



**HAL**  
open science

# Approche par IRM multiparamétrique pour le tronc cérébral

Germain Arribarat

► **To cite this version:**

Germain Arribarat. Approche par IRM multiparamétrique pour le tronc cérébral. Imagerie médicale. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2018. Français. NNT : 2018TOU30334 . tel-02484420

**HAL Id: tel-02484420**

**<https://theses.hal.science/tel-02484420v1>**

Submitted on 19 Feb 2020

**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

En vue de l'obtention du  
**DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE  
TOULOUSE**

Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Présentée et soutenue par  
**Germain ARRIBARAT**

Le 17 décembre 2018

**Approche par IRM multiparamétrique pour le Tronc cérébral.**

---

Ecole doctorale : **GEET – Génie Electrique Electronique et Télécommunications :**

**Du système au nanosystème.**

Spécialité : **Radiophysique et Imagerie Médicales**

Unité de recherche :

**ToNIC-Toulouse NeuroImaging Center (UMR 1214)**

Thèse dirigée par

**Patrice PERAN**

Jury

**M. Stéphane LEHERICY, Rapporteur**

**M. Jean-Philippe RANJEVA, Rapporteur**

**Mme Isabelle BERRY, Examineur**

**M. Patrice PERAN, Directeur de thèse**

## REMERCIEMENTS

*Je tiens à exprimer tout d'abord mes remerciements aux membres du jury, qui ont accepté d'évaluer mon travail de thèse.*

*Merci à Mme Isabelle BERRY, professeure de l'université de Toulouse III, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, et à Mr le Professeur Jean-Philippe RANGEVA de l'université Aix-Marseille 2 et Stéphane LEHERICY du CENIR – Centre for NeuroImaging Research, ICM - Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce manuscrit. Leurs remarques et suggestions lors de la lecture de mon manuscrit m'ont permis d'apporter des améliorations à la qualité de ce dernier.*

*Je tiens à remercier mon directeur de thèse, le Dr Patrice PERAN, pour sa grande bienveillance à mon égard. Je tiens à t'exprimer ici ma gratitude et mon profond respect. Tu m'as laissé la liberté nécessaire à l'accomplissement de mes travaux, tout en y gardant un œil critique et avisé. Sans toi ce travail n'aurait pas été le même, Je te remercie pour ton immense aide, ton soutien et tes encouragements. La possibilité de continuer de travailler avec toi est une de mes priorités.*

*Je tiens à remercier le MCF Xavier FRANCERIES pour ses conseils, encouragements et soutien moral. Également et surtout, son immense gentillesse et sa patience durant ces trois ans de thèse. Tu es le meilleur tuteur que j'aurai pu avoir.*

*Je tiens à remercier le Dr Jean-Albert LOTTERIE pour ses précieux conseils ainsi que sa disponibilité. Tu es sans doute à l'origine de la voie que j'ai entreprise.*

*Je tiens à remercier les manipulateurs, Yoann FAVE, Frédéric BROUILLET, Jean-Pierre DESIRAT, du plateau technique IRM de l'UMR 1214 ToNIC. Merci pour votre compétence et votre gentillesse.*

*Je tiens à remercier également « tatie », Hélène GROS-DAGNAC, pour son accueil, sa gentillesse et sa patience pour toutes les tentatives de modifications de séquences !*

*Merci également à Nicolas CHAUVEAU, pour son savoir, sa pédagogie et son intuition.*

*Je tiens à adresser un remerciement particulier, à Antoine YRONDI, Samuel BOUCHER, Samy CHAFA, Amaury DE BARROS, Maxime MICHAUD, Federico NEMMI, Cédric GOLLION, Margaux ROQUES et Sarah BLOSSE, avec qui nous étions parfois les seuls à partager le même lexique. Merci pour votre aide et votre soutien précieux.*

*Je remercie bien sûr, toutes les personnes qui de près ou de loin m'ont apporté leur aide et leur soutien : Laura GUERRIER, Alexandre CHALARD, Alice LE FRIEC, Joseph TISSEYRE, Nabila BRIHMAT, Lola DANET, Anne-Sophie SALABERT, Mélanie PLANTON, Franck DESMOULIN, Jérôme LLIDO, Éric MARTINEZ, Serge MARTINEZ, et bien sûr Fatima TENSAOUTI.*

*Je souhaite également remercier Catherine DUTHEIL, pour son enseignement de qualité. Vous avez su nourrir mes réflexions et présenter une profonde satisfaction intellectuelle. Je vous dois énormément.*

*Enfin, ma profonde reconnaissance va vers Aurélia et ma famille, je ne saurais trouver les mots qui conviennent pour vous remercier, c'est grâce à vous que j'avance.*

*À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.*

|   |           |
|---|-----------|
| <b><u>LISTE DES FIGURES</u></b>   | <b>8</b>  |
| <b><u>LISTE DES TABLEAUX</u></b>  | <b>10</b> |
| <b><u>ABREVIATIONS DANS LE TEXTE</u></b>  | <b>11</b> |
| <b><u>INTRODUCTION DU MANUSCRIT</u></b>   | <b>13</b> |
| CONTEXTE  | 13        |
| ORGANISATION DU MANUSCRIT   | 14        |
| <br>  |           |
| <b><u>CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GENERALE A L'ANATOMIE DU TRONC<br/>CEREBRAL ET A L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE.</u></b> | <b>15</b> |
| <br>  |           |
| <b><u>1.1. INTRODUCTION AU CHAPITRE 1</u></b>   | <b>16</b> |
| <br>  |           |
| <b><u>1.2. GENERALITES DE L'ANATOMIE DU TRONC</u></b>   | <b>17</b> |
| <br>  |           |
| <b>1.2.1. ANATOMIE DESCRIPTIVE</b>  | <b>18</b> |
| CONFIGURATION EXTERNE   | 18        |
| CONFIGURATION INTERNE   | 19        |
| <b>1.2.2. ANATOMIE FONCTIONNELLE</b>  | <b>21</b> |
| <br>  |           |
| <b><u>1.3. INTRODUCTION GENERALE A L'IRM.</u></b>   | <b>23</b> |
| <br>  |           |
| <b>1.3.1. SIGNAL RMN DE L'IRM</b>   | <b>23</b> |
| <b>1.3.2. RELAXATION SPIN-RESEAU : T1</b>   | <b>24</b> |
| <b>1.3.3. DEPHASAGE SPIN-SPIN : T2</b>  | <b>25</b> |
| <b>1.3.4. FREE INDUCTION DECAY</b>  | <b>26</b> |
| <b>1.3.5. DEPHASE SPIN-SPIN + INHOMOGENEITES : T2*</b>  | <b>26</b> |
| <b>1.3.6. BOITE DE SHIM</b>   | <b>26</b> |
| <b>1.3.7. CHAMP MAGNETIQUE DANS UNE DIRECTION PARTICULIERE : DWI/DTI</b>  | <b>27</b> |
| <b>1.3.8. L'ECHO DE SPIN</b>  | <b>27</b> |
| <b>1.3.9. VARIATION PHYSIO/PATHOLOGIQUE DU SIGNAL T2*</b>   | <b>28</b> |
| <br>  |           |
| <b><u>1.4. CONCLUSION</u></b>   | <b>29</b> |

**CHAPITRE 2 : LOCALISATION AU SEIN DE LA SUBSTANCE NOIRE DES ANOMALIES DE LA TENEUR EN FER ET EN EAU LIBRE POUR LE CAS DE LA MALADIE DE PARKINSON.** **30**

