	La Martinique est un département français avec un nombre d'AVC (Accident Vasculaire Cérébral) d'origine ischémique et/ou hémorragique très important : environ 700 nouveaux cas d'AVC sont recensés chaque année, soit une incidence comparable à celle de la métropole malgré une fréquence des facteurs de risque plus élevée (obésité, diabète, hypertension et dyslipycyose). Un homme prise en charge autour d'une équipe neurologique experte en pathologie vasculaire et un fort accent mis sur la sensibilisation et l'éducation de la population à cette pathologie (via le réseau dédié Emmanuel) ont permis de la normaliser (incidence 1,6 fois celle de la métropole en 2000). Par sa fréquence et la population concernée grandissante, l'AVC est devenu un sujet préoccupant en matière de santé publique par la mortalité et les coûts de prise en charge conséquents engendrés. La prise en charge de l'AVC ischémique repose sur l'établissement d'une « discordance » diffusion-perfusion à partir de laquelle une zone de pénombre correspondant à une région hypo-perfusée (diminution du débit sanguin cérébral – DSC-) sans risque de nécrose tissulaire peut être déterminée. La décision de thrombolyse du patient sur le critère du bénéfice/risque chirurgical s'appuie sur l'étendue de cette zone de pénombre indiquant les tissus récupérables. Deux séquences, l'une pour la diffusion, l'autre pour la perfusion sont nécessaires pour sa détermination. Avant le développement de l'ASL (arterial spin labelling), séquence de perfusion par marquage de spins, la séquence de perfusion utilisée nécessitait l'injection de produit de contraste par voie intraveineuse (IV) contraignant la détermination de la pénombre aux seuls patients n'ayant pas de contre-indications. L'IVIM (Intravoxel Incoherent Motion) est une autre méthode qui permet la caractérisation simultanée de la diffusion et de la perfusion sans injection. La perfusion est approchée simplement par analogie avec la diffusion par un coefficient dit de « pseudo-diffusion » pour des faibles valeurs du

SCHEMA DE LA RECHERCHE	Etude pronostique exploratoire longitudinale monocentrique (soums courants)
CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Admission aux urgences du CHU de MARTINIQUE ▪ Suspicion d'AVC (aphasie, hémiparésie) ▪ Durée des symptômes évocateurs d'AVC inférieure ou égale à 5 jours ▪ Heure pour les patients en phase subaigüe. ▪ Heure après le début des symptômes \leq 6 H pour les patients en phase aigüe ▪ phase aigüe ▪ Cas de discordance entre la clinique et l'imagerie de diffusion (présence de signes cliniques et absence de lésion à l'imagerie/ ▪ disproportion signes cliniques et taille de la lésion à l'imagerie). ▪ Patient majeur affilé ou bénéficiaire d'un régime de sécurité ▪ sociale. ▪ Accord verbal pour acceptation de participer à l'étude et au suivi. ▪ proposé.
CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durée des symptômes évocateurs d'AVC supérieure à 5 jours ▪ pour les patients en phase subaigüe. ▪ Heure après le début des symptômes $>$6 H pour les patients en phase aigüe ▪ phase aigüe ▪ Transformation hémorragique ▪ Lésions infra-tentorielles ▪ Lésion de diamètre trop petit $<$2mm
CRITERES DE NON	
OBJECTIFS	<p>Objectif principal Evaluer la méthode IVIM pour la mesure de la discordance diffusion-perfusion dans l'AVC en phase aigüe.</p> <p>Objectifs secondaires Définir les valeurs les plus pertinentes de b pour l'étude de la perfusion cérébrale par les différents ajustements de la méthode IVIM. Identifier la valeur pronostique à court terme de la discordance mesurée avec la méthode IVIM et comparaison avec les différentes méthodes de perfusion (perfusion injectée IV/ASL).</p>
facteur de pondération en diffusion b (Apprent Diffusion Coefficient low –ADC low- à b0 -blims/mm2). La problématique à laquelle nous nous intéresserons est la possibilité d'établir la discordance « diffusion-perfusion » avec la méthode IVIM en utilisant une unique séquence de diffusion. L'avantage majeur de cette faisabilité serait une diminution conséquente du temps d'examen améliorant de façon considérable la prise en charge urgente de cette pathologie qui nous l'avons rappelé est un enjeu de santé publique.	

<p>INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patient souffrant d'instabilité hémodynamique ▪ Cas de concordance entre la clinique et l'imagerie de diffusion ▪ Patient majeur non affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale. ▪ Refus de participer à l'étude ou de donner son accord verbal. ▪ Patients faisant l'objet du statut de personnes protégées ou vulnérables (personnes sous tutelle ou curatelle, personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, femmes enceintes ou allaitantes). ▪ Patient participant déjà à une autre recherche
<p>DEROULEMENT DE LA RECHERCHE</p>	<p>L'étude clinique sera menée au CHU de Montpellier. Dans un premier temps, l'équipe de neurologie qui prend en charge le patient recueillera les informations démographiques, les événements antécédents médicaux ainsi que les informations cliniques dans un questionnaire.</p> <p>L'équipe de neuroradiologie après avoir pris connaissance des informations du questionnaire réalise le protocole standard AVC plus « serene » le patient. Le neuroradiologue informe le patient éligible de l'étude en cours et recueille sa non-opposition pour sa participation à l'essai clinique. Par son accord verbal, le patient valide sa participation à l'étude et en cas d'incapacité la procédure d'urgence sera appliquée (voir note d'information 1b).</p> <p>Les séquences de l'étude CISVIM seront alors ajoutées par la suite au protocole standard AVC.</p> <p>Le protocole standard AVC comporte 5 séquences d'imagerie : Diffusion (2 valeurs de b : b=0 et 1000 s /mm²), T2*, FLAIR (Fluid Attenuated Inversion recovery), Angiogramme 3D TOF (Time of Flight), Perfusion ASL (pseudocontinuous ASL -pCASL-).</p> <p>Dans le cadre de l'étude CISVIM, les séquences suivantes seront ajoutées au protocole standard AVC :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 séquences (Diffusion pour un jeu étendu de valeurs de b, • Correction des distorsions de B0, perfusion injectée IV, séquence anatomique 3D T1 (pour segmentation) pour la phase de mise au point des séquences ; • 3 séquences (Séquence de diffusion VIM optimisée, perfusion injectée IV, séquence anatomique (3D T1) pour l'étude clinique. <p>L'ensemble des données démographiques, cliniques et radiologiques sera recueillie sous forme de fiche patient qui sera par la suite numérisée dans un fichier regroupant l'intégralité des résultats des participants de l'étude.</p>
<p>DEROULEMENT DE LA RECHERCHE</p>	<p>Critère de jugement principal</p> <p>Evaluation de la méthode VIM (ajustements mono-, bi- (Kurtosis) et multi exponentiel (NNS)) de la diffusion « pure ») par comparaison des diamètres de la lésion ischémique et de la pénombre ischémique (discordance diffusion- perfusion) avec ceux obtenus avec le protocole standard AVC :</p> <p>Diffusion (b0-b1000 du protocole standard AVC)- perfusion pCASL.</p>

<p>CRITERES D'EVALUATION</p>	<p>Critères secondaires de jugement</p> <p>Définition du jeu de valeurs de b optimales qui permet l'obtention du meilleur compromis entre le rapport signal sur bruit rapporté à la durée d'acquisition de la séquence et la sensibilité de la séquence à la perfusion. La séquence de diffusion VIM optimisée sera celle pour laquelle la sensibilité à la quantification de la perfusion et la durée d'acquisition par rapport au protocole standard seront optimales.</p>
<p>TAILLE D'ETUDE</p>	<p>100 patients seront à inclure</p>
<p>NOMBRE PREVU DE CENTRES</p>	<p>01 centre (service de radiologie)</p>
<p>DUREE DE LA RECHERCHE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durée de la période d'inclusion : 24 mois ▪ Durée de participation par patient : 01 jour ▪ Durée totale de la recherche : 25 mois
<p>ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES</p>	<p>Pour l'étude préliminaire de l'optimisation du jeu de valeurs de b nécessaire et suffisant, les critères d'analyse seront :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le rapport signal sur bruit rapporté à la durée d'acquisition de la séquence VIM, • la valeur critique (minimale) d'un facteur de mérite introduit permettant de minimiser l'erreur sur la détermination des paramètres de diffusion et perfusion VIM pour chaque approche VIM. • La sensibilité de la séquence VIM à la détermination des paramètres de perfusion. <p>Le gain de temps réalisé avec la séquence VIM optimisée sera quantifié par comparaison des durées des séquences du protocole standard AVC et de la séquence VIM.</p> <p>Pour l'aspect pronostique, les critères seront :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le diamètre de la zone cytotoxique • les diamètres de la zone hypo perfusée et de pénombre ischémique. <p>Pour la méthode VIM (différentes approches) pour la méthode diffusion b0-b1000 et perfusion pCASL (DSC) et enfin pour la méthode b0-b1000 et le paramètre quantitatif perfusion Tmax pour la perfusion injectée IV.</p> <p>Une analyse des grands axes obtenues avec la séquence optimisée VIM à J0 sera réalisée pour chaque patient (zone de necrose et zone controlatérale) et comparée à celle obtenue avec les autres méthodes (Diffusion b0-b1000 – Perfusion pCASL/DSC) et Diffusion (b0-b1000)-Perfusion injectée IV (Tmax).</p> <p>Le choix d'un test (paramétrique ou non paramétrique) pour la comparaison à J0 de la région nécrosée par rapport à la région</p>

	<p>contrôlatoire sera basé sur l'étude de la distribution des critères mentionnés ci-dessus grands axes étudiés.</p>
<p>RETOUMBÉES ATTENDUES</p>	<p>Actuellement le protocole standard AVC nécessite la réalisation de deux séquences distinctes pour évaluer la diffusion et la perfusion (pCASL). nécessaires à l'établissement rapide de la « discordance » Diffusion-Perfusion sur laquelle repose la décision thérapeutique de la réalisation d'une thrombolyse. Le gold standard de la perfusion sera pris comme la perfusion injective. Son utilisation est cependant limitée par l'existence de contre-indications (allergies au produit de contraste, non recommandée aux insuffisants rénaux.) La perfusion pCASL par marquage des spins artériels permet la mesure de la perfusion cérébrale sans injection de produit de contraste mais reste une méthode dont le rapport signal sur bruit est intrinsèquement faible et sensible aux indéterminations sur les temps de transit artériel. L'intérêt de la séquence IVIM est la possibilité d'évaluer en une seule séquence de façon simultanée la diffusion et la perfusion cérébrale sans nécessité d'injection de produit de contraste, ce qui constitue un gain de temps précieux dans le cas d'un AVC. En identifiant la meilleure technique de perfusion sans injection IVIM (ajustement Monoexponentiel, ajustement biexponentiel (Kurtosis), ajustement multi-exponentiel (NLLS) sur des critères de performances (sensibilité au flux sanguin) et de rapidité (SNR rapporté au temps d'acquisition), une amélioration de la prise en charge des AVC aigus, sur des critères d'efficacité de l'estimation de la perfusion (gain en temps et quantification plus robuste) par rapport au protocole standard AVC peut être espérée. Par ailleurs, cette étude spécifique sur la thématique de l'AVC sera une étude pilote pour la validation de la méthode IVIM comme mode d'évaluation de la perfusion. Les retombées attendues, au-delà de l'AVC, sont l'extension de la méthode à d'autres organes et notamment sa pertinence pour caractériser l'angiogenèse tumorale dans le cadre d'essais pharmacocinétiques.</p>

ABSTRACT

MRI cerebral perfusion characterization without contrast agent using multi- diffusion signal decay analysis (mono, bi, multi-exponential) with IVIM model, ASL and comparison to T2* DSC method at 3T for hyperacute ischemic stroke diffusion-perfusion mismatch

CISIVIM

Cerebral Ischemic Stroke perfusion characterization with IVIM model, ASL and comparison to T2* DSC

• Background :

Stroke has become these last decades a growing concern of public health by related morbidity and high costs. As a consequence, quick and accurate diagnosis based on clinical signs and medical imaging is necessary for therapeutic decision.