**2.1. INTRODUCTION AU CHAPITRE 2** **31**

**2.2. LA MALADIE DE PARKINSON** **32**

**2.2.1. IMAGERIE DE SUSCEPTIBILITE ET MALADIE DE PARKINSON** **32**

**2.2.2. IMAGERIE DE DIFFUSION ET MALADIE DE PARKINSON** **33**

**2.2.3. LA SUBSTANCE NOIRE EN IRM : QUELLE LOCALISATION ?** **34**

**2.3. MATERIELS ET METHODES** **34**

**2.3.1. SUJETS** **34**

**2.3.2. ACQUISITION** **35**

ACQUISITION D'IRM DE DIFFUSION 35

ACQUISITION D'IRM T2\* 35

ACQUISITION D'IRM T1 36

**2.4. ANALYSES D'IMAGES** **36**

**2.5. DEFINITION SPATIALE DE LA SN** **37**

**2.5.1. SOUS REGIONS POSTERIEURES ET ANTERIEURES DE LA SN** **38**

**2.5.2. SN GLOBALE** **38**

**2.5.3. ANALYSE VOXEL A VOXEL** **38**

**2.6. ANALYSE STATISTIQUE** **39**

**2.7. RESULTATS** **40**

**2.7.1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES** **40**

**2.7.2. REGIONS D'INTERETS** **40**

**2.7.3. T2\* VS DIFFUSION** **42**

**2.7.4. DTI vs FW** **43**

**2.7.5. ANALYSE LONGITUDINALE** **44**

**2.7.6. PARAMETRES IRM ET SCORES CLINIQUES** **44**

**2.8. DISCUSSION** **45**

**2.8.1. MARQUEURS DIAGNOSTIC : LE ROLE DE LA DEFINITION SPATIALE DE LA SN.** **45**

**2.8.2. MARQUEURS DE PROGRESSION DE LA MALADIE.** **47**

**2.8.3. MARQUEURS IRM DE LA PATHOPHYSIOLOGIE DE LA SN LIEE A LA MP.** **47**

**2.9. CONCLUSION** **49**

|  |           |
|--|-----------|
| <b><u>CHAPITRE 3 : APPROCHE MULTIPARAMETRIQUE EN IRM POUR L'ETUDE DU TRONC CEREBRAL.</u></b> | <b>50</b> |
| <b><u>3.1. INTRODUCTION AU CHAPITRE 3</u></b>  | <b>51</b> |
| <b><u>PARTIE THEORIQUE</u></b>   | <b>53</b> |
| <b><u>3.2. METRIQUES D'EVALUATION D'UNE SEQUENCE : SIGNAL, CONTRASTE ET BRUIT.</u></b>       | <b>53</b> |
| <b><u>3.3. DE L'ENCODAGE SPATIAL A LA SEQUENCE GRE.</u></b>                                  | <b>55</b> |
| 3.3.1. IMPULSION SELECTIVE ET NON SELECTIVE (2D/3D)  | 56        |
| 3.3.2. LE CODAGE DE PHASE (X ; -X)   | 57        |
| 3.3.3. LA RESOLUTION DE L'ACQUISITION  | 57        |
| 3.3.4. DU CODAGE EN FREQUENCE A « L'ECHO DE GRADIENT »                                       | 58        |
| 3.3.5. OPTIMISATION DU TR  | 58        |
| <b><u>3.4. SÉQUENCE GRE « SPOLIÉE » : SPOILED GRE (SPGR/FLASH/T1-FFE)</u></b>                | <b>59</b> |
| 3.4.1. ECHO PARASITE   | 59        |
| 3.4.2. ANGLE DE BASCULE  | 60        |
| 3.4.3. SNR, BW ET DISTORSIONS DANS LE SENS DE LECTURE.                                       | 63        |
| CONVERTISSEUR ANALOGIQUE-NUMERIQUE ET BRUIT  | 63        |
| LE SIGNAL COMPLEXE   | 63        |
| LA BANDE PASSANTE  | 64        |
| LES DISTORSIONS  | 65        |
| LE PROBLEME DE L'ECHO PLANAR EN QUANTIFICATION   | 65        |
| <b><u>3.5. EQUATION DU SIGNAL DE LA SEQUENCE</u></b>   | <b>66</b> |
| <b><u>3.6. CHOIX DE L'IMAGERIE MULTI-ECHO (M-FFE/MULTI-GRE/MULTI-SPGR/FLASH)</u></b>         | <b>66</b> |
| 3.6.1. SUSCEPTIBILITE ET DISTORSION DU GRADIENT  | 66        |
| 3.6.2. DISTORSIONS, SNR ET BW.   | 67        |
| <b><u>3.7. ATTEINDRE LA HAUTE RESOLUTION</u></b>   | <b>69</b> |
| 3.7.1. LA FONCTION D'ETALEMENT DU POINT (PSF)  | 69        |
| 3.7.2. AUGMENTER LE TEMPS D'ACQUISITION  | 70        |
| 3.7.3. ACCELERATION MULTICANAUX  | 70        |
| 3.7.4. CHAMP B0  | 72        |
| 3.7.5. ACQUISITION TRONC CEREBRAL : CHAMP DE VUE DEDIE                                       | 72        |

|   |            |
|---|------------|
| <b>3.8. TRAITEMENT DES DONNEES</b>  | <b>76</b>  |
| <hr/>   |            |
| <b>3.8.1. FILTRAGE - ALGORITHME DE SUPPRESSION DU BRUIT</b>   | <b>76</b>  |
| SPARSENESS-BASED METHODS (METHODES BASEES SUR LES FAIBLES DENSITES)                                   | 76         |
| SELF-SIMILARITY METHODS (MÉTHODES BASÉES SUR L'AUTOSIMILARITÉ)  | 77         |
| <b>3.8.2. CORRECTION DE L'INHOMOGENEITE</b>   | <b>79</b>  |
| <b>3.8.3. SUPER RESOLUTION</b>  | <b>80</b>  |
| <b>3.8.4. CALCUL DES CARTES PARAMETRIQUES/QUANTITATIVES</b>   | <b>83</b>  |
| NORMALISATION DE L'INTENSITE  | 83         |
| IRM PAR IMAGERIE PONDEREE PAR DIFFUSION (DWI)   | 84         |
| <b>3.8.5. EFFET PARAMAGNETIQUE DU FER : RELAXATION T2*</b>  | <b>87</b>  |
| DEPENDANCE DU R2 AU CHAMP MAGNETIQUE  | 87         |
| IMAGERIE DE SUSCEPTIBILITE ET DE PHASE : LE SIGNAL COMPLEXE   | 88         |
| <br>  |            |
| <b>PARTIE EXPERIMENTALE</b>   | <b>93</b>  |
| <hr/>   |            |
| <b>3.9. PARTIE 1 : MISE EN PLACE DE LA SEQUENCE ET TEST DES ALGORITHMES DE TRAITEMENTS DE DONNEES</b> | <b>94</b>  |
| <hr/>   |            |
| <b>3.9.1. CONTEXTE</b>  | <b>94</b>  |
| <b>3.9.2. CHAMP DE VUE DEDIE.</b>   | <b>95</b>  |
| <b>3.9.3. FILTRAGE DU BRUIT.</b>  | <b>100</b> |
| MOYENNE DES ECHOS   | 100        |
| ALGORITHME DE SUPPRESSION DU BRUIT  | 103        |
| CORRECTION DE L'INHOMOGENEITE.  | 111        |
| SUPER RESOLUTION + FILTRE D'AMELIORATION LOCAL DU CONTRASTE   | 115        |
| <br>  |            |
| <b>3.10. PARTIE 2 : TEST DES SEQUENCES OPTIMISEES SUR UNE POPULATION DE SUJETS SAINS.</b>             | <b>120</b> |
| <hr/>   |            |
| <b>3.10.1. CONTEXTE</b>   | <b>120</b> |
| <b>3.10.2. MATERIELS ET METHODES</b>  | <b>122</b> |
| ACQUISITION D'IMAGES  | 122        |
| TRAITEMENT D'IMAGES   | 123        |
| <b>3.10.3. RESULTATS</b>  | <b>125</b> |
| ANALYSE QUALITATIVE   | 125        |
| ANALYSE QUANTITATIVE  | 131        |
| <br>  |            |
| <b>3.11. PARTIE 3 : DEVINETTE</b>   | <b>137</b> |
| <hr/>   |            |
| <b>3.12. DISCUSSION</b>   | <b>142</b> |
| <hr/>   |            |
| <b>3.13. CONCLUSION SUR L'IMAGERIE DE SUSCEPTIBILITE</b>  | <b>146</b> |
| <hr/>   |            |
| <b>3.14. PERSPECTIVE DE L'IMAGERIE DE DIFFUSION</b>   | <b>146</b> |
| <hr/>   |            |

|  |            |
|--|------------|
| <b><u>CHAPITRE 4 : IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE POST-MORTEM<br/>DU PUTAMEN.</u></b>   | <b>148</b> |
| <b><u>4.1. INTRODUCTION AU CHAPITRE 4</u></b>  | <b>149</b> |
| <b><u>4.2. LE PUTAMEN</u></b>  | <b>149</b> |
| 4.2.1. ANATOMIE MACROSCOPIQUE  | 149        |
| 4.2.2. LE PUTAMEN ET LE FER  | 151        |
| 4.2.3. LE FER DANS LE CERVEAU  | 152        |
| REPARTITION MACROSCOPIQUE  | 152        |
| FER ET MALADIES NEUROLOGIQUES  | 153        |
| 4.2.4. IRM POST-MORTEM   | 154        |
| 4.2.5. RATIONNEL DE L'ETUDE  | 155        |
| <b><u>4.3. MATERIELS ET METHODES</u></b>   | <b>155</b> |
| 4.3.1. PRELEVEMENT DES PIECES ANATOMIQUES  | 155        |
| 4.3.2. ETAPES DE DISSECTION  | 156        |
| 4.3.3. IRM   | 156        |
| ETAPES PRE-IRM   | 157        |
| SEQUENCE IRM   | 157        |
| <b><u>4.4. ANALYSE DE L'IMAGE</u></b>  | <b>157</b> |
| <b><u>4.5. HISTOLOGIE</u></b>  | <b>159</b> |
| 4.5.1. FIXATION  | 159        |
| 4.5.2. COUPE MACROSCOPIQUE   | 159        |
| 4.5.3. INCLUSION   | 159        |
| 4.5.4. COUPE   | 159        |
| 4.5.5. COLORATION  | 160        |
| 4.5.6. NUMERISATION DES IMAGES   | 161        |
| <b><u>4.6. CORRELATION ET ANALYSE DES IMAGES</u></b>                                       | <b>161</b> |
| 4.6.1. CORRELATION IRM/ HISTOLOGIE : ANALYSE PIXEL A PIXEL                                 | 161        |
| 4.6.2. COMPARAISON INTENSITE DE PIXEL DE DIVERSES REGIONS D'INTERET PUTAMINALES A<br>L'IRM | 163        |
| <b><u>4.7. RESULTATS ET ANALYSES STATISTIQUES</u></b>                                      | <b>164</b> |
| 4.7.1. TABLEAU DESCRIPTIF DES SPECIMENS ETUDIES  | 164        |
| 4.7.2. ANALYSE PIXEL A PIXEL   | 165        |
| 4.7.3. MISE EN EVIDENCE DE L'HETEROGENEITE DE REPARTITION DU FER DANS LE PUTAMEN           | 166        |
| ANALYSE QUALITATIVE  | 166        |
| ANALYSE QUANTITATIVE   | 173        |

|  |            |
|--|------------|
| <b>4.8. DISCUSSION</b>   | <b>175</b> |
| <hr/>  |            |
| <b>4.8.1. COMMENTAIRES ET CRITIQUES DES RESULTATS DE L'ANALYSE PIXEL A PIXEL ENTRE L'HISTOLOGIE ET L'IRM</b> | <b>175</b> |
| NOS RESULTATS PAR RAPPORT A LA LITTERATURE PREEXISTANTE  | 175        |
| AVANTAGES ET LIMITES DE L'HISTOLOGIE   | 175        |
| AVANTAGES ET LIMITES DE L'IRM POST-MORTEM  | 176        |
| LA CORRELATION DES IMAGES D'HISTOLOGIE ET D'IRM  | 177        |
| <b>4.8.2. PISTES POUR UNE AMELIORATION DE NOTRE METHODOLOGIE DE TRAVAIL</b>                                  | <b>178</b> |
| <br>   |            |
| <b>4.9. CONCLUSION</b>   | <b>179</b> |
| <hr/>  |            |
| <br>   |            |
| <b>CONCLUSION GENERALE DU MANUSCRIT ET PERSPECTIVES</b>  | <b>180</b> |
| <hr/>  |            |
| <b>RÉFÉRENCES</b>  | <b>182</b> |
| <hr/>  |            |

## LISTE DES FIGURES

|  |     |
|--|-----|
| Figure 1 - Schéma du tronc cérébral.....   | 17  |
| Figure 2 - Vue postérieure du tronc cérébral – Issu du Sobotta.....  | 20  |
| Figure 3 - Coupe transversale du mésencéphale Vue inférieure - Issu du Sobotta.....  | 20  |
| Figure 4 - De gauche à droite : DP / T2 / T1 .....   | 24  |
| Figure 5 -Localisation de la SN .....  | 39  |
| Figure 6 - Analyse voxel à voxel : R2* et FW .....   | 42  |
| Figure 7 - En haut : Teneur en R2* de la SN antérieure et postérieure chez les patients atteints de MP et sujets contrôles. En bas : Teneur en FW de la SN antérieure et postérieure chez les patients atteints de MP et sujets contrôles..... | 43  |
| Figure 8 -Schéma du champ magnétique avec et sans application des gradients de champ magnétique additionnels pour coder la position spatiale. L'isocentre est indiqué en orange. ....  | 56  |
| Figure 9- Représentation du signal IRM : composantes réelles et imaginaires.....   | 64  |
| Figure 10 - Processus de post-traitement d'image amenant à la réalisation d'une cartographie QSM - Issu de Wei et al 2017 .....  | 91  |
| Figure 11 - TE 30 ms. Artefacts .....  | 95  |
| Figure 12 - Boîte d'acquisition et Oversampling .....  | 96  |
| Figure 13 - Acquisition cerveau entier VS Tronc cérébral dédiée .....  | 99  |
| Figure 14 - Augmentation du SNR en fonction du nombre d'échos pour le TE 26 ms - Magnitude ..  | 101 |
| Figure 15 - Augmentation du SNR en fonction du nombre d'échos pour la QSM .....  | 102 |
| Figure 16 - Direction de diffusion avec et sans Moyenne.....   | 102 |
| Figure 17 - R2* et Algorithme de suppression du bruit.....   | 104 |
| Figure 18 - Algorithmes de suppression de bruit.....   | 105 |
| Figure 19 - 3D T1 FOV dédiée .....   | 105 |
| Figure 20 - Algorithme LPCA.....   | 108 |
| Figure 21 - Fraction d'Anisotropie en Fonction de l'algorithme de suppression de bruit et valeur de b .....  | 109 |
| Figure 22 – SWI à gauche, SWI filtrée avec AONLM .....   | 110 |
| Figure 23 - Inhomogénéité en Fonction TE .....   | 111 |
| Figure 24 - Inhomogénéité en Fonction TE – TC.....   | 112 |
| Figure 25 - Correction de l'inhomogénéité - Acquisition Cerveau.....   | 112 |
| Figure 26 – Correction de l'inhomogénéité. Acquisition tronc Cérébral dédiée.....  | 113 |
| Figure 27 - Histogrammes des données du Tronc avant et après la Correction .....   | 114 |
| Figure 28 - R2* avec et sans échos corrigés de l'inhomogénéité .....   | 114 |
| Figure 29 - Comparaison Interpolation.....   | 115 |
| Figure 30 - Evolution du PSNR en fonction des interpolations .....   | 116 |
| Figure 31 - Comparaison B-spline 4ème ordre vs Non local Upsampling .....  | 118 |
| Figure 32 - Illustration de la Technique Clahe .....   | 119 |
| Figure 33 - Séquences cerveau entier .....   | 122 |
| Figure 34 - Localisation coronale et axiale du nigrosome-1 .....   | 124 |
| Figure 35 - Imagerie SWI sur cerveau entier et tronc cérébral .....  | 126 |
| Figure 36 - Localisation du Nigrosome-1 sur 3 coupes IRM SWI CLAHE.....  | 129 |
| Figure 37 - Localisation du Locus Coeruleus sur 4 coupes IRM SWI CLAHE.....  | 129 |
| Figure 38 - Localisation du nigrosome-1 (hypersignal) sur la SWI et R2*/QSM (hyposignal) .....   | 130 |
| Figure 39 - Localisation des différentes régions sous-corticales.....  | 132 |
| Figure 40 - Valeurs moyennes du R2* et QSM des sujets, pour les différents labels étudiés. acquisition Cerveau entier et Tronc cérébral. ....  | 133 |
| Figure 41 - Valeurs moyennes du R2* et QSM des sujets, pour les différents labels étudiés. Deux valeurs de nombre d'échos différents (08 et 22) .....  | 134 |

|  |     |
|--|-----|
| Figure 42 - Interface utilisateur Devinette .....  | 138 |
| Figure 43 - QSM .....  | 140 |
| Figure 44 – Recalage.....  | 140 |
| Figure 45 - Tenseur de diffusion corrigé et non corrigé .....  | 141 |
| Figure 46 - Différentes applications ouvertes .....  | 141 |
| Figure 47 - Cartographies et images produites à partir de la séquence GRE (1).....   | 143 |
| Figure 49 - Terminologie et relations entre les noyaux. ....   | 150 |
| Figure 50 - Face latérale du putamen après dissection du cortex insulaire sur un hémisphère gauche.<br>Dissection : Amaury De Barros.....                                  | 150 |
| Figure 51 - Coupe coronale d'un striatum gauche à sa partie antérieure mettant en évidence les stries<br>au sein de la capsule interne. Dissection : Amaury De Barros..... | 151 |
| Figure 52 - Courbe de régression du fer putaminal en fonction de l'âge. Issu de Hallgren et Sourander<br>1958 .....  | 152 |
| Figure 53 - Répartition macroscopique du fer au niveau cérébral. Coloration de Perls. Issu de Rutledge<br>et al 1987.....  | 153 |
| Figure 54 - Processus de post-traitement d'image amenant à la réalisation d'une cartographie QSM.<br>Issu de Wei et al 2017 .....  | 158 |
| Figure 55 - Set d'image utilisé pour corrélation. ....   | 162 |
| Figure 56 - Processus de traitement d'image. Gauche : IRM R2* ; Centre gauche : Perls ; Centre droit :<br>R2* avec ROI ; Droite : Perls avec ROI.....                      | 163 |
| Figure 57 - Définition des ROI selon 2 lignes repères dans le plan axial .....   | 163 |
| Figure 58 - Courbe de régression du fer. R2* en fonction de la coloration de Perls. ....   | 166 |
| Figure 59 - Vue macroscopique d'une coupe coronale du Putamen 1 .....  | 167 |
| Figure 60 - Coupes axiales R2*. Hypersignal de la lame médullaire latérale séparant le putamen du<br>pallidum. ....  | 168 |
| Figure 61 - Coupes axiales et coronales du putamen 4. ....   | 169 |
| Figure 62 – Putamen 1 : R2* .....  | 170 |
| Figure 63 - Putamen 2: R2* .....   | 171 |
| Figure 64 - Putamen 2 : QSM.....   | 171 |
| Figure 65 - Putamen 3 : R2*.....   | 172 |
| Figure 66 - Putamen 4 : R2*.....   | 172 |