• Purpose :

MRI is a non-invasive imaging method which has been made relatively accessible for hyperacute cerebral ischemic stroke exams. Actually the thrombolysis decision can be guided by a MRI diffusion-perfusion mismatch indicating potentially salvageable tissue extension called ischemic penumbra. The initial perfusion method named T2* DSC required contrast agent injection and was limited to patients without contraindications (renal failure, allergies) leading to without contrast agent methods development such as IVIM extracting perfusion informations from diffuse on signal and ASL using protons arterial spin label, more recently but subject to several limitations (low intrinsic SNR, transit time uncertainties). We propose in this study to investigate the feasibility of an IVIM self based mismatch to estimate a reliable ischemic penumbra.

• Abstract

Intravoxel incoherent motion (IVIM) is MRI perfusion method without contrast agent proposed by Le Bihan to separate into a vascular and non vascular component the diffusion signal and allowing having simultaneously diffusion and perfusion estimation. This model made two main assumptions: vasculature is sufficiently randomly laid and isotropic thus water blood molecules motion experience random direction changes during the diffusion sensitized sequence. From the signal, a pseudo diffusion coefficient D* can be obtained reflecting at the microscopic scale the incoherent motion of blood in the randomly oriented microvasculature network. Another parameter, the perfusion fraction f can be obtained and give the incoherent signal proportion from capillaries in each voxel over the total incoherent signal.

Relations between «classical perfusion» and IVIM parameters have been established on a relatively simple model. The IVIM signal requires the use of low diffusion weighted factors called b- values for perfusion estimation. A recent wake up on this method can be noticed to measure brain perfusion. At its early stage of development, IVIM merely relies on a biexponential decay function that reflects diffusion and capillary perfusion.

In this study, three main diffusion signal decay analysis will be performed (mono, bi and multi exponential fits) to assess IVIM perfusion parameters for both healthy and stroke hemisphere after a first sequence optimization step. Results will be compared to ASL and T2* DSC to investigate the ischemic penumbra robustness estimation based on a single sequence without contrast agent requirement keeping in mind that time is brain.

The prognostic value for thrombolysis decision will be compared for each methods (IVIM, ASL and T2* DSC). Penumbra extension will be initially assessed through all methods in

Hyperacute stage and reperfusion will be studied after thrombolysis decision. 3 sequences will be added in the stroke protocol routinely used:

- EPI sequences used for diffusion are sensitive to magnetic field distortions. A B0 distortions correction sequence will be added to prevent those effects and enhance raw diffusion images quality before processing.
- An optimized diffusion sequence (peritent b-values minimizing errors on perfusion parameters estimation
- A T2* DSC image with chélate gadolinium as contrast agent will be performed as reference for perfusion comparison with literature.

- **Primary outcome:**

Assess IVIM method for the mismatch diffusion-perfusion in subacute ischemic stroke.

- **Secondary outcomes:**

- Define the optimum b-values set for IVIM optimized sequence.
- Identify a prognostic mismatch value with IVIM different approaches and comparison to ASL and T2* perfusion.

- **Study design :**

Standard stroke protocol used in routine include the following imaging sequences: Diffusion (b=0 and 1000mm²/s), FLAIR, T2*, 3D TOF and pCASL.

In this study, the following sequences will be added:

- 4 sequences (B0 distortions correction, Diffusion for an extended b-values set, T2* perfusion with injection, 3D T1 anatomical sequence) the optimization step
- 3 sequences (IVIM optimized diffusion sequence, T2* perfusion with injection, 3D T1 anatomical sequence) for the longitudinal study.

- **Eligibility criteria :**

Inclusion criteria.

- Admission at CHU Martinique ER
- Stroke suspicion
- Mismatch symptoms and imaging
- Patient major with social security
- Written and signed consent
- Exclusion criteria.
- Hours after symptoms onset >6 H for hyperacute stroke patients
- Hemorragic transformation
- Patient major without social security
- Patient without written and signed consent

- **Number of subjects :**

For statistical purpose a sample one hundred patients would be needed

- **Statistical analysis :**

Intra and inter subject comparison with different methods will be done

Key-words: *ischemic, stroke, mismatch, IVIM*

2- JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

2.1 ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

2.2.1. SUR LA PATHOLOGIE

La Martinique est un département français avec un nombre d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) d'origine ischémique et/ou hémorragique très important : environ 700 nouveaux cas d'AVC sont recensés chaque année, soit une incidence comparable à celle de la métropole malgré des facteurs de risque plus élevés (obésité, diabète, hypertension et dyslipoprotéose) [1]. Cette incidence était 1,6 fois celle de la métropole en 2000[2] mais elle s'est normalisée grâce à une bonne prise en charge de la pathologie qui s'est progressivement organisée autour d'une équipe neurologique experte en pathologie vasculaire et un fort accent mis sur la sensibilisation et l'éducation de la population à cette pathologie (via le réseau dédié Eranancia).

2.2.2. SUR LES STRATEGIES/PROCEDURES DE REFERENCE

Le CHU de MARTINIQUE dispose d'une IRM GE 3T et la stratégie mise en place pour une prise en charge optimale du patient est l'accès rapide et priorisé à l'IRM. Actuellement, la thrombolysé est le traitement principal envisageable à l'issue d'un AVC ischémique en phase aiguë dans un délai > 6H après l'apparition des premiers symptômes. Son indication repose sur les résultats de l'imagerie et la clinique du patient [3]. Cette intervention n'est pas sans risque hémorragique d'où l'intérêt d'une bonne sélection des patients candidats à une thrombolysé sur les critères de risque individuels et le bénéfice [4].

La combinaison de plusieurs séquences d'imagerie dont l'imagerie de diffusion, de grande sensibilité permet de préciser le diagnostic et distinguer l'AVC de maladies dont l'imagerie présente des similitudes [5]. La discordance «diffusion-perfusion», ajoutant la séquence de perfusion, permet de repérer la zone de pénombre ischémique correspondant à l'étendue de tissus qui peuvent être potentiellement récupérables après reperfusion [6,7]. Cette double approche a montré des résultats encourageants à l'issue de plusieurs tests cliniques bien que les valeurs seuils distinguant oligémie et pénombre ischémique sont encore débattues [7]. Ainsi, une lésion ischémique, repérée par résultat de diffusion négative (hyposignal sur la cartographie ADC (apparent coefficient diffusion en anglais) correspondant à un hypersignal en diffusion pour le facteur de pondération b=1000 s/mm²) associé à une lésion plus étendue en perfusion (Figure 1), est une bonne indication des tissus récupérables et donc de thrombolysé [8],[9]. L'addition d'une séquence FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) permet également d'avoir des informations complémentaires sur la lésion détectée par l'imagerie de diffusion concernant le risque d'hémorragie post-thrombolysé en la datant [10].

A son introduction en IRM, l'imagerie de perfusion cérébrale est une méthode semi quantitative d'évaluation de la perfusion à savoir la microcirculation sanguine du cerveau. Elle nécessite l'injection intraveineuse d'un produit de contraste (en général des chélate de gadolinium) et donne accès à différents paramètres qui sont principalement le volume sanguin cérébral (VSC), le débit sanguin cérébral (DSC), le temps de transit moyen(TTM) ainsi que le temps d'arrivée au maximum (T_{max}) du signal résiduel tissulaire [11].

L'existence de contre-indications à l'injection de produit de contraste [12], nécessaire à l'obtention de l'image de perfusion ainsi que les difficultés de quantification (détermination de la fonction d'entrée artérielle) a conduit au développement de méthodes d'évaluation de la perfusion ne nécessitant pas d'injection telles l'IVIM (Intravoxel Incoherent Motion) [13,14] et plus récemment l'ASL (Arterial Spin Labeling en anglais) [15,16].

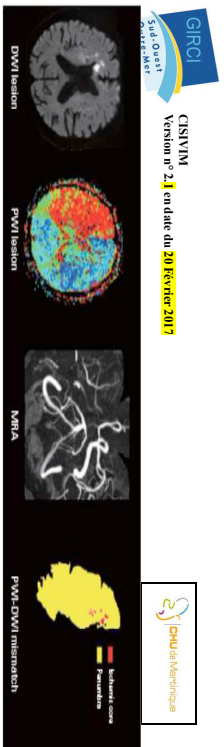


Figure 1 Principe de l'évolution de la pénombre ischémique

2.2. JUSTIFICATIONS DE LA RECHERCHE

En matière de vascularisation cérébrale, la plupart des études récentes [17,18] publiées utilisent surtout la séquence de perfusion sans injection ASL pour laquelle le sang des carotides subit un marquage de l'eau. L'ASL présente encore certaines limitations malgré de fortes potentialités (incertitudes sur le temps de transit, faible rapport signal sur bruit) [19]. Ces limitations sont à l'origine d'une réactivation de la recherche sur les méthodes IVIM.

Dans le modèle de l'IVIM, la perfusion est approchée simplement par analogie avec la diffusion par un coefficient dit de « pseudo-diffusion » pour des faibles valeurs du facteur de pondération en diffusion noté b [20,21]. En effet, à l'échelle du voxel, l'eau du sang se déplace de façon isotrope dans les capillaires orientés aléatoirement dans le réseau capillaire sanguin mimant un processus de diffusion. Sous ces hypothèses, le mouvement du sang est qualifié d'incohérent et deux paramètres peuvent être déterminés : le coefficient de pseudo diffusion noté ADC_{low} , D_{fast} ou D^* (déterminé à partir du signal de diffusion pour les faibles valeurs de b comprises entre $b=0$ et $b=1000 \text{ s/mm}^2$) et la fraction de perfusion noté f reflétant la fraction de signal incohérent. Des relations ont été établies entre ces paramètres et les paramètres « classiques » de perfusion comme le volume sanguin, le temps de transit moyen et le débit sanguin [22].

Se pose actuellement le problème de la meilleure séquence de perfusion sans injection dans le contexte de la prise en charge de l'AVC en phase aiguë, soit celle qui permettrait de mieux estimer la pénombre ischémique et par conséquent la plus indicative quant à la décision d'une thrombolyse. Nos investigations porteront sur la possibilité d'une discordance pertinente diffusion-perfusion avec la seule séquence de diffusion dans le cadre de l'IVIM ce qui permettrait une réduction significative de la durée d'examen pour un diagnostic et une prise en charge rapide de l'AVC.

2.3. JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES

Le caractère unicentrique se justifie par des possibilités suffisantes de recrutement, une motivation et émulation de l'équipe de radiologie sur une thématique d'e recherche de préférence au CHU de Martinique. L'AVC représente un réel enjeu de santé publique dans ce département français, en effet, environ 700 nouveaux cas d'accidents sont recensés chaque année soit une incidence comparable à celle de la Métrropole. Le caractère prospectif est indispensable compte tenu de l'objet de l'étude.

Le nombre de sujets nécessaires ne peut se calculer a priori dans cette étude exploratoire ; cependant le nombre de 100 est raisonnable en terme de recrutement, il pourra facilement être atteint en 24 mois ; il correspond à ce qui apparaît dans des études publiées sur des thématiques exploratoires comparables en imagerie cérébrale [30] ; ce chiffre permettra sans doute une approche multivariée.

Le suivi longitudinal est intéressant, afin de vérifier notamment que la valeur seuil de b en phase aiguë est comparable à la valeur seuil en phase tardive, ce qui donnera une valeur plus générale à nos résultats.

L'analyse de la perfusion sera comparée entre les différentes méthodes : T* avec injection de produit de contraste, pCASL, trois méthodes d'ajustement IVIM (mono- b1 et multi- exponentiel). Les trois méthodes d'ajustements se justifient par l'existence de modèles optimisés de l'IVIM faisant intervenir l'écart au comportement gaussien pour des valeurs élevées de b (le modèle de Kurtosis notamment étudié).