## LISTE DES TABLEAUX

|   |     |
|---|-----|
| Tableau 1 - Informations démographiques et cliniques .....  | 40  |
| Tableau 2 - Régions d'intérêts.....   | 41  |
| Tableau 3 - Analyse voxel à voxel .....   | 42  |
| Tableau 4 – CNR en fonction du TE .....   | 103 |
| Tableau 5 - SNR via nombre de volumes et algorithmes de suppression du bruit .....  | 103 |
| Tableau 6 - Paramètres algorithmes .....  | 106 |
| Tableau 7 - Paramètres d'acquisitions.....  | 106 |
| Tableau 8 - SNR algorithme de suppression de bruit DTI.....   | 108 |
| Tableau 9 - Analyse visuelle du Nigrosome et du Locus Cœruleus.....   | 127 |
| Tableau 10 - Analyse visuelle des 5 sujets repassant l'examen.....  | 128 |
| Tableau 11- Comparaison des valeurs de R2* et QSM pour les différents labels, pour deux acquisitions répétées strictement identiques (Cerveau entier et Tronc cérébral) – Valeurs moyennes 5 sujets. .... | 136 |
| Tableau 12 - Données descriptives des spécimens étudiés .....   | 165 |
| Tableau 13 - Tableau récapitulatif des données de comparaison Histo/IRM .....   | 165 |
| Tableau 14 - Résultats de l'analyse quantitative pour les 4 putamens étudiés en R2* puis QSM .....  | 173 |

## ABREVIATIONS DANS LE TEXTE

ADC : Convertisseur analogie numérique

B0 : Champ B0 de l'IRM

b0 : Premier volume T2 en imagerie de diffusion.

BW : bandwidth. Bande passante.

CLAHE : Contrast Limited Adaptive histogram equalization.

CNR : Contrast noise ration. Rapport contraste sur bruit.

DAB : Diaminobenzodine.

DP : Densité de proton.

ETL : Echo train length. Longueur du train d'écho.

EPI : Echo planar imaging. Imagerie à base d'écho planar.

ES : Echo spacing. Espace inter-écho.

FOV : Field of view. Champ de vue.

FW : Free-water. Eau libre.

FA : Fraction anisotropy. Fraction d'anisotropie

FA<sub>T</sub> : Fraction anisotropy corrected by FW. Fraction d'anisotropie corrigée de l'eau libre.

FID : Free induction decay. Décroissance par induction libre.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

MD : Mean diffusivity. Diffusivité moyenne.

MD<sub>T</sub> : Mean diffusivity corrected by FW. Diffusivité moyenne corrigée de l'eau libre.

MP : Maladie de Parkinson.

Pe : Inverse de la période d'échantillonnage.

PSF : Point spread function. La fonction d'étalement du point

R2 : Relaxométrie T2.

R2\* : Relaxométrie T2\*.

RF : Onde de radiofréquence.

ROI : Région d'intérêt.

SN : Substance noire.

SNc : Substance noire partie compacte.

SNr : Substance noire partie réticulaire.

SNR : Signal noise ratio. Rapport signal sur bruit.

TR : Temps de répétition.

TE : Temps d'écho.

T1 : Constante T1.

T2\* : Constante T2\*.

T2 : Constante T2.

TC : Tronc cérébral.

Ts : Période d'échantillonnage.

## INTRODUCTION DU MANUSCRIT

### CONTEXTE

Le tronc cérébral (TC) humain joue un rôle central dans la connexion entre le cerveau, le cervelet et la moelle épinière, en hébergeant des noyaux relais pour la signalisation afférente et efférente et en fournissant des noyaux sources pour plusieurs systèmes neuromodulateurs qui ont un impact sur le fonctionnement du système nerveux central. Malgré son importance dans différentes pathologies neurodégénératives, son exploration *in-vivo* reste encore aujourd'hui un pari à relever pour différentes raisons. Sa propension au bruit physiologique (c.-à-d. cardiorespiratoire) ainsi que la petite taille et la complexité de ses constituants anatomiques sont des défis spécifiques qui exigent des méthodes d'acquisition d'images et d'analyse de données élevées.

Les techniques plus innovantes d'imagerie par résonance magnétique (IRM) tel que l'imagerie pondérée en susceptibilité, la cartographie du taux de relaxation T2\* ou encore la cartographie du changement de susceptibilité possèdent un grand intérêt pour l'étude approfondie du tronc cérébral. Elles permettent de quantifier indirectement des substances telles que la ferritine ou encore la neuromélanine. Ces substances jouent des rôles centraux dans la physiopathologie de certaines neurodégénérescences. Dans la maladie de Parkinson, la cartographie T2\* permet de quantifier une accumulation de fer anormale dans une sous-région du mésencéphale, la substance noire (e.g. Péran et al., 2010). D'autres méthodes IRM innovantes, tel que le tenseur de diffusion, présentent un intérêt complémentaire dans sa caractérisation, ceci par le calcul de différentes cartographies comme la Fraction Anisotropie (FA), Diffusivité Moyenne (MD) ou encore l'eau libre (FW).

Toutefois, la situation anatomique du TC provoque de nombreux artefacts touchant à la sensibilité et à la reproductibilité des techniques avancées IRM. Ces artefacts peuvent être de type mouvement, par exemple causés par la respiration ou la déglutition. De rapides changements d'interfaces (tissu mou, liquide cérébro-spinal, os et air) sont à l'origine d'artefact de troncature et de susceptibilité. La présence de grosses artères comme le tronc basilaire ou les artères vertébrales à cheval sur le pont provoquent des artefacts de flux pouvant masquer une partie des tissus. Chez certains sujets, on retrouve même des artefacts métalliques dus à la proximité de la cavité buccale. Le tronc cérébral reste donc une zone difficile à explorer en IRM dans un contexte où la quasi-totalité des travaux sont réalisés sur le cerveau entier.

L'objectif de cette thèse vise à surmonter les limites des études précédentes basées sur cerveau entier. L'originalité de la proposition est de développer une méthode d'acquisition dédiée au tronc cérébral corrélée avec un certain nombre de traitement d'images pouvant améliorer à la fois la mesure mais également la visualisation de constituants anatomiques spécifiques.

## **ORGANISATION DU MANUSCRIT**

### **Chapitre 1 : Introduction générale à l'anatomie du tronc cérébral et à l'imagerie par résonance magnétique.**

Ce chapitre décrit l'anatomie du tronc cérébral ainsi qu'une rapide introduction aux bases de l'imagerie par résonance magnétique.

### **Chapitre 2 : Localisation au sein de la substance noire des anomalies de la teneur en fer et en eau libre pour le cas de la maladie de Parkinson.**

Ce chapitre s'intéresse à l'étude de différentes cartes paramétriques délivrant des informations sur la teneur en fer et en eau libre ainsi que leurs localisations respectives au sein de la substance noire chez une population de patients parkinsoniens.

### **Chapitre 3 : Approche multiparamétrique en IRM pour l'étude du tronc cérébral.**

Ce chapitre part du constat des conclusions du chapitre précédent pour l'étude du tronc cérébral et présente une méthodologie afin de fournir réellement une imagerie du tronc cérébral dédiée. Il s'articule en deux parties, théoriques et expérimentales.

### **Chapitre 4 : Imagerie par résonance magnétique *post-mortem* du putamen.**

Ce chapitre s'inscrit dans le cadre d'une collaboration entamée entre l'équipe DEVIN de l'unité TONIC Inserm et le laboratoire d'anatomie de Ranguel. Il présente les résultats préliminaires d'un nouvel axe portant sur la corrélation d'imagerie histologique et de résonance magnétique, ceci toujours dans l'objectif de l'amélioration des différentes métriques et leurs significations réelles au sein des tissus.

# CHAPITRE 1

**INTRODUCTION GENERALE A  
L'ANATOMIE DU TRONC CEREBRAL ET  
A L'IMAGERIE PAR RESONANCE  
MAGNETIQUE.**

## **1.1.INTRODUCTION AU CHAPITRE 1**

Ce chapitre a pour objectif de présenter succinctement un cadre d'analyse et de généralisation des différentes relations théoriques pour l'anatomie du tronc cérébral et l'imagerie par résonance magnétique, afin de les appliquer à la problématique de cette thèse : L'imagerie multiparamétrique du tronc cérébral.

Dans un premier temps une rapide exploration de l'anatomie et des fonctions principales de cette structure y est décrite. Nous y détaillerons les différents éléments anatomiques logés dans les trois divisions qui le composent, ainsi que les rapports qu'il possède. L'ensemble des descriptions sont appuyées sur des images tirées des livres anatomies suivant : (Netter et al., n.d.; Paulsen, Waschke, Klönisch, & Hombach-Klönisch, n.d.). Cette démarche est justifiée sur le besoin d'appui lexical pour les chapitres qui suivent.

Dans un second temps, sur le même principe, nous introduirons très rapidement l'imagerie par résonance magnétique (IRM), depuis une définition relative du signal mesuré jusqu'aux variations physiopathologiques du signal T2\*, en passant par l'explication sommaire des différents phénomènes de relaxation. Les différents éléments abordés ici, dans le cadre de l'IRM, seront repris par la suite.

## 1.2. GENERALITES DE L'ANATOMIE DU TRONC CEREBRAL

Le Tronc cérébral fait partie de l'encéphale. Ce dernier se compose de trois parties : Télencéphale, Diencéphale et Tronc cérébral. Il relie le cerveau (télencéphale et diencéphale) à la moelle épinière. C'est une zone très dense où convergent les voies motrices et sensibles. En son sein, on trouve la présence des noyaux des nerfs crâniens. La cavité postérieure renferme le IVème ventricule contenant du LCR.

Il se divise en trois parties de haut en bas :

- Le Mésencéphale
- Le Pont
- La Moelle allongée

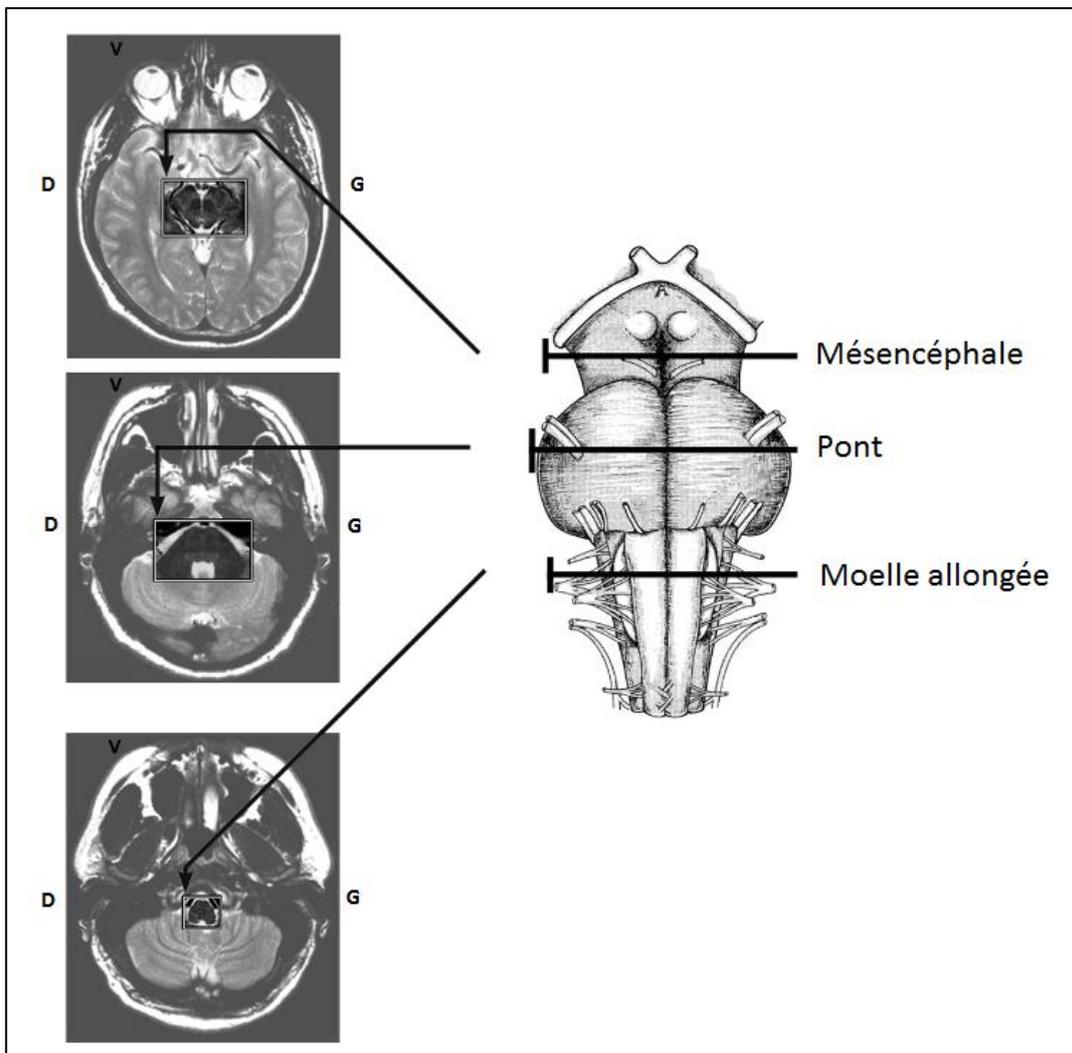


FIGURE 1 - SCHEMA DU TRONC CEREBRAL

### **1.2.1. ANATOMIE DESCRIPTIVE**

#### **CONFIGURATION EXTERNE**

##### **Concernant le Mésencéphale :**

La face antérieure se compose des pédoncules cérébraux avec la fosse inter-pédonculaire se situant entre les deux. La face postérieure se compose de la lame tectale avec les 4 collicules (2 supérieurs et 2 inférieurs).

##### **Concernant le Pont :**

Sur la face antérieure on retrouve l'empreinte du sillon basilaire qui livre le passage à l'artère basilaire. Sur la face postérieure, est présent le plancher du IV<sup>ème</sup> ventricule avec comme limites latérales les pédoncules cérébelleux moyens. Le pont est limité en haut et en bas par deux sillons. En haut par le sillon ponto-mésencéphalique et en bas par le sillon médullo-pontique

##### **Concernant la Moelle allongée :**

Sur la face antérieure se dessine la fissure médiane antérieure (au milieu) avec les pyramides sur les côtés et les olives un peu plus latéralement. Les pyramides et olives sont séparées par le sillon antéro-latéral. En arrière de l'olive on trouve le sillon postéro-latéral. La face postérieure de la moelle comprend la partie basse du plancher du IV<sup>ème</sup> ventricule et les cordons postérieurs avec les tubercules gracile et cunéiforme. La partie inférieure du plancher du IV<sup>ème</sup> ventricule s'appelle l'obex.

##### **Concernant ses rapports :**

Le Tronc cérébral se situe dans la fosse crânienne postérieure avec le cervelet. Il est séparé du lobe occipital par la tente du cervelet, qui est un double repli de la dure-mère. Son rapport en antérieur est avec le clivus (os) et le dos de la selle turcique, parfois appelée fosse pituitaire ou fosse sphénoïdale. Elle contient l'hypophyse. Son rapport en postérieur se fait avec le cervelet avec lequel il est attaché par 3 paires de pédoncules, chacun relié avec un de ses étages :

- Pédoncules cérébelleux supérieurs reliés au mésencéphale
- Pédoncules cérébelleux moyens reliés au pont
- Pédoncules cérébelleux inférieurs reliés à la moelle allongée

## CONFIGURATION INTERNE

### **Concernant le Mésencéphale :**

Il est divisé en 3 parties d'avant en arrière, respectivement : Pédoncules cérébraux – Tegmentum – Tectum. La division entre le tectum et le tegmentum est faite par l'aqueduc du mésencéphale, appelé aussi aqueduc de Sylvius. Il est rempli de liquide céphalo-rachidien et communique avec le troisième, en haut, et quatrième ventricule cérébral, en bas.

Le mésencéphale contient la Substance noire (avec sa partie réticulée en avant et partie compacte en arrière), l'aire tegmentale ventrale, les noyaux rouges, les noyaux des nerfs crâniens III (oculomoteur) et IV (trochléaire) et petite partie du V (trijumeau), les 4 collicules, la formation réticulaire.

### **Concernant le Pont :**

Il se divise en 2 parties : l'avant correspond à la partie basilaire du pont et l'arrière au tegmentum du pont. Il se constitue surtout des fibres en pont reliant les 2 pédoncules cérébelleux moyens. Les noyaux du pont font relais avec le tractus cortico-spinal. Il contient la formation réticulaire.