Une analyse descriptive et comparative associée observée par les différentes méthodes IVIM (différentes approches) et Diffusion 80-1000, perfusion pCASL d'une part et Perfusion injectée IV d'autre part à J0 sera effectuée.

2.4. RETOMBÉES ATTENDUES

En réduisant la durée de l'examen (passage de 2 séquences distinctes à une unique séquence) permettant d'établir la « discordance » diffusion-perfusion sur laquelle repose la décision de traitement par thrombolyse et optimisant la robustesse de l'évaluation de la perfusion de la séquence IVIM, une amélioration de la prise en charge des AVC aigus, sur des critères de perfusion dans la zone de restriction de diffusion à $b=1000 \text{ s/mm}^2$, peut être espérée. L'ajout d'une séquence au protocole standard peut susciter de prime abord l'interrogation quant à un réel bénéfice en terme de gain de temps. Cet ajout doit être placé dans la perspective de l'utilisation de cette séquence unique en remplacement des deux actuellement réalisées en routine clinique.

Par ailleurs, cette étude spécifique sur la thématique de l'AVC sera une étude pilote pour la validation de la méthode IVIM comme mode d'évaluation de la perfusion. Les retombées attendues, au-delà de l'AVC, sont l'extension de la méthode à d'autres organes et notamment sa pertinence pour caractériser l'angiogénèse tumorale dans le cadre d'essais pharmacocinétiques.

3. OBJECTIFS

3.1. OBJECTIF PRINCIPAL

- Evaluer la méthode IVIM pour la mesure de la discordance diffusion-perfusion dans l'AVC en phase aiguë.

3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES

- Définir les valeurs les plus pertinentes de b pour l'étude de la perfusion cérébrale par les différents ajustements de la méthode IVIM.
- Identifier la valeur pronostique de la discordance mesurée avec les différentes méthodes de perfusion.

4. CRITERES D'ELIGIBILITE

4.1. CRITERES D'INCLUSION

- Admission aux urgences du CHU de MARTINIQUE
- Suspicion d'AVC (aphasie, hémiparésie)
- Durée des symptômes évocateurs d'AVC inférieure ou égale à 5 jours pour les patients en phase subaiguë.
- Heure après le début des symptômes ≤ 6 H pour les patients en phase aiguë
- Cas de discordance entre la clinique et l'imagerie de diffusion (présence de signes cliniques et absence de lésion à l'imagerie / disproportion signes cliniques et taille de la lésion à l'imagerie).
- Patient majeur affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
- Accord verbal pour acceptation de participer à l'étude.

- 4.2 CRITERES DE NON INCLUSION**
- Durée des symptômes évocateurs d'AVC supérieure à 5 jours pour les patients en phase subaiguë.
 - Heure après le début des symptômes >6 H pour les patients en phase aigüe
 - Transformation hémorragique
 - Lésions infra-tenotricelles
 - Lésion de diamètre trop petit < 2mm
 - Patient souffrant d'instabilité hémodynamique
 - Cas de concordance entre la clinique et l'imagerie de diffusion
 - Patient majeur non affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
 - Refus de participer à l'étude ou de donner son accord verbal.

5. CRITERES D'EVALUATION

5.1 CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL

- Evaluation de la méthode IVM (ajustements mono-, bi- (Kuriosis) et multi exponentiel (NNLS)) de la diffusion («pure») par comparaison des diamètres de la lésion ischémique et de la pénombre ischémique (discordance diffusion- perfusion) avec ceux obtenus avec le protocole standard AVC (Diffusion (b0-b1000 du protocole standard AVC)- perfusion pCASL ou perfusion avec injection IV).

5.2 CRITERES SECONDAIRES D'EVALUATION

- Définition du jeu de valeurs de b optimales qui permet l'obtention du meilleur compromis entre le rapport signal sur bruit rapporté à la durée d'acquisition de la séquence et la sensibilité de la séquence à la perfusion. La séquence de diffusion IVM optimisée sera celle pour laquelle la sensibilité à la quantification de la perfusion sera optimale et la durée d'acquisition par rapport au protocole standard sera diminuée.
- Pour un patient, évaluation de la valeur pronostique de la discordance mesurée par les différentes méthodes aux différents temps de la prise en charge (H<2, 2-H<4, H-4) en mesurant l'évolution clinique par l'écart au score NIHSS initial (cf annexe)
- Corrélation des valeurs pronostiques issues des données radiologiques et cliniques en vue de l'évaluation de la pertinence de la méthode IVM en termes de durée d'examen et de valeur pronostique de récupération (clinique et radiologique) par rapport au protocole standard AVC.

6. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

6.1 CONCEPTION DE LA RECHERCHE

Etude descriptive avec composante longitudinale

6.2 MODALITES DE RECRUTEMENT

- La population ciblée par cette étude sera constituée de patients majeurs arrivant au service des Urgences du CHU de Martinique pour une suspicion d'AVC.
- Les patients seront recrutés par les médecins investigateurs du service de neurologie déclarés en tant qu'investigateur. Ils recueilleront dans un premier temps les informations

- Les cas les plus graves :
- Le patient pour lequel la gravité de l'état et l'urgence médicale rendront impossible l'obtention préalable de son accord verbal sera tout de même inclus dans la recherche par le neuroradiologue s'il n'est pas accompagné d'une personne de confiance.
 - Après situation d'urgence, la poursuite dans la recherche de ce patient sera confirmée par le neurologue dès que son état le permettra. Le patient peut aussi s'opposer à l'utilisation des données le concernant dans le cadre de cette recherche.
 - Si le patient décide avant d'avoir pu donner son accord de participation pour la poursuite dans l'étude, la loi n'intervient pas l'utilisation de ses données.

Les cas les plus graves :

- Le patient pour lequel la gravité de l'état et l'urgence médicale rendront impossible l'obtention préalable de son accord verbal sera tout de même inclus dans la recherche par le neuroradiologue s'il n'est pas accompagné d'une personne de confiance.
- Après situation d'urgence, la poursuite dans la recherche de ce patient sera confirmée par le neurologue dès que son état le permettra. Le patient peut aussi s'opposer à l'utilisation des données le concernant dans le cadre de cette recherche.
- Si le patient décide avant d'avoir pu donner son accord de participation pour la poursuite dans l'étude, la loi n'intervient pas l'utilisation de ses données.

L'investigateur (neuroradiologue) responsable de l'accord verbal du patient doit alors consigner dans le dossier médical et dans le cahier d'observation le fait que le patient a bien été informé et qu'il a recueilli sa non-opposition.

De même, il est obligatoire d'indiquer dans le dossier médical l'inclusion du patient hors d'état d'exprimer sa non opposition en situation d'urgence.

Les séquences de l'étude CISYVIM seront alors ajoutées par suite au protocole standard AVC. Les données radiologiques obtenues sont par suite recueillies sous format numérique (CD-ROM). Pendant la durée de l'étude (2 ans), sur les 200 patients prévus en pratique courante, une prévision de 100 inclusions a été faite avec la séquence de diffusion IVM optimisée.

6.3 INFORMATIONS CONCERNANT LES PARTICIPANTS

Avant tout examen lié à la recherche, l'investigateur recueillera lorsque cela est possible l'accord verbal du patient.

Lors de cet entretien, si le patient est intéressé et s'il respecte les critères d'éligibilité, le médecin investigateur lui remet la note d'information de la recherche et répond à toutes ses questions concernant l'étude. Le participant est libre de prendre le temps qu'il juge nécessaire pour prendre sa décision de participer ou non à l'étude.

Dans les situations extrêmes, l'urgence médicale peut rendre impossible l'obtention préalable de l'accord du patient et l'information peut ne pas lui être donnée immédiatement du fait de la gravité de son état, s'il n'est pas accompagné d'une personne de confiance (voir Note d'information 1b).

Le patient sera tout de même inclus dans la recherche par le neuroradiologue. La poursuite du patient dans l'étude sera confirmée par le neurologue qui après situation d'urgence et dès que l'état du patient le permettra. L'investigateur informera et recueillera l'accord de participation du patient et ensuite validera l'inclusion de ses données radiologiques au dossier de l'étude (voir Note d'information 1b).

Le médecin investigateur veillera à la validité des coordonnées téléphoniques (du patient) inscrites dans le dossier médical du patient lors de cette visite.

Le participant pourra, à tout moment, s'opposer à l'utilisation de ses données, dans le cadre de la recherche.

6.4 ABOUT DES SEQUENCES DU PROTOCOLE CISYVIM AU PROTOCOLE STANDARD AVC

Le protocole standard AVC comporte 5 séquences d'imagerie :

- Diffusion (2 valeurs de b : b=0 et 1000 s/mm²), T2*
- FLAIR (Fluid Attenuated Inversion recovery),
- Angiogramme 3D TOF (Time of Flight),
- Perfusion ASL (pseudocontinuous ASL-pCASL-)

➤ Dans le cadre de l'étude CISVIM, les séquences suivantes seront ajoutées au protocole standard AVC :

- 4 séquences (Diffusion pour un jeu étendu de valeurs de b, Correction des distorsions de B0, perfusion injectée IV, séquence anatomique 3D T1 (segmentation) pour la phase de mise au point de la séquence IVIM) ;
- 3 séquences (séquence de diffusion IVIM optimisée, perfusion injectée IV, séquence anatomique - 3D T1-) pour l'étude clinique

➤ Description des séquences d u protocole de routine clinique :

- Une séquence de diffusion (2 valeurs de b : b=0, b=1000s/mm² qui permet la construction de la cartographie du coefficient ADC (hypo signal de la lésion ischémique).
- une séquence T2* permettant de détecter la présence d'un hémangiome
- une séquence FLAIR qui permet de «dater» l'AVC dit «constitué» (hypo signal du parenchyme AVC > 6H)
- une séquence d'angiographie (ARM) qui permet de localiser l'occlusion
- une séquence de perfusion sans produit de contraste pCASL avec reconstruction de la cartographie du DSC, en mL/100g/ min permettant d'évaluer l'hypoperfusion indiquant les tissus potentiellement récupérables (pénombre ischémique)

Les paramètres des séquences utilisées dans ce protocole sont situés en **Annexe 1**.

6.5 PHASE DE MISE AU POINT DES SEQUENCES

Au protocole standard AVC actuel seront ajoutées les séquences suivantes dont la description est reportée en **Annexe 2**.

- Séquence de correction des distorsions du champ B0

Les séquences de diffusion sont basées séquences EPI (echo planar imaging) qui sont très sensibles aux inhomogénéités du champ statique B0, aux courants de Foucault et aux mouvements du patient. Les distorsions du champ B0 (*Figure 2 de l'Annexe 2*) peuvent être corrigées en effectuant l'acquisition de cartographies du champ B0.

- Séquence de diffusion IVIM

La pratique médicale IRM courante se fait seulement avec la séquence de diffusion b0 et b1000.

En l'absence de restriction, la diffusion dans l'eau pure, le signal de diffusion «pure» peut être ajusté par une courbe qui décroît de façon mono-exponentielle en fonction des valeurs de b. Deux valeurs de b associées à différentes directions d'application des gradients de diffusion suffisent donc pour déterminer l'ADC. La distribution de probabilité de déplacement moléculaire associée est alors modélisée par une gaussienne.

En cas de restriction de diffusion de l'eau des tissus, comme dans le cas de l'AVC notamment, la distribution s'écarte d'une description gaussienne. Le signal ne décroît plus de façon mono- exponentielle. En utilisant des valeurs élevées de b, on observe une décroissance bi-exponentielle du signal de diffusion [23]. Parmi les modèles proposés tenant compte de cet écart à la gaussianité, le modèle de Kurtosis se distingue par les nombreuses applications cliniques prometteuses issues de récentes études [24, 25, 26, 27].

En utilisant les faibles valeurs de b, la composante perfusive est mise directement en évidence. L'optimisation des facteurs de pondération b utilisés dans les séquences [28] ainsi que le recours à une analyse multi exponentielle (notamment NNLS [29]) permet d'isoler de manière fiable et efficace le signal de perfusion.

Il est donc nécessaire si on veut exploiter complètement le signal de diffusion pour caractériser le tissu et sa perfusion d'acquérir le signal pour des valeurs de b supplémentaires à b=0 et b=1000 s/mm². Ces valeurs seront déterminées en utilisant un critère de mérite pour l'ajustement du signal de diffusion (détail en Annexe 2) à partir d'un set étendu de valeurs de b obtenues sur un échantillon de vingt patients examinés en phase subaiguë de l'accident vasculaire cérébral. Ces patients seront recrutés sur le critère principal d'une imagerie FLAIR positive. Dans ce cas, la hémorhagie n'est plus envisagée (H> 6) à cause notamment de risques de complications hémorragiques. Ainsi, pour ces patients, le temps n'est plus un facteur crucial pour la prise de décision comme dans le cas de la phase aigüe de l'AVC, ce qui permettra la mise au point de la séquence IVIM.

L'objectif sera d'utiliser le minimum de valeurs de b afin de réduire au maximum le temps d'examen dans le cas de la phase aigüe. La valeur maximale de b sera prise inférieure à 3000 s/mm², valeur au-dessus de laquelle le terme (0/b) ne peut être négligé dans le modèle Kurtosis [24].

La collaboration l'équipe METRIO d'Hervé Saint-Jalmes du laboratoire LISI de Rennes permettra de bénéficier de leur expertise en traitement du signal et de l'image pour cette phase importante de mise au point des séquences.

- Séquence de perfusion avec injection IV

Dans l'étude préliminaire, sur les patients en phase subaiguë, sera réalisée une séquence de perfusion injectée par voie intraveineuse (IV) qui sera prise comme méthode de référence [28]. Il s'agit d'une séquence EPI-EG dynamique pondérée en T2*.

- Séquence anatomique 3D T1

Ces images anatomiques nous permettront d'effectuer une segmentation des tissus cérébraux (substance blanche, grise, liquide céphalo-rachidien) et des structures subcorticales (amygdale, noyau caudé, hippocampe, thalamus, putamen, pallidum). Soit une durée totale supplémentaire approximative d'une dizaine de minutes pour chaque examen de l'étude préliminaire de mise au point des séquences.

6.6 ETUDE CLINIQUE

Elle inclura les trois séquences supplémentaires au protocole standard AVC suivantes :

- Séquence de diffusion IVIM optimisée
- Séquence de perfusion avec injection IV
- Séquence anatomique T1

6.7 RECUEIL DES DONNÉES

Dans un premier temps, l'équipe de neurologie qui prend en charge le patient recueillera les informations démographiques, les éventuels antécédents médicaux ainsi que les informations cliniques dont le score NIHSS initial dans un questionnaire.

Les données radiologiques sont recueillies sur l'IRM 3T (GE 450w, Milwaukee, WI, USA) du CHU de MARTINIQUE qui sera la seule utilisée durant l'étude.

L'ensemble des données démographiques, cliniques et radiologiques sera recueillie dans un document spécifiquement créé pour l'étude (cahier d'observation) qui sera ensuite numérisé dans un fichier au format excel regroupant l'intégralité des résultats des participants de l'étude, excepté les données nominatives.

La réalisation d'une thrombolyse ou non et l'intervalle de temps pour sa réalisation seront consignés dans ce fichier. Le recueil des données cliniques et radiologiques se fera à J0.

6.8 DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES

Les données démographiques et cliniques seront recueillies pour chaque patient par l'équipe de neurologie. L'intégralité de ces données sera reportée dans le cahier d'observation où les données seront anonymisées pour garantir la confidentialité des informations relatives aux participants (identité et résultats).

Les données recueillies seront par ordre :

- Données démographiques (âge, sexe, indice de masse corporelle....)
- Données cliniques :
- Antécédents médicaux
- Score NIHSS (à J0) Les résultats de chaque item de ce score seront consignés (cf Annexe 4)
- Facteurs à risques (hypertension artérielle, diabète, fumeur....)

6.9 DONNÉES RADIOLOGIQUES

Les données radiologiques seront recueillies sur un support numérique et une copie sera stockée dans le PACS. Ainsi pour chaque patient, on disposera des images des différentes séquences acquises sur un CD- ROM. Les images radiologiques brutes recueillies feront l'objet d'un post traitement pour en extraire les paramètres d'intérêt.

6.10 POST-TRAITEMENT DES DONNÉES RADIOLOGIQUES

Pour le protocole standard AVC, les cartographies des paramètres obtenus après post traitement sont respectivement pour les séquences de diffusion (b0-b1000) et de perfusion (PCASL) :

- l'ADC (apparent diffusion coefficient)
- le DSC (débit sanguin cérébral)

Ces cartographies sont obtenues par reconstruction avec les logiciels ReadyView et Funtool de la console constructeur GE.

L'optimisation de la séquence IVIM sera réalisée en utilisant la théorie de la limite inférieure de Cramer- Rao [29] pour la phase préliminaire à l'étude clinique.

Les images issues des séquences IVIM obtenues pour différents jeu de valeurs de b seront traitées à l'aide d'un programme d'ajustement développé sur Matlab (<http://fr.mathworks.com>) et les paramètres IVIM seront dérivés suivant les différents ajustements des données brutes comme indiqué sur la figure 3 de l'Annexe 2.

Méthode IVIM	Ajustement monoexponentiel	Ajustement bi-exponentiel	Ajustement multi-exponentiel
Paramètres d'étude	$D_{\text{slow}}, f, \text{rel}$	$D_{\text{slow}}, f, K, \text{rel}, \text{exponential}$	$D_{\text{slow}}, f, \text{rel}, \text{multi-exponential}$
Perfusion	D_{slow}, f	D_{slow}, K	D_{slow}, f
Diffusion	D_{slow}	D_{slow}, K	D_{slow}

Une double approche sera envisagée pour le traitement du signal :

- Approche pixel-by-pixel pour obtenir les cartographies des paramètres IVIM et définir sur les coupes d'intérêt les diamètres des régions lésées.
- Approche par régions d'intérêt (region of interest, ROI) pour la comparaison hémisphère avec la lésion et hémisphère sain controlatéral.

Le jeu optimum de valeurs de b sera retenu selon les critères suivants :

- Rapport signal-sur-bruit rapporté au temps d'examen
- Sensibilité de la séquence à la perfusion évaluée par la minimisation d'un facteur de mérite incluant les erreurs sur la détermination des paramètres de diffusion et de perfusion (cf Annexe 2)

Une fois la séquence IVIM optimisée retenue, les paramètres IVIM dérivés des différents ajustements seront recueillis à partir des données brutes en utilisant le même programme Matlab.

Pour la perfusion injectée IV, les cartographies des paramètres utiles suivants sont obtenus après post traitement :

- le DSC
- le VSC (volume sanguin cérébral)
- le temps d'arrivée au maximum Tmax.

Avec l'ensemble des cartographies issues des différentes méthodes, les diamètres de la zone de nécrose, de restriction de la perfusion et de pénombre ischémique peuvent être estimés.

L'ensemble de tous ces paramètres constituent des critères d'analyse qui permettront d'évaluer la «discordance» diffusion-perfusion (Table 3 de l'Annexe 3). Une analyse statistique descriptive et comparative des résultats obtenus avec l'IVIM et les autres méthodes sera effectuée (voir chapitre 7).

	Inclusion
Information au patient et recueil de l'accord verbal de participation à la recherche	10
Caractéristiques démographiques	
Antécédents médicaux	
Examens cliniques	
Score NIHSS	
Examens radiologiques	
Examens IRM	
Traitements	
Thrombolyse/Thrombectomie	

6.10.2. CALENDRIER DE LA RECHERCHE

- Durée de la période d'inclusion : 24 mois
- Durée totale de la recherche : 25 mois

7. **GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES**

Aucune procédure de gestion des événements indésirables graves n'est imposée par la recherche. Cependant, la déclaration des effets graves des médicaments (au centre régional de pharmacovigilance) ou des dispositifs médicaux (au correspondant local de matériovigilance) est obligatoire pour tout médecin (ou autre professionnel de santé concerné), aussi bien dans le contexte de cette recherche qu'en dehors.

8. **ASPECTS STATISTIQUES**

8.1. **CALCUL DE LA TAILLE D'ETUDE**

Le caractère prospectif est indispensable compte tenu de l'objet de l'étude.
Le nombre de sujets nécessaires ne peut se calculer *a priori* dans cette étude exploratoire ; cependant le nombre de 100 est raisonnable en terme de recrutement car il pourra facilement être atteint en 24 mois. Ce nombre correspond à ce qui apparaît dans des études publiées sur des thématiques exploratoires comparables [30] en imagerie cérébrale. Par ailleurs, ce chiffre permettra sans doute une approche multivariée.

8.2. **METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES POUR LA COMPARAISON INTER-PATIENT**

La distribution des différents paramètres (diamètres, ADC, DSC, VSC, Tmax, paramètres IVM...) sera déterminée afin de définir le choix des tests statistiques (paramétriques, non paramétriques...) pour les étudier.
L'étude statistique consistera dans un premier temps en une description des caractéristiques générales de l'échantillon de patients.

La taille des diamètres des lésions en diffusion et en perfusion sera comparée pour chacune des 5 méthodes (3 approches d'ajustement IVM, ADC b1000-pCASL, ADC b1000-perfusion injectée IV). La différence des diamètres (diffusion-perfusion) observée sera comparée à celle

du gold standard (b0-b1000- perfusion injectée). Toute valeur significativement inférieure suggèrera une sous- estimation de l'étendue des tissus récupérables. A l'opposé, une différence comparable indiquerait une équivalence des 2 approches. En cas d'obtention d'une valeur significativement supérieure, cela suggèrerait une surestimation par rapport à la méthode de référence des tissus récupérables.

Pour l'étude clinique, l'ensemble des critères d'analyse répertoriés dans le tableau 3 de l'Annexe 3 seront : les diamètres de la zone cytotoxique (ADC de la diffusion b0-b1000 et l'hyposignal FLAIR) ; de la zone hypo perfusée définie avec les 3 méthodes IVM (et les valeurs moyennes des paramètres D_{map} et T correspondantes), sur la cartographie du DSC obtenue par pCASL (valeur moyenne du DSC correspondant) et sur la cartographie du paramètre pertinent pour la perfusion IV Tmax (valeur moyenne du Tmax correspondante) à 10 ; présence ou non d'une thrombolyse ; nombre d'heures avant la mise en place de la thrombolyse et récupération clinique basée sur le score NIHSS [31].

L'analyse statistique sera effectuée avec le logiciel SAS (version 9.3). Le niveau de significativité statistique sera fixé à $P < 0,05$.

9. **DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET AUX DOCUMENTS SOURCES**

9.1. **ACCES AUX DONNEES**

Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données sources, aux documents sources et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

9.2. **DONNEES SOURCES**

Tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche est défini comme document source.
Les données démographiques seront recueillies à partir du dossier médical du patient. Les données radiologiques seront constituées à partir des résultats des examens d'imagerie à l'issue du protocole.

3. **CONFIDENTIALITE DES DONNEES**

Conformément aux dispositions législatives en vigueur, les personnes ayant un accès direct aux données sources prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les personnes qui dirigent et surveillent la recherche, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les personnes qui dirigent et surveillent la recherche (ou tous autres intervenants spécialisés) seront codifiées. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Le code d'anonymisation du patient dans l'étude comportera :
- le numéro d'inclusion dans le centre (M + numéro à 3 chiffres) par ordre d'inclusion dans le centre

- un code patient de 2 lettres : première lettre du nom, première lettre du prénom. Exemple :

M01-IC (pour le 1^{er} patient inclus dans le centre M001)

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a été informée sur l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

10. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

0.1 CONTROLE DE QUALITE

Une attachée de recherche clinique mandatée par le promoteur visite de façon régulière le centre d'inclusion, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche.

Lois de ces visites, les éléments suivants seront revus :

- respect du protocole de la recherche, des procédures qui y sont définies et des textes réglementaires en vigueur,
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents sources (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc..),

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

Tout au long de l'étude seront contrôlés :

- les données recueillies.