A propos des nerfs crâniens, il contient les noyaux des nerfs V (en partie), VI (Abducens), VII (Facial) et VIII (Vestibulo-cochléaire). De plus, on trouve le locus coeruleus dans les parties latérales du plancher du IVème ventricule.

### **Concernant la Moelle allongée :**

Elle contient les noyaux olivaires, gracile et cunéiforme (sensibilité) et également les noyaux des nerfs crâniens IX (glosso-pharyngien), X (Vague), XI (Accessoire) et XII (Hypoglosse) et une partie du V. On trouve également l'Area postrema (zone du vomissement) dans le plancher du IVème ventricule. On retrouve aussi la formation réticulaire. Les faisceaux de substance blanche principaux la traversant sont :

- Tractus cortico-spinal → Motricité.
- Lemnisque médial → Sensibilité.
- Tractus antéro-latéral contenant les fibres spino-thalamiques → Douleur.
- Faisceau longitudinal médial → Connexion entre le système vestibulaire et les muscles oculomoteurs et cervicaux et le système extrapyramidal. Coordination de la tête et des yeux en fonction de l'équilibre.
- Lemnisque latéral → Voies auditives.
- Faisceau tegmental central → Voie rubro-olivaire (Motricité involontaire).
- Faisceaux spino-cérébelleux antérieurs et postérieurs.

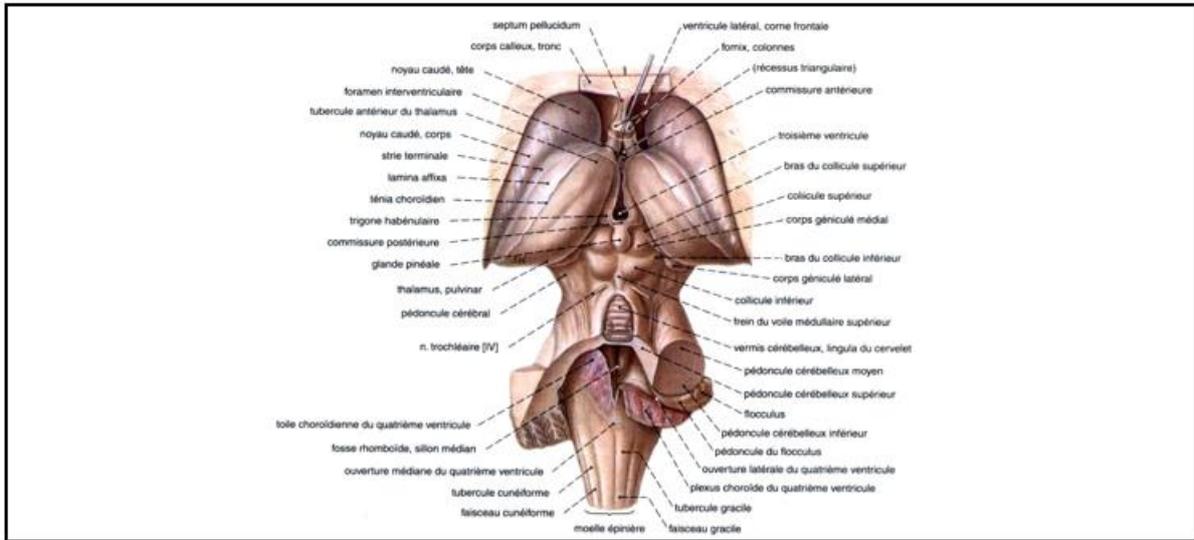


FIGURE 2 - VUE POSTERIEURE DU TRONC CEREBRAL – ISSU DU SOBOTTA

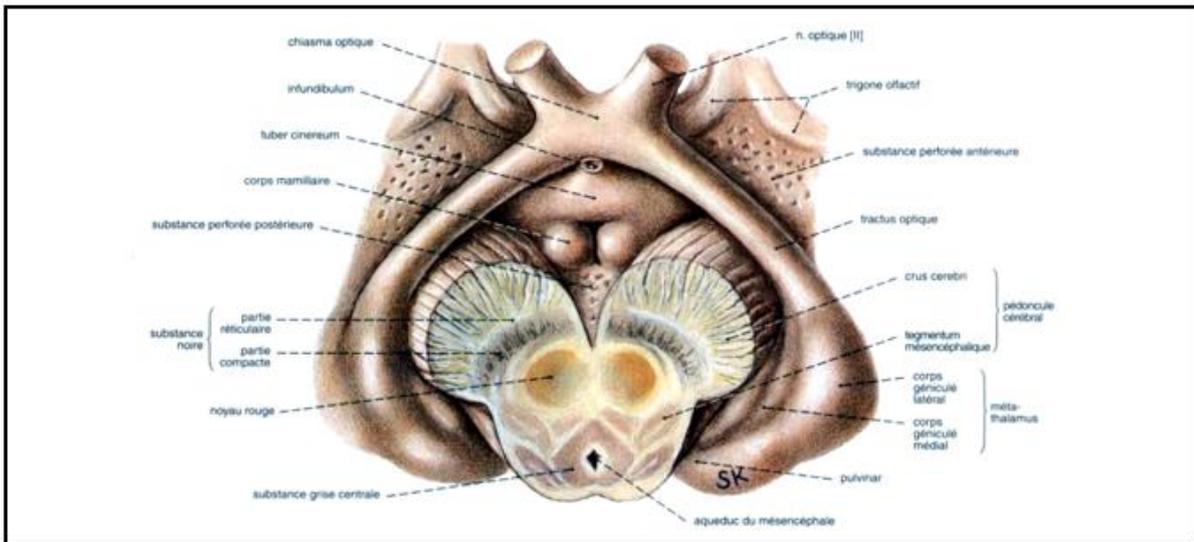


FIGURE 3 - COUPE TRANSVERSALE DU MESENCEPHALE VUE INFERIEURE - ISSU DU SOBOTTA

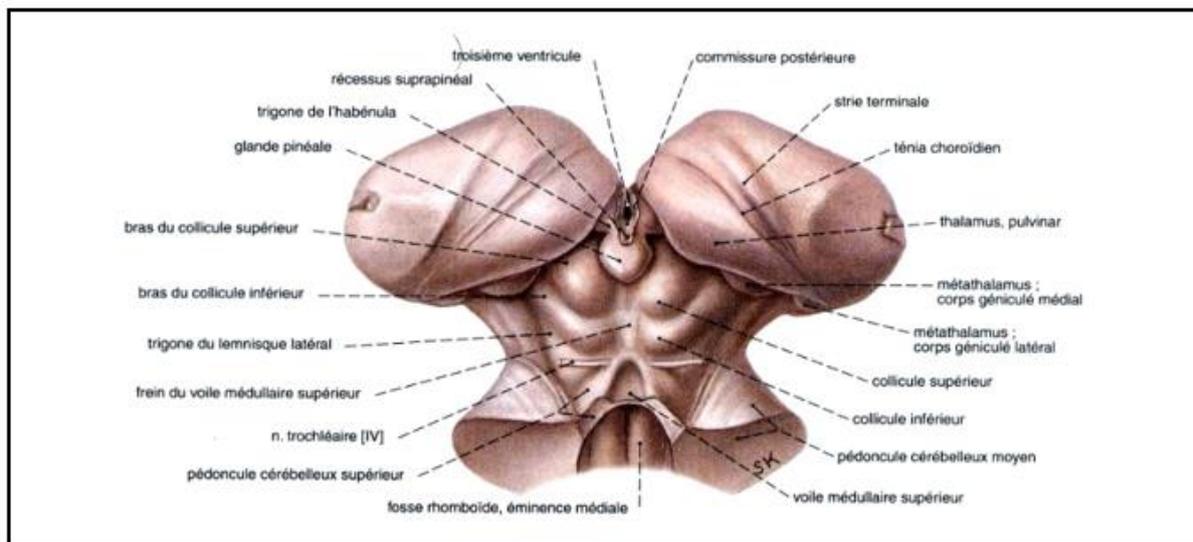


FIGURE 4 - VUE POSTERIEURE DU MESENCEPHALE – ISSU DU SOBOTTA

### 1.2.2. ANATOMIE FONCTIONNELLE

Nous distinguerons ici les voies motrices (volontaire et involontaire) des voies sensitives.

#### Voies motrices

Le tractus cortico-spinal (volontaire). Il passe dans les pédoncules cérébraux au niveau du mésencéphale (en avant la Substance noire). Il fait relais avec les noyaux du pont, passe dans les pyramides de la moelle allongée puis décusse (croise) à la partie basse de la moelle allongée pour se projeter dans la moelle épinière.