0.2 GESTION DES DONNEES

L'ensemble des données démographiques, cliniques et radiologiques sera recueillie sous forme de fiche patient qui sera par la suite numérisée dans un fichier regroupant l'intégralité des résultats des participants de l'étude.

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation.

Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues.

10.3 AUDIT ET INSPECTION

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche acceptent de se conformer aux exigences du promoteur et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de la recherche.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

11. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

11.1 CONFORMITE AUX TEXTES DE REFERENCES

Les techniques et les méthodes utilisées au cours de cette recherche étant habituellement réalisées, elle peut rentrer dans le cadre des recherches visant à évaluer les soins courants tels que définis par la loi n°2004- 806 du 9 août 2004 (article L1121-1, 2° alinéa et article R1121-3 du code de la santé publique).

Le promoteur et les personnes qui dirigent et surveillent la recherche s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (ICH, version 4 du 1^{er} mai 1996) et la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>).

La recherche sera conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques prêts, les personnes qui dirigent et surveillent la recherche s'engagent à respecter le protocole en tous points.

Le CHU de MARTINIQUE a adressé une demande d'avis du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud- Ouest et Outre-Mer IV. Cette recherche est couverte par l'assurance en responsabilité civile du CHU de MARTINIQUE.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé au CHU de MARTINIQUE dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004. Le CHU de MARTINIQUE adressera une demande d'autorisation à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Cette recherche sera enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/>.

2. AMENDMENT AU PROTOCOLE

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur

les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au promoteur et au Centre de Méthodologie et de Gestion des données, le cas échéant, et celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP.

Les modifications non substantielles, c'est-à-dire celles n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, sont communiquées au CPP à titre d'information.

Tous les amendements sont validés par le promoteur, et par tous les intervenants de la recherche concernés par la modification, avant soumission au CPP. Cette validation peut nécessiter la réunion du CS et/ou du CIS.

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les professionnels de santé qui participent à la recherche et qui s'engagent à en respecter le contenu.

12. Conservation des documents et des données relatives à la recherche

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

- Par les personnes qui réalisent la recherche :

- **pour une durée de 15 ans :**

- Le protocole et les amendements éventuels au protocole
- Les cahiers d'observation (copies)
- Les dossiers sources des participants
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche

Tous ces documents sont sous la responsabilité de la personne réalisant la recherche pendant la durée réglementaire d'archivage.

- Par le gestionnaire :

- **pour une durée de 15 ans :**

- Le protocole et les amendements éventuels au protocole
 - L'original des cahiers d'observation
 - Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
- **le cas échéant, pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche**
- Les documents relatifs aux événements indésirables graves

Tous ces documents sont sous la responsabilité du promoteur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du gestionnaire. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le gestionnaire sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

12.3 COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

L'analyse des données fournies par les centres est réalisée par l'Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche (USMR) du CHU de MARTINIQUE.

Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur. Ce rapport permet la préparation d'une ou plusieurs publications(s).

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de la personne qui dirige et surveille la recherche et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

12.4 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

La publication des résultats principaux mentionne le nom du gestionnaire, de tous les professionnels de santé ayant inclus ou suivi des patients dans la recherche et des membres du (des) comité(s) constitué(s) pour la recherche. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (Convention de Vancouver, février 2006).

12.5 COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PATIENTS

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les patients sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

12.4 CESSION DES DONNEES

Le recueil et la gestion des données sont assurés au sein du CHU de MARTINIQUE.

Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le gestionnaire de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

12. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [11] Smadja D, Cabre P, Moy F, Famon JL, René-Corail P, Riocreux C, Charpentier JC, Fourrier P, Saint-Hil M, Ketterle J, ERMANCIJA Study Group, ERMANCIJA: Epidemiology of Stroke in Martinique, French West Indies. Part I: methodology, incidence, and 30-day case fatality rate. *Stroke*. 2001 Dec 1;32(12):2741-7.
- [12] Olindo S, Chausson N, Melhoubi M, Jemain S, Rosilliere K, Saint-Hil M, Signat A, Edmonnan-Kapine M, Larrailler Y, Cabre P, Smadja D, Joux J. Trends in Incidence and Early Outcomes in a Black Afro-Caribbean Population From 1999 to 2012: Etude Réalisée en Martinique et Centre sur l'Incidence des Accidents Vasculaires Cérébraux II Study. *Stroke*. 2014 Nov;45(11):3367-73.
- [13] Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W. Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status. *Stroke*. 2003;34:575-83
- [14] Khatri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan Y. Blood-brain barrier: reperfusion injury, and neurologic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology* 2012;79:S52-57
- [15] Bergui M, Bradaie GB, Oguz KK, Boghi A, Gedda C, Garfi G, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: diffusion-weighted imaging and pathological correlations. *Neuroradiology* 2004;46:22-25.
- [16] Neumann-Haefelin T, Witsack HJ, Wenzerski F, Stehler M, Seitz RJ, Modder U, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke. *Stroke* 1999;30:1591-1597.
- [17] Cho TH, Hernier M, Alanouch JA, Ritzenthaler T, Desestret Y, Ostergaard L, Dereix L, Baron JC, Nghoghossian N . Total mismatch: negative diffusion-weighted imaging but extensive perfusion defect in acute stroke. *Stroke*. 2009 Oct;40(10):3400-2
- [18] Kidwell CS, Wittemark M, De Silva DA, Schlaewe TJ, Jahan R, Starkman S, Jovin T, Horn J, Jimuta M, Schreier J, Gornbein J, Liebeskind DS, Algar JR, Saver JL. Multiparametric MRI and CT models of infarct core and favorable penumbra: imaging patterns in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013
- [19] Schlang G, Berfield A, Baird AE, Steverni B, Lovblad KO, Parker RA, et al. The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology* 1999;53:1528-1537.
- [10] Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011;10:978-986
- [11] Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlang G, Skolchik E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-517
- [12] Knutsson, L., et al. (2010). "Absolute quantification of perfusion using dynamic susceptibility contrast MRI: pitfalls and possibilities." *MAGMA* 23(1): 1-21.
- [13] Le Bihan, D., et al. (1987). "Contribution of intravoxel incoherent motion (IVIM) imaging to neuroradiology." *J Neuroradiol* 14(4): 295-312
- [14] Le Bihan, D., et al. (1988). "Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging." *Radiology* 168(2): 497-505.
- [15] Chen, Y., et al. (2011). "Test-retest reliability of arterial spin labeling with common labeling strategies." *J Magn Reson Imaging* 33(4): 940-949
- [16] Alsop, D. C., et al. (2014). "Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia." *Magn Reson Med*
- [17] Zaharchuk G, El Mogy IS, Fischbein NJ, Albers GW . Comparison of arterial spin labeling and bolus perfusion-weighted imaging for detecting mismatch in acute stroke. *Stroke*. 2012 Jul;43(7):1843.
- [18] Bokkers RP, Hernandez DA, Merino JG, Miraval RJ, van Oosh MJ, Hendriks J, Harach S, Latour LL, Whole-brain arterial spin labeling perfusion MRI in patients with acute stroke. *Stroke*. 2012 May;43(5):1290-4
- [19] Derre, J. A. and D. C. Alsop (1999). "Perfusion magnetic resonance imaging with continuous arterial spin labeling: methods and clinical applications in the central nervous system." *Eur J Radiol* 30(2): 115-124
- [20] [32]Koh (2011). "Intravoxel Incoherent Motion in Body Diffusion-Weighted MRI: Reality and Challenges." *AJR* 196: 1351-1361.
- [21] Bokachava, L., et al. (2013). "Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI at 3.0 T differentiates malignant breast lesions from benign lesions and breast parenchyma." *J Magn Reson Imaging*.
- [22] Le Bihan, D. Turner (1992). " The capillary network a link between IVIM and classical perfusion". *Magn Res Med* 1992 ; 27:171-178.
- [23] LeBihan D (2013). « Apparent diffusion coefficient and beyond: what diffusion MR imaging can tell us about tissue structure. » *Radiology*; 268(2) : 318-22
- [24] Jensen, J.H., Helpern, J.A., Ramani, A., Lu, H., Kaczynski, K.(2005). " Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-Gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging". *Magn. Reson. Med.* 53: 1432-1440
- [25] Iima, M., et al. (2014). "Characterization of glioma microcirculation and tissue features using intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging in a rat brain model." *Invest Radiol* 49(7): 485-490
- [26] Hui, E. (2012). "Stroke Assessment With Diffusional Kurtosis Imaging." *Stroke* 43: 2968-2973.
- [27] Lu (2012). "Extension of the Intravoxel Incoherent Motion Model to Non-Gaussian Diffusion in Head and Neck Cancer." *J Magn Reson Imaging* 36(5): 1088-1096
- [28] Nael K, Khan R, Choudhary G, Meshkar A, Villalbanca P, Tay J, Drake K, Cull BM, Kidwell CS. Six-minute magnetic resonance imaging protocol for evaluation of acute ischemic stroke: pushing the boundaries. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):1985-91. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005305. Epub 2014 Jun 10.
- [29] Benjamin Leproy, Hervé Saint-Jalmes, Cecile Rabreau, Frank Pilleul, MD, Olivier Guillaud, Jérôme Dumortier, Jean-Yves Scazec and Olivier Baulé « Optimization of Intravoxel Incoherent Motion Imaging at 3.0 Tesla for First Liver Examination ». 2014. *J Magn Reson Imng*
- [30] Olivoi JM, Miyash M, Inoue M, Marks MP, Wheeler HML, Kemp S, Straka M, Zaharchuk G, Banner R, Lamsberg MG, Albers GW. DEFUSE 2 Investigators. Hypoperfusion intensity ratio predicts infarct progression and functional outcome in the DEFUSE 2 Cohort. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1018-23. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003857. Epub 2014 Mar 4.
- [31] S.E. Kasner, J.A. Chudala, J.M. Luciano, B.L. Cucchiara, E.C. Raps, M.L. McGarvey, et al., Reliability and validity of estimating the NIH stroke scale score from medical records. *Stroke*. 30 (1999)

14 Notes d'information

NOTE D'INFORMATION PATIENT - POURSUITE DANS LA RECHERCHE APRES SITUATION D'URGENCE (1a)

Ce document d'information a été conçu et rédigé à partir de la version 2.0 du 01/09/2011 du document type de la DIRC Sud-Ouest-Outer-Mer

Caractérisation par IRM de la perfusion cérébrale sans injection par différentes méthodes d'analyse du signal de diffusion avec le modèle IVIM, à 3T dans la discordance « diffusion-perfusion » de l'AVC ischémique en phase aiguë

CISVIM

Version n°2.1 en date du **20 Février 2017**

Promoteur de la recherche : CHU de MARTINIQUE

Personne qui dirige et surveille la recherche : Pr Régis DUVAUFERRIER

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous propose de participer à une recherche visant à évaluer les soins courants dont le Pr Régis DUVAUFERRIER est le référent. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation à cette recherche est entièrement volontaire et vous avez le droit de vous opposer à y participer. Dans ce cas-là, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche ?

La Martinique est un département avec une forte incidence d'accident vasculaire cérébral (AVC). Depuis quelques années elle a sensiblement diminué grâce à une bonne prise en charge de la pathologie qui s'est organisée autour d'une équipe neurologique compétente ainsi qu'une vaste campagne de sensibilisation et de prévention de la population. La thrombolyse est à ce jour l'unique traitement et la décision de cette intervention repose sur le résultat d'exams radiologiques. Un accès priorisé à l'IRM a été mis en place permettant l'établissement rapide d'un diagnostic fiable à partir d'un protocole dédié AVC. Cette recherche vise à améliorer la qualité ainsi que la rapidité des séquences du protocole AVC en vue de l'amélioration de la prise en charge de cette pathologie qui est un enjeu de santé publique.

Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'objectif de cette recherche est de développer et d'optimiser une nouvelle méthode : l'IVIM (Intravoxel Incoherent Motion) pour recueillir et analyser les informations fournies par l'examen IRM pour la décision de thrombolyse.

Cette décision repose actuellement sur un protocole exploitant les résultats de deux séquences distinctes, une de diffusion et une de perfusion.

La méthode IVIM permettra à partir d'une unique séquence de diffusion d'estimer à la fois la diffusion et la perfusion. Ainsi, une amélioration de la prise en charge des AVC aigus, sur des critères d'efficacité de l'estimation de la perfusion (gain de temps et quantification plus robuste) par rapport au protocole standard AVC peut être espérée. Par ailleurs, cette étude spécifique sur la thématique de l'AVC sera une étude pilote pour la validation de la méthode IVIM comme mode d'évaluation de la perfusion.

L'incorporation de cette méthodologie au protocole actuel avec un gain en termes de performance et de rapidité sont les retombées attendues en vue de l'amélioration de la prise en charge du patient.

Comment va se dérouler cette recherche ?

Le protocole standard AVC comporte 5 séquences d'imagerie. Vous devrez nous autoriser à utiliser les données recueillies en pratique courante auxquelles s'ajouteront les séquences de l'étude CISVIM.

Cette étude comprend deux phases :

- Une phase préliminaire de mise au point de la séquence IVIM recrutant des patients admis en urgence **en phase subaiguë** (durée des symptômes > 6H). Quarante séquences seront ajoutées au protocole AVC standard pour l'optimisation de la séquence IVIM.
- L'étape d'admission en urgence recrutant des patients **en phase aiguë** (durée des symptômes inférieure ou égale à 6 H). Trois séquences seront ajoutées au protocole AVC standard pour l'étude.

Cette recherche ne modifie en rien la prise en charge dont vous bénéficierez lors de votre séjour hospitalier.

Au total, nous souhaitons recruter 100 patients pour l'étude.

La durée totale de votre participation à cette étude sera de 01 jour.

La durée totale de la recherche est de 25 mois et la période d'inclusion d'une durée de 24 mois.

Qui peut participer ?

Tous les patients atteints d'AVC ou pour lesquels le médecin des urgences du CHUM suspecte un AVC qui rempliront les critères d'inclusion sans refus de leur part.

Ne pourront être incluses : les personnes mineures, les non-bénéficiaires du régime de la sécurité sociale, les personnes faisant l'objet du statut de personnes protégées ou vulnérables (personnes sous tutelle ou curatelle, personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, femmes enceintes ou allaitantes).

Le neuroradiologue vous informera de votre possible éligibilité à l'étude en cours et de fait, recueillera votre non opposition.

Que vous demandera t-on ?

Si vous acceptez de participer à l'étude et au suivi proposé, vous devrez donner votre accord verbal de participation à la recherche. Votre participation s'inscrira selon le cas dans le cadre de l'étude préliminaire AVC en phase subaiguë ou de l'étude de l'AVC en phase aiguë. La recherche s'appuiera sur les résultats d'imagerie de votre examen de ce jour.

Afin d'évaluer la valeur pronostique de la séquence IVIM, vous devrez être en mesure de participer à l'étude pendant toute sa durée (01 jour). La comparaison de cette valeur pronostique par rapport au protocole standard AVC sera réalisée par une analyse statistique pour les patients en phase aiguë. Ces données seront également exploitées pour la recherche de l'étude.

D'autres informations vous seront demandées : données démographiques (sexe, date et lieu de naissance, indice de masse corporelle, addictions éventuelles (cigarettes, alcool), données médicales (antécédents médicaux : diabète, hypertension artérielle, traitements en cours) ainsi que les informations cliniques recueillies dans un questionnaire.

Quels sont les risques et inconvénients possibles ?

Il existe des contre-indications à la réalisation d'un examen IRM pour les patients porteurs de stimulateurs cardiaques (pacemakers) et de matériel ferromagnétique (prothèse, appareil dentaire, valves...). Vous devrez signaler leur présence si vous êtes dans un des cas pré-cités. Il n'existe pas à ce jour d'effet secondaire connu lié à la technique d'imagerie IRM.

Quels sont les modalités de prise en charge médicale ?

Il n'est pas prévu de prise en charge particulière en fin d'étude ou en cas de sortie prématurée.

Vous bénéficierez de la meilleure prise en charge possible que vous refuserez de participer dès le début ou au cours de l'étude, ou que vous soyez exclu en cours de participation.

Quels sont vos droits ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez ne pas y participer ou vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche à laquelle le CHU de MARTINIQUE vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. Ces données seront identifiées par un code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHU de MARTINIQUE.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n°

2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes

par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de CPP Sud-Ouest Outre-Mer IV le **18/11/2015**,

- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement par votre médecin des résultats globaux et de leur valorisation (communication, publication...) dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

- le gestionnaire de cette recherche, le CHU de Martinique (Service d'imagerie médicale, Hôpital Pierre ZOBDA QUILMAN, CS 90632-97261 Fort de France cedex), a souscrit une assurance à responsabilité civile auprès de la société BEAH (contrat d'assurance n° 1301845),

S'agissant d'une recherche visant à évaluer les soins courants, seul un accord oral vous sera demandé pour votre participation.

Nous recueillerons votre non-opposition mais votre consentement écrit ne sera pas recueilli.

L'ensemble de l'équipe médicale participant à cette étude vous remercie.

Date et signature du médecin :

Note d'information en situation d'urgence : **REPRÉSENTANT DU PATIENT**

Note d'information en situation d'urgence :

REPRÉSENTANT D'UNE PERSONNE HORS D'ÉTAT D'EXPRIMER SON ACCORD VERBAL

Caractérisation par IRM de la perfusion cérébrale sans injection par différentes méthodes d'analyse du signal de diffusion avec le modèle IVIM, à 3T dans la discordance « diffusion-perfusion » de l'AVC ischémique en phase aigüe

pour participer à la recherche de Soins Courants initiales

CISVIM

Version n°2.1 en date du **20 Février 2017**

Promoteur de la recherche : CHU de MARTINIQUE

Personne qui dirige et surveille la recherche : Pr Régis DUVAUFERRIER

Madame, Monsieur,

En raison de la gravité de votre état et de l'urgence médicale, nous avons été dans l'impossibilité de vous demander votre accord au préalable et vous avez été inclus le dans cette recherche visant à évaluer les soins courants.

Conformément à la loi (art L1122-1-2 du code de la santé publique), c'est à la personne de confiance que vous avez désignée ou à votre parent, si cette personne était présente au moment de votre prise en charge, qui a été demandé l'accord de votre participation à cette recherche. Sinon la loi nous autorise à inclure sans accord en situation d'urgence médicale.

Maintenant que vous êtes apte à comprendre et pouvez exprimer votre volonté, nous sollicitons votre accord pour poursuivre votre participation à cette recherche, qui est entièrement volontaire ; vous avez le droit de vous opposer à y participer. Dans ce cas-là, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche ?

La Martinique est un département avec une forte incidence d'accident vasculaire cérébral (AVC). Depuis quelques années elle a sensiblement diminué grâce à une bonne prise en charge de la pathologie qui s'est organisée autour d'une équipe neurologique compétente ainsi qu'une vaste campagne de sensibilisation et de prévention de la population. La thrombolyse est à ce jour l'unique traitement et la décision de cette intervention repose sur le résultat d'exams radiologiques. Un accès priorisé à l'IRM a été mis en place permettant l'établissement rapide d'un diagnostic fiable à partir d'un protocole dédié AVC. Cette recherche vise à améliorer la qualité ainsi que la rapidité des séquences du protocole AVC en vue de l'amélioration de la prise en charge de cette pathologie qui est un enjeu de santé publique.

Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'objectif de cette recherche est de développer et d'optimiser une nouvelle méthode : l'IVIM (Intravoxel Incoherent Motion) pour recueillir et analyser les informations fournies par l'examen IRM pour la décision de thrombolyse.

Cette décision repose actuellement sur un protocole exploitant les résultats de deux séquences distinctes, une de diffusion et une de perfusion.

La méthode IVIM permettra à partir d'une unique séquence de diffusion d'estimer à la fois la diffusion et la perfusion. Ainsi, une amélioration de la prise en charge des AVC aigus, sur des critères

d'efficacité de l'estimation de la perfusion (gain de temps et quantification plus robuste) par rapport au protocole standard AVC peut être espérée. Par ailleurs, cette étude spécifique sur la thématique de l'AVC sera une étude pilote pour la validation de la méthode IVIM comme mode d'évaluation de la perfusion.

L'incorporation de cette méthodologie au protocole actuel avec un gain en termes de performance et de rapidité sont les retombées attendues en vue de l'amélioration de la prise en charge du patient.

Comment va se dérouler cette recherche ?

Le protocole standard AVC comporte 5 séquences d'imagerie. Vous devrez nous autoriser à utiliser les données recueillies en pratique courante auxquelles s'ajouteront les séquences de l'étude CISVIM.

Cette étude comprend deux phases :

- Une phase préliminaire de mise au point de la séquence IVIM recrutant des patients admis en urgence **en phase subaigüe** (durée des symptômes > 6H)

Quatre séquences seront ajoutées au protocole AVC standard pour l'optimisation de la séquence IVIM.

- L'étape d'admission en urgence recrutant des patients **en phase aigüe** (durée des symptômes inférieure ou égale à 6 H).

Trois séquences seront ajoutées au protocole AVC standard pour l'étude.

Cette recherche ne modifie en rien la prise en charge dont vous bénéficiez lors de votre séjour hospitalier.

Au total, nous souhaitons recruter 100 patients pour l'étude.

La durée totale de votre participation à cette étude sera de 01 jour.

La durée totale de la recherche est de 25 mois et la période d'inclusion d'une durée de 24 mois.

Qui peut participer ?

Tous les patients atteints d'AVC ou pour lesquels le médecin des urgences du CHUM suspecte un AVC qui remplissent les critères d'inclusion sauf refus de leur part.

Ne pourrions être inclus : les personnes mineures, les non-bénéficiaires du régime de la sécurité sociale, les personnes faisant l'objet du statut de personnes protégées ou vulnérables (personnes sous tutelle ou curatelle, personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, femmes enceintes ou allaitantes).

Le neurologue vous informera de votre possible éligibilité à l'étude en cours et de fait, recueillera votre non opposition.

Que vous demandera-t-on ?

Si vous acceptez de participer à l'étude et au suivi proposé, vous devrez donner votre accord verbal de participation à la recherche. Votre participation s'inscrira selon le cas dans le cadre de l'étude préliminaire AVC en phase subaigüe ou de l'étude de l'AVC en phase aigüe. La recherche s'appuiera sur les résultats d'imagerie de votre examen de ce jour.

Afin d'évaluer la valeur pronostique de la séquence IVIM, vous devrez être en mesure de participer à l'étude pendant toute sa durée (01 jour). La comparaison de cette valeur pronostique par rapport au protocole standard AVC sera réalisée par une analyse statistique pour les patients en phase aigüe. Ces données seront également exploitées pour la recherche de l'étude.

D'autres informations vous seront demandées : données démographiques (sexe, date et lieu de naissance, indice de masse corporelle, addictions éventuelles (cigarettes, alcool), données médicales (antécédents médicaux : diabète, hypertension artérielle, traitements en cours) ainsi que les informations cliniques recueillies dans un questionnaire.

Quels sont les risques et inconvénients possibles ?

Il existe des contre-indications à la réalisation d'un examen IRM pour les patients porteurs de stimulateurs cardiaques (pacemakers) et de matériel ferromagnétique (prothèse, appareil dentaire, valves...). Vous devez signaler leur présence si vous êtes dans un des cas précités. Il n'existe pas à ce jour d'effet secondaire connu lié à la technique d'imagerie IRM.

Quels sont les modalités de prise en charge médicale ?

Il n'est pas prévu de prise en charge particulière en fin d'étude ou en cas de sortie prématurée. Vous bénéficierez de la meilleure prise en charge possible que vous refuserez de participer dès le début ou au cours de l'étude, ou que vous soyez exclu en cours de participation.