Les petits faisceaux (involontaire) tels que le tecto-spinal, rubro-spinal, olivo-spinal ou encore vestibulo-spinal. Aussi bien le noyau rouge que le tectum, l'olive et la formation réticulaire jouent un rôle dans le mouvement.

#### Voies sensitives :

Le Tract épicrotique (sensibilité fine). Il arrive par les cordons postérieurs aux noyaux graciles et cunéiformes puis décusse pour rejoindre le lemnisque médian qui va remonter jusqu'au thalamus.

Le Tract protopathique et douleur. Il arrive par le cordon antéro-latéral de la moelle. C'est le faisceau spino-thalamique. Il fait de nombreux de relais dans le tronc cérébral dont la formation réticulaire et la substance grise périaqueducule mésencéphalique.

Également au sein du tronc cérébral, on trouve d'autres voies, telles que les Voies de l'oculo-motricité. Elles font intervenir les noyaux des nerfs II, IV et VI qui sont interconnectés par le faisceau longitudinal

médial (médián). Elles permettent la coordination des yeux avec les mouvements de la tête et l'équilibre. Elles font intervenir les collicules supérieurs (les collicules inférieurs ont un rôle dans l'audition) qui permettent l'orientation du regard en fonction des bruits. On trouve également les voies de l'audition qui font intervenir le lemnisque latéral et les collicules inférieurs. Elles sont en étroite collaboration avec le système vestibulaire.

## **1.3.INTRODUCTION GENERALE A L'IRM.**

### **1.3.1. SIGNAL RMN DE L'IRM**

Les particules fondamentales telles que les protons (ou noyaux d'hydrogène H) possèdent plusieurs propriétés physiques intrinsèques, dont une en particulier appelée « spin ». C'est une forme quantifiée du moment angulaire. C'est cette propriété du noyau d'hydrogène qui est utilisée en RMN, et par extension en IRM. L'électrodynamique classique décrit les particules chargées en rotation se comportant comme des dipôles magnétiques (Bernstein, King, & Zhou, 2004). A une échelle macroscopique, les groupes de particules en rotation ont tendance à s'aligner dans un champ magnétique statique, et l'ensemble présente un comportement classique. Lorsque de l'énergie est ajoutée au système par une impulsion radiofréquence externe (RF) avec une composante magnétique perpendiculaire au champ magnétique statique, le moment magnétique global s'incline. Il quitte son état d'équilibre.

Le signal RMN de l'IRM émane de la relaxation des spins vers leur état d'équilibre. Au cours de cet intervalle de temps, ils abandonnent l'énergie absorbée. Cette dernière est alors détectable sous forme de signal d'onde de radiofréquence avec un récepteur RF. Le processus est fondamental pour chaque expérience de RMN. Le signal reçu est toujours modulé en fonction du nombre de spins interrogés. Lorsqu'une image est reconstruite, l'intensité dans chaque voxel est corrélative au nombre de spins dans le voxel. La compacité des spins au volume unitaire est appelée la « densité de spin ». Puisque l'eau est omniprésente dans les tissus physiologiques et que les molécules d'eau s'agencent de deux noyaux d'hydrogène, c'est elle qui est le plus souvent étudiée dans l'IRM clinique mais également de recherche. Dans ce type d'imagerie, la densité de spin est équivalente à la « densité de protons » (DP). En effet, le noyau d'hydrogène s'élabore d'un seul proton. La densité de l'eau étant constante dans l'ensemble des tissus physiologiques, la DP fournit un faible niveau de contraste dans les images par RM. Elle renseigne sur la concentration d'atomes d'hydrogène d'un tissu. Néanmoins, en manipulant le comportement de relaxation des spins à l'aide d'une séquence d'impulsions RF et en exploitant les différences temporelles du processus de relaxation des spins dans différents environnements chimiques/tissulaires, des contrastes supplémentaires peuvent être générés (Fig.4).

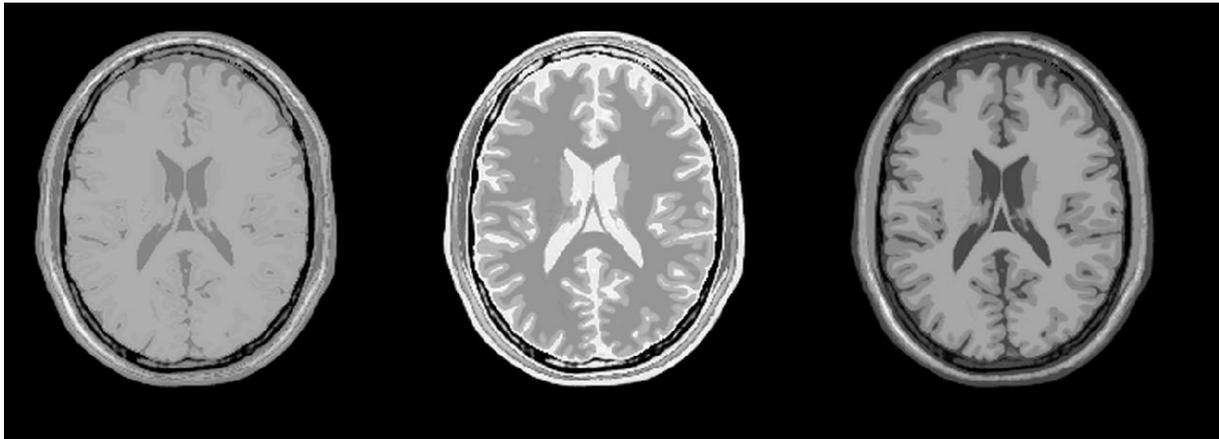


FIGURE 4 - DE GAUCHE A DROITE : DP / T2 / T1

Les particules oscillantes, autrement dit en rotation, dans un champ magnétique externe statique, absorbent l'énergie provenant de la RF à une fréquence caractéristique connue sous le nom de fréquence de Larmor ( $\omega = 2\pi f$ ), qui est directement liée à la densité de flux magnétique externe (intensité de champ)  $B_0$  par l'équation de Larmor  $\omega = \gamma B_0$ . Une particule en rotation peut être amenée à absorber de l'énergie, puis la rayonner sous forme d'impulsion RF électromagnétique externe, à la fréquence de Larmor. Ce processus est appelé « résonance ». Isolée, la particule peut prendre des années pour libérer spontanément l'énergie absorbée. Néanmoins, dans le cas de tissus physiologiques, la particule existe dans un environnement ou « réseau » d'autres particules, subissant et inférant un échange d'énergie qui accélère le retour à l'équilibre thermodynamique en quelques secondes. Il s'agit d'un processus stochastique, caractérisé par une constante de temps de l'ordre de la seconde, appelée temps de relaxation spin-réseau et désignée par le sigle « T1 ».

### 1.3.2. RELAXATION SPIN-RESEAU : T1

A l'état d'équilibre, le moment magnétique associé est complètement aligné avec l'axe principal (longitudinal) du champ magnétique externe, le long de la direction z. Une impulsion RF externe fait basculer l'aimantation loin de l'axe longitudinal. Le produit de l'amplitude et de la durée de l'impulsion RF détermine l'angle d'inclinaison ou de basculement à travers lequel le moment magnétique est entraîné. Une impulsion de  $90^\circ$  entraînera toute l'aimantation de l'axe longitudinal dans l'axe transversal (perpendiculaire) et une impulsion de  $180^\circ$  (connue sous le nom d'impulsion d'inversion) inversera le moment magnétique associé, le long de l'axe longitudinal (z). T1 est parfois appelé le temps de relaxation « longitudinal » parce qu'il décrit le temps nécessaire pour que 63 % de la composante longitudinale ( $M_z$ ) du moment magnétique global retrouve sa valeur d'équilibre ( $M_{z,eq}$ ) :

$$M_z(t) = M_{z, eq} - [M_{z, eq} - M_z(0)]e^{-t/T_1} \quad (1)$$

Le signal lié à la constante T1 diffère selon le type de tissu. Le temps de relaxation T1 de la substance grise est supérieur à celui de la substance blanche. Sur une image par RM T1, la substance grise apparaîtra plus foncée que la substance blanche. L'intensité du signal varie inversement avec le T1 dans les images pondérées T1. Le liquide céphalorachidien, avec un T1 sensiblement plus grand que la substance grise et blanche, apparaît noir, en hyposignal.

Pour cette raison, les imageries T1 sont préférées pour la morphométrie cérébrale, en particulier pour la modélisation de la surface corticale. Les substances grises et blanches présentent un excellent contraste, offrant une bonne visualisation du modèle de surface interne du cortex, et le LCR avec la substance grise présentent un excellent contraste pour l'étude du modèle de surface externe du cortex. Le T1 n'est donc pas analogue en tout point du parenchyme cérébral, et de plus se modifie avec l'âge et la maladie. Par ailleurs, le T1 augmente également avec l'intensité du champ magnétique car moins de protons sont disponibles pour échanger efficacement de l'énergie avec le réseau, contrairement au T2.

### 1.3.3. DEPHASAGE SPIN-SPIN : T2

Immédiatement après l'excitation, les moments magnétiques de toutes les particules, avec un mouvement de précession de spin en phase, créent un moment magnétique transversal cohérent ou global. Les spins voisins interagissent les uns avec les autres. Cette interaction affecte la fréquence de précession de chacun – le mouvement de précession de spin redevient alors hors phase - entraînant la perte de cohérence du moment magnétique transversal global. Ce processus se déroule avec une constante de temps caractéristique nommée T2, également appelée temps de relaxation spin-spin :

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-t/T_2} \quad (2)$$

#### 1.3.4. **FREE INDUCTION DECAY**

Pour résumer, dans une expérience simple de RMN, un échantillon est placé dans un champ magnétique fort ( $B_0$ ) à l'intérieur d'un solénoïde dont l'axe est perpendiculaire au champ principal. Le solénoïde est ensuite excité par une courte impulsion rectangulaire à la fréquence de Larmor des noyaux d'intérêt, irradiant ainsi l'échantillon et faisant basculer la magnétisation globale dans le plan transversal. Immédiatement après l'excitation, le solénoïde commence à recevoir l'énergie émise en retour de l'échantillon. En IRM, c'est la composante de magnétisation transversale ( $M_{xy}$ ) qui donne naissance au signal détecté. Le solénoïde est réglé sur la fréquence de résonance d'intérêt. Le signal émis est appelé « free induction decay » (FID).

#### 1.3.5. **DEPHASE SPIN-SPIN + INHOMOGENEITES : $T_2^*$**

Théoriquement, l'enveloppe de la FID détectée devrait suivre une décroissance exponentielle avec une constante de temps  $T_2$ . Dans la pratique, cependant, un processus additionnel entraîne un déphasage supplémentaire et réduit le temps de décroissance. À moins que le champ magnétique ne soit parfaitement uniforme, les spins voisins subiront des champs magnétiques locaux légèrement différents et à des vitesses différentes, ce qui entraînera une diminution du signal. Le déphasage supplémentaire causé par les inhomogénéités de champ magnétique est décrit par la constante de temps  $T_2'$ . Le temps de décroissance total observé dû au déphasage spin-spin ( $T_2$ ) et aux inhomogénéités de champ magnétique local ( $T_2'$ ) est indiqué par  $T_2^*$  :

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (3)$$

Les inhomogénéités de champ magnétique dans les tissus cérébraux peuvent être causées par des différences locales de susceptibilités tissulaires. Ces différences sont particulièrement importantes aux jonctions tissu-air qui se produisent près des sinus et des canaux auditifs. En IRM, la quantité de déphasage, et donc le  $T_2^*$  mesuré dans un voxel, dépend de la distribution des fréquences de résonance à l'intérieur du voxel. Dans les régions de forte susceptibilité, la fréquence de résonance varie fortement d'un voxel à l'autre et le déphasage se produit rapidement.

#### 1.3.6. **BOITE DE SHIM**

Pour atténuer cet effet, les IRM sont conçues avec des bobines de « shim » qui génèrent de petits champs magnétiques supplémentaires qui varient dans l'espace et sont destinés à corriger les

inhomogénéités dans le champ causé par les effets de susceptibilité. Ce champ de compensation est ajusté séparément pour chaque participant au début de chaque séance d'imagerie.

Il est indispensable pour l'optimisation de séquences IRM en vue de données paramétriques ou quantitatives, d'une vérification récurrente de l'homogénéité de champ magnétique B0 mais aussi l'efficacité de la compensation de boîte de shim, afin d'éviter des erreurs de mesure du signal des tissus cérébraux. Le T2\* reflète le tissu sous-jacent T2, mais aussi la combinaison des types de tissus à proximité du voxel, la taille du voxel et la qualité du shim. L'environnement chimique local des protons peut également changer, affectant le T2\*. Dans les imageries pondérées en T2\*, l'intensité du signal augmente avec le T2\*.

### 1.3.7. CHAMP MAGNETIQUE DANS UNE DIRECTION PARTICULIERE : DWI/DTI

Si les protons se déplacent à l'intérieur d'un champ magnétique spatialement non uniforme, leurs mouvements de précession sont alors à un rythme inconstant et leurs déphasages opèrent plus rapidement par rapport à leurs voisins, immobiles. C'est le principe de la diffusion codant l'imagerie pondérée par diffusion (DWI)/imagerie par tenseur de diffusion (DTI), dans laquelle un champ magnétique qui change fortement dans une direction particulière est imposé délibérément pendant une courte période de temps pour induire un déphasage sur les spins en mouvement avant de mesurer le T2/T2\*. Dans les régions où les protons diffusent plus rapidement et sur de plus longues distances, c'est à dire dans la direction du gradient de champ magnétique, le déphasage est plus important et le T2/T2\* est donc plus court. Si un certain nombre de directions de diffusion sont interrogées, la direction de diffusion privilégiée sera celle dans laquelle le T2/T2\* est le plus faible (A. van der Kouwe & Fischl, 2015).

### 1.3.8. L'ECHO DE SPIN

Un groupe de protons ayant un spin en équilibre dans un champ magnétique statique peut être incliné par une impulsion de 90° de sorte que leur moment magnétique associé se positionne dans le plan transversal. Immédiatement après l'excitation, tous les spins contributeurs (interrogées) seront en phase. Ils perdront en cohérence de phase après une constante de temps T2\*. Les spins qui subissent un champ magnétique plus fort et donc une précession plus rapide, accumuleront une phase positive par rapport à la moyenne. Si à un moment TE/2, ils sont soumis à une impulsion de 180°, leurs phases seront inversées dans le plan transversal, annulant exactement leur relation de phase précédente. Les spins avec une précession plus rapide, c'est-à-dire une phase positive à la moyenne, auront maintenant une phase négative. Leur précession restante plus importante que la moyenne, ils s'amoncelleront en phase par rapport à la moyenne au même rythme qu'avant, ceci après un autre temps TE/2, soit le TE après l'impulsion initiale de 90°. A ce temps précis, tous les spins seront à nouveau en phase et le moment

magnétique associé dans le plan transversal atteindra sa valeur maximum. Le pic, dans le signal détecté, est appelé « écho de spin » et le temps TE est le « temps d'écho ».

L'impulsion de  $180^\circ$  est capable d'annuler ou de refocaliser la partie du déphasage total du signal  $T2^*$  due à des inhomogénéités locales du champ magnétique ( $T2'$ ). Cependant, elle n'annule pas le déphasage dû aux interactions spin-spin ( $T2$ ). L'interaction spin-spin est irréversible. Par conséquent, l'enveloppe de la décroissance mesurée sur une plage de temps d'écho à la constante de temps caractéristique de la relaxation spin-spin est le  $T2$ .

Pour en revenir aux tissus physiologiques, le temps de relaxation  $T2$  de la substance grise est supérieur à celui de la substance blanche. Ainsi la substance grise apparaît en hypersignal vis-à-vis de la substance blanche dans les images pondérées  $T2/T2^*$ . L'intensité de l'image varie proportionnellement au signal  $T2$  dans les images pondérées  $T2$ . Le LCR, dont le signal  $T2$  est nettement supérieur à la substance grise et blanche, apparaît en hypersignal sur ces images. Les régions œdémateuses et les tumeurs fortement vascularisées apparaissent en hypersignal dans les images pondérées  $T2$ .

#### 1.3.9. VARIATION PHYSIO/PATHOLOGIQUE DU SIGNAL $T2^*$

La quantité de déphasage dépend de la distribution des fréquences de résonance à l'intérieur du voxel. Dans certaines zones du cerveau, comme le tronc cérébral logé dans la fosse postérieure, l'environnement chimique local peut provoquer de fortes susceptibilités, et par conséquence affecter le  $T2^*$ . L'intensité du signal augmente avec le  $T2^*$  du tissu mais dans les zones où la susceptibilité magnétique augmente, le déphasage s'accélère et l'intensité du signal diminue, cela lié au  $T2^*$  du tissu qui diminue. Comme vu plus tard, l'utilisation de plusieurs TE devient utile dans ces cas précis. Vouloir récupérer du signal consiste à remonter vers l'origine de la courbe  $T2^*$  et dans ce cas modifier le TE en le diminuant. Plus utile encore, est d'utiliser plusieurs TE, très précoces, pour quantifier le déphasage lié à la susceptibilité magnétique physio/pathologique. Le TR peut alors être réduit, et l'espace inter-écho également. L'échantillonnage du signal dépend du nombre de TE qui sont utilisés et rapprochés.

Le  $T2^*$  permet indirectement une quantification du fer. Cette dernière trouve son plus grand intérêt dans les pathologies neurodégénératives (comme la maladie de