Quels sont vos droits ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez ne pas y participer ou vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche à laquelle le CHU de MARTINIQUE vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. Ces données seront identifiées par un code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHU de MARTINIQUE.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n°

2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données converties

par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L.1111-7 du code de la santé publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la loi Politique de Santé Publique :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de CPP Sud-Ouest Outre-Mer IV le 18/11/2015.

- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenu informés personnellement par votre médecin des résultats globaux et de leur valorisation (communication, publication...) dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

- le gestionnaire de cette recherche, le CHU de Martinique (Service d'imagerie médicale, Hôpital Pierre ZOBDA QUITMAN, CS 90652-97261 Fort de France cedex), a souscrit une assurance à responsabilité civile auprès de la société BEAH (contrat d'assurance n° 1301845).

S'agissant d'une recherche visant à évaluer les soins courants, seul un accord oral vous sera demandé pour votre participation.

Nous remercierons votre non-opposition mais votre consentement écrit ne sera pas recueilli.

L'ensemble de l'équipe médicale participant à cette étude vous remercie.

Date et signature du médecin :

15. ANNEXES

ANNEXE 1 – Paramètres des séquences du protocole standard AVC

Séquence	Paramètres
Diffusion (axial)	TR/TE (en ms): 6500/9790, épaisseur de coupe: 5mm, NEX=2, Nombre de coupes:22, Matrice 128x192, FOV 250 mm
T2*	TR/TE (en ms): 9800/162.5, TI (temps d'inversion en ms) : 2200, épaisseur de coupe: 5mm, NEX=1, Nombre de coupes:22, Matrice 320x256, FOV 250x250 mm ²
FLAIR	TR/TE (en ms): 2000/20, épaisseur de coupe: 5mm, NEX=4, Matrice 256x416, FOV 250x250 mm ²
ARM	TR/TE (en ms): 243, épaisseur de coupe: 1.4mm, NEX=1, Matrice 352x256, FOV 250x 250 mm ²
pCASL	TR/TE, 4555/10.7 ms; labelling time, 1525 ms; post-labelling delay (PLD),1525 ms; FOV=240x240 mm ² ; matrix: 512 points x 8 bras (acquisition spirale); épaisseur de coupe: 4 mm; 4mm gap ; 60 images (30 images de soustraction label/control and 30 images pondérées en densité de proton), résolution dans le plan ~4 mm ² , NEX=5.

Table 1 Paramètres des séquences du protocole standard AVC

ANNEXE 2 : Descriptif des séquences supplémentaires au protocole standard AVC

- Séquence de correction des distorsions du champ B0

Les distorsions du champ B0 apparaissent principalement sur la direction des gradients de codage de phase. L'acquisition de deux sets d'images avec deux conditions de distorsions différentes (polarité de direction d'application du gradient de phase différentes) permet de repérer et corriger ces distorsions permettant de diminuer la variabilité des images de diffusion acquises pour les différentes valeurs de b. b. GE propose l'option RTFA (Real Time Field Adjustment) accessible en mode recherche pour effectuer ces acquisitions.

Une séquence utilisant les mêmes paramètres que la séquence de diffusion décrite dans l'annexe précédente sera également réalisée au préalable pour effectuer une correction des distorsions du champ B0 sur les images de diffusion à traiter.

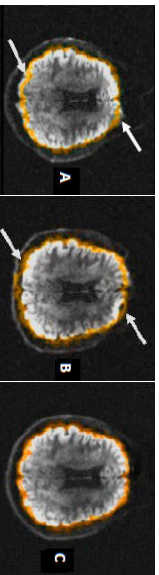


Figure 2 : Correction des distorsions du champ B0

A : Exemple d'une coupe acquise avec une direction d'application de codage de phase positive. Le contour orange indique les limites réelles du cerveau (issu d'une image anatomique pondérée en T1). Les distorsions sont indiquées avec des flèches.

B : Acquisition de la même coupe avec une direction négative. Les distorsions sont opposées.

C : Image après correction des distorsions.

- Mise au point de la séquence de diffusion IVIM

Dans la phase de mise au point de la séquence IVIM de diffusion, les fonctions à optimiser sont :

- Dans le cas de la diffusion gaussienne, l'équation classique du modèle IVIM, où le signal de diffusion « pure » décroît de façon mono-exponentielle :

$$S(b) = S_0 * f * e^{-b * D_{\text{slow}}} + (1 - f) * e^{-b * D_{\text{fast}}}$$

Avec, S_0 le signal en absence de pondération en diffusion ($b = 0$), f la fraction de perfusion, D_{slow} correspondant à l'ADC, le coefficient de diffusion (apparent) et D_{fast} où D^* le coefficient pseudo -diffusion dominant accès à la microperfusion.

Les paramètres obtenus pour l'IVIM après l'ajustement monoexponentiel sont donc D_{slow} , D_{fast} et f .

- Dans le cadre du modèle de Kurtosis, la prise en compte de l'écart au comportement gaussien se traduit par une décroissance bi-exponentielle du signal de diffusion « pure » (Figure 3) pour $b > 1000 \text{ s/mm}^2$.

$$S(b) = S_0 * \left(f * e^{-b * D_{\text{slow}}} + (1 - f) * e^{-b * D_{\text{fast}}} + \frac{b^2 * D_{\text{slow}}^2 * K}{6} \right)$$

Où K est le facteur de Kurtosis ($K=0$ pour la diffusion gaussienne). Les paramètres obtenus pour l'IVIM après l'ajustement bi-exponentiel sont donc D_{slow} , D_{fast} , f et K .

La mise au point sera réalisée en utilisant la théorie de la limite inférieure de Cramer-Rao [29] définie en minimisant un facteur de métrique F pondérant de façon équitable l'écart relatif $\frac{\sigma_i}{p_i}$ sur l'évaluation de chaque paramètres p_i à déterminer : 3 inconnues dans le cas du modèle gaussien de la diffusion (ADC D^* , f) auxquelles il faut rajouter l'ajustement à l'équilibre M_0 et 4 inconnues dans le cas du modèle de Kurtosis (facteur de Kurtosis K en supplément).

La fonction FindMinimum de Mathematica (Wolfram Research, Champaign, IL) sera utilisée pour minimiser les critères de métrique :

$$F_{\text{Monoexponentiel}} = \frac{\sigma_{D_{\text{slow}}}}{D_{\text{slow}}} + \frac{\sigma_{D_{\text{fast}}}}{D_{\text{fast}}} \text{ et } F_{\text{Bi-exponentiel}} = \frac{\sigma_{D_{\text{slow}}}}{D_{\text{slow}}} + \frac{\sigma_{D_{\text{fast}}}}{D_{\text{fast}}} + \frac{\sigma_K}{D_K}$$

Le jeu optimum de valeurs de b sera alors choisi pour la définition de la séquence de diffusion IVIM ainsi optimisée.

Pour l'analyse multi-exponentielle, aucune indication ne sera précisée sur le nombre de composantes qui décroissent exponentiellement. Le signal sera supposé de la forme :

$$S(b) = \sum_{j=1}^M p_j (-b, D_j) f_j(D_j) = \sum_{j=1}^M A_j f_j \quad j = 1, 2, \dots, N$$

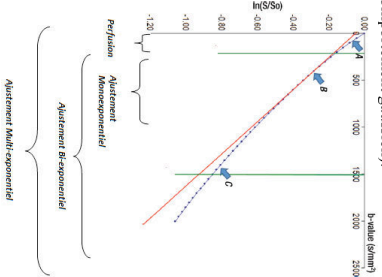
L'algorithme NLLS sera utilisé et les paramètres : D_{slow} , D_{fast} et f pourront être également trouvés avec l'ajustement multi-exponentiel.

Cette phase permettra l'obtention du jeu de b optimum et les paramètres suivants (Table 2) seront dérivés selon l'approche de la méthode IVIM employée :

Table 2 : Paramètres dérivés des données brutes

Méthode	Ajustement	Ajustement	Ajustement
IVIM	monoexponentiel	bi-exponentiel	multi-exponentiel
Paramètres de la diffusion d'étude	de la diffusion	(Modèle de Kurtosis)	(Algorithme NLLS)
Perfusion	$D_{\text{slow}} f$	$D_{\text{slow}} f$	$D_{\text{slow}} f$
Diffusion	D_{slow}	D_{slow} , K	D_{slow}

Figure 3 Tracé (logarithmique) de l'atténuation du signal de diffusion montrant la pente (flèche B) correspondant au signal de diffusion pure pour des valeurs intermédiaires de b. Pour les faibles valeurs de b (flèche A), la pente est plus élevée (D_{app}) incluant l'effet IVIM due à la perfusion. Pour les valeurs plus élevées de b, la pente diminue reflétant l'écart au comportement gaussien.



- Séquence de perfusion avec injection IV de produit de contraste

Séquence	Paramètres de la séquence
Perfusion avec injection IV de produit de contraste	TE/TR : 30/1500, 30 coupes, 1 Phase par TR. Durée d'acquisition recommandée \approx 1min30s (environ 36 phases) avec également acquisition de la ligne de base de 30s recommandée (environ 12 phases). <i>Procédure d'injection:</i> Dose 0.2 cc/kg, débit : 5 à 10 cc/s pulsé par 20 cc sérum physiologique au même débit. La séquence doit être lancée avant l'injection (délai court : 5-10sec).

La perfusion IV permet l'obtention des cartographies :

- **BAI** (Bolus Arrival Time) : durée entre le début de la séquence et l'arrivée du produit de contraste dans le tissu.
- **TTP** (Time To Peak) : temps au pic de la courbe de concentration du traceur $C=f(t)$.
- **MTT** (Mean Transit Time) : Temps de Transit Moyen (TTM) du traceur dans le tissu. Estimé à partir de la fonction résiduelle.
- **Tmax** : Temps au pic de la fonction Résiduelle. Il représente l'effet d'un retard de perfusion au niveau du pixel. L'association de cette cartographie à celle du DSC et du CBF est pertinente pour la discordance diffusion-perfusion.
- **DSC ou CBF** (Cerebral Blood Flow) : Flux cérébral sanguin dans le tissu. Estimé comme le pic de la fonction résiduelle R(t).
- **VSC ou CBY** (Cerebral Blood Volume) : Volume Cérébral sanguin dans le tissu. Estimé comme l'aire sous la courbe de R(t).

- Image anatomiques 3D TI BRAVO

Séquence	Paramètres de la séquence
3D TI BRAVO	TE/TR : 4.4 ms, inversion time (TI) : 500 ms, Bandwidth: \pm 88.79 MHz, field of view: 240 x 240 mm ² , in plane resolution: 0.94x0.83 mm ² ; épaisseur de coupe: 1.4 mm avec 1.4 mm de gap inter-coupes Durée d'acquisition recommandée \approx 2 minutes

ANNEXE 3 : Critères d'analyses des différentes méthodes d'évaluation de la «discordance» diffusion-perfusion

Critères d'analyse	Paramètres (Séquence/ Méthode)	ADC (Diffusion b0-b1000)	Hyper signal FLAIR	DSC pCASL	DSC Perfusion IV	Tmax Perfusion IV	D _{slow} D _{fast}		D _{slow} D _{fast}		D _{slow} D _{fast}	
							Diffusion MNI-Monte-exponential	Diffusion MNI-Monte-exponential (Kurosis)	Diffusion MNI-Multi-exponential (NAMS)	Diffusion MNI-Multi-exponential (NAMS)	Diffusion MNI-Multi-exponential (NAMS)	Diffusion MNI-Multi-exponential (NAMS)
Zone nécrotique précoce (Diamètre en mm)												
Zone de nécrose (Diamètre en mm)												
Zone hypo-perfusée précoce (Diamètre en mm)												
Zone hypo-perfusée (Diamètre en mm)												
Récupération Clinique (écart de score sur l'échelle NIHSS)												
Thrombolysé/ Thrombectomie/ Pas de traitement												

ANNEXE 4 : NIHSS score
http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf

NIH STROKE SCALE

Patient Identification: _____
 Pt. Date of Birth: _____
 Hospital: _____
 Date of Exam: _____

Interval: [] Baseline [] 2 hours post treatment [] 24 hours post onset of symptoms ±20 minutes [] 7-10 days
 [] 3 months [] Other _____ [] _____

Time: ____:____:____ [pm] [am]

Person Administering Scale _____

Administer stroke scale items in the order listed. Record performance in each category after each subscale exam. Do not go back and change scores. Follow directions provided for each exam technique. Scores should reflect what the patient does, not what the clinician thinks the patient can do. The clinician should record answers while administering the exam and work quickly. Except where indicated, the patient should not be coached (i.e., repeated requests to patient to make a special effort).

Instructions	Scale Definition	Score
1a. Level of Consciousness: The investigator must choose a response if a full evaluation is prevented by sun occlusion, an extensoral tone, language barrier, orthopedic restraints/braces, A hearing aid, or a hearing impairment (other than relative deafness) in response to verbal stimulation.	<ul style="list-style-type: none"> 0 = Alert, keenly responsive. 1 = Not alert, but arousable by minor stimulation to eye, voice, or response to verbal stimulation to attend, or to respond to simple commands. 2 = Responds to simple commands, but requires strong or painful stimulation to make movements (not stereotyped). 3 = Responds only with reflex motor or autonomic effects or barely unresponsive, staccato, and erratic. 	<ul style="list-style-type: none"> 0 = Answers non questions correctly. 1 = Answers one question correctly. 2 = Answers neither question correctly.
1b. LOC Questions: The patient is asked the month and neither age. The answer must be correct - there is no partial credit for being close. If the patient is unable to answer, the question is not asked. The patient will score 2. Patients unable to speak because of orthopedic restraints, orthopedic trauma, severe dysarthria from any cause, language barrier, or any other problem not secondary to aphasia are given a 1. It is important that only the final answer be graded and that the examiner not help the patient with recall of the question data.	<ul style="list-style-type: none"> 0 = Performs both tasks correctly. 1 = Performs one task correctly. 2 = Performs neither task correctly. 	<ul style="list-style-type: none"> 0 = Normal. 1 = Partial gaze palsy; gaze is abnormal in one or both eyes, but correct direction of gaze palsy is not present. 2 = Forced deviation, or total gaze palsy not overcome by the oculospastic reflexiver.
1c. LOC Commands: The patient is asked to open and close the eyes and then to grip and release the non-dominant hand. Commands given one after another if the hands cannot be used. Credit is given if an unvolitional attempt is made but not completed due to ataxia or incoordination. Do not credit for an attempt to open or close the eyes or to grip and release the hand. The patient will score 1. Patients with trauma, amputation, or other physical impediments should be given suitable one-step commands. Only the first attempt's score.	<ul style="list-style-type: none"> 0 = Normal. 1 = Partial gaze palsy; gaze is abnormal in one or both eyes, but correct direction of gaze palsy is not present. 2 = Forced deviation, or total gaze palsy not overcome by the oculospastic reflexiver. 	<ul style="list-style-type: none"> 0 = Normal. 1 = Partial gaze palsy; gaze is abnormal in one or both eyes, but correct direction of gaze palsy is not present. 2 = Forced deviation, or total gaze palsy not overcome by the oculospastic reflexiver.

**N I H
STROKE
SCALE**

Version: Baseline 1-24 hours post onset 24-72 hours post onset 3 months Other _____

Patient identifier _____

Pt. Date of Exam: _____

01 _____

3. Visual: Visual fields (upper and lower quadrants) are tested by confrontation, using finger counting or visual break, as appropriate. Patients may be encouraged, but if they look at the side of the examiner's face, the test is not scored. Visual fields in the remaining eye are scored. Score 1 only if a clear-cut asymmetry, including a wedge-shaped defect, is present. Double arcuate simulator is performed at this point. If there is extinction, patient receives a 1, and the results are used to respond to item 11.	0 - No visual loss. 1 - Partial hemianopia 2 - Complete hemianopia 3 - bilateral hemianopia (other than crossing central lines)
--	--

4. Facial Paralysis: Ask - or use pantomime to encourage - the patient to show teeth or raise eyebrows and close eyes. Score symmetry of non-comprehending patient. If facial trauma/orthopedic contraindication, lips or other physical barriers obscure the face, these should be removed by the examinator.	0 - Normal symmetrical movement. 1 - Minor paralysis (partial motor face) asymmetry on 2 - Partial paralysis (total or near-total paralysis of lower face) or paralysis of one or both sides (partial or total movement in the upper and lower face). 3 - Total paralysis of face on both sides (partial or total movement in the upper and lower face).
---	--

5. Motor Arm: The limb is placed in the appropriate position, extended at the arm (gains down) 90 degrees (if sitting or 45 degrees (if supine). Arm is scored if the arm falls before 10 seconds. The appropriate patient is encouraged using pantomime in the voice and verbal encouragement. The patient is scored if the arm falls before 10 seconds. Only in the case of amputation or joint fusion at the shoulder, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly state the explanation for this choice.	0 - No effort, limb held off for < 45 seconds for full 5 seconds 1 - Effort, limb holds 50 or 45 degrees, but arm down before full 10 seconds, does not lose or other support 2 - Some effort against gravity, may cannot get to or hold 90 degrees for full 10 seconds, arm falls to 45 degrees but has some effort against gravity. 3 - No effort against gravity, limb falls to 45 degrees but has some effort against gravity. UN - Amputation or joint fusion, explain _____
--	---

6. Motor Leg: The limb is placed in the appropriate position: hold the leg at 30 degrees (always seated subject). Delt is scored if the leg falls before 10 seconds. The patient is encouraged using pantomime in the voice and pantomime, but not manual assistance. Each limb is tested in turn, beginning with the non-dominant leg. Only in the case of amputation or joint fusion at the hip, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly state the explanation for this choice.	0 - No effort, leg holds 30-degree position for full 5 seconds. 1 - Effort, leg falls by the end of the second period but does not fall before 10 seconds. 2 - Some effort against gravity, leg falls to bed by 5 seconds, but has some effort against gravity. 3 - No effort against gravity, leg falls to bed immediately. UN - Amputation or joint fusion, explain _____
---	---

Rev 10/10/2013

**N I H
STROKE
SCALE**

Interval: Baseline 2 hours post onset of symptoms <20 minutes 24 hours post onset of symptoms >20 minutes 3 months Other _____

Patient identifier: _____

Pt. Date of Exam: _____

Hospital: _____

Date of Exam: _____

7. Upper Limb: This item is aimed at finding evidence of a unilateral change in motor, sensory, or motor control. In case of acute stroke, the patient is asked to hold the hand in front of the body, and the examiner should test at many body areas (not hand). The hand is held in front of the body, and the patient is asked to hold the hand in front of the body. The patient is scored if there is a clear-cut asymmetry, including a wedge-shaped defect, is present. Double arcuate simulator is performed at this point. If there is extinction, patient receives a 1, and the results are used to respond to item 11.	0 - Absent 1 - Present in one limb. 2 - Present in two limbs. UN - amputation or joint fusion, explain: _____
---	--

8. Sensory: Generation or grimace to prurice when tested or withdrawal from noxious stimuli in the dominant or affected patient. The patient is asked to hold the hand in front of the body, and the examiner should test at many body areas (not hand). The hand is held in front of the body, and the patient is asked to hold the hand in front of the body. The patient is scored if there is a clear-cut asymmetry, including a wedge-shaped defect, is present. Double arcuate simulator is performed at this point. If there is extinction, patient receives a 1, and the results are used to respond to item 11.	0 - Normal, no sensory loss. 1 - Mild to moderate sensory loss, patient does not report test, prurice or withdrawal is still on the affected side or there is a loss of supinator pain with prurice, but patient is aware of being touched. 2 - Severe to total sensory loss, patient is not aware of being touched in the face, arm, and leg.
---	--

9. Speech: A great deal of information about comprehension is obtained from the patient's ability to name the items on the attached naming sheet, and to read from the attached list of sentences. Comprehension is judged from responses to the test, as well as to all other items in the test. In the case of a patient who is unable to write, repeat, and produce speech. The matched patient should be asked to write. The patient in 3 items (item 1a-2c) will be scored if the patient can write, repeat, and produce speech. The score for the patient with severe or mild cooperation, but a score of 3 should be used only if the patient is mute and follows no one-step commands.	0 - No aphasia, normal. 1 - Mild to moderate aphasia, some obvious loss of fluency or clarity of comprehension, without significant reduction on speech expression, or form of expression, or content. In the case of severe or moderate aphasia, the patient is unable to write, repeat, and produce speech. The matched patient should be asked to write. The patient in 3 items (item 1a-2c) will be scored if the patient can write, repeat, and produce speech. The score for the patient with severe or mild cooperation, but a score of 3 should be used only if the patient is mute and follows no one-step commands. 2 - Severe aphasia, all communication is through fragmentary expression, great need for reference, questioning, and guessing by the tester. Range of information that can be exchanged is severely limited. The patient is unable to write, repeat, and produce speech. The score for the patient with severe or mild cooperation, but a score of 3 should be used only if the patient is mute and follows no one-step commands. 3 - Mild, good aphasia, no usable speech or auditory comprehension.
---	---

10. Dysarthria: If patient is thought to be normal, an adequate attempt is made to elicit a normal speech sample. In the case of a patient who is unable to write, repeat, and produce speech. The matched patient should be asked to write. The patient in 3 items (item 1a-2c) will be scored if the patient can write, repeat, and produce speech. The score for the patient with severe or mild cooperation, but a score of 3 should be used only if the patient is mute and follows no one-step commands.	0 - Normal, no dysarthria, patient can at least some speech words from the attached list. In the case of a patient who is unable to write, repeat, and produce speech. The matched patient should be asked to write. The patient in 3 items (item 1a-2c) will be scored if the patient can write, repeat, and produce speech. The score for the patient with severe or mild cooperation, but a score of 3 should be used only if the patient is mute and follows no one-step commands. 1 - Mild to moderate dysarthria, patient can at least some speech words from the attached list. In the case of a patient who is unable to write, repeat, and produce speech. The matched patient should be asked to write. The patient in 3 items (item 1a-2c) will be scored if the patient can write, repeat, and produce speech. The score for the patient with severe or mild cooperation, but a score of 3 should be used only if the patient is mute and follows no one-step commands. 2 - Severe dysarthria, patient's speech is so slurred as to be unintelligible in the absence of out of proportion to the patient's age and education. The score for the patient with severe or mild cooperation, but a score of 3 should be used only if the patient is mute and follows no one-step commands. UN - Amputation or joint fusion, explain: _____
---	---

Rev 10/10/2013

ANNEXE 6 : Attestation d'assurance



ATTESTATION D'ASSURANCE

délivrée au CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE MARTINIQUE

Par le présent document, le cabinet BEAH, mandataire gestionnaire pour le compte de la Compagnie AmTrust International Underwriters Ltd, atteste que le Centre Hospitalier Universitaire de Fort de France a souscrit un contrat de responsabilité N° FROMM 1301845 qui certifie que l'ensemble des trois hôpitaux (CH de Mangot-Vulcain, CH de Trinité et CHU de Fort-de-France) sont garantis pour l'ensemble de leurs responsabilités générales et professionnelles, conformément aux articles L.1142-2 du Code de la santé publique et L.251-1 du Code des assurances.

Le contrat garantit les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile ou administrative que le Centre hospitalier peut encourir, à raison des dommages corporels ou matériels pouvant résulter de préjudices causés aux tiers.

La présente attestation est délivrée pour le compte de AmTrust International Underwriters Ltd, et ne peut s'engager au-delà des clauses, limites et conditions du contrat précité auquel elle se réfère.

La présente attestation est valable jusqu'au 31 Décembre 2015.

Fait à Besançon, pour valoir ce que de droit, le 13 janvier 2015.

Pour la SAS BEAH, son Directeur Général,

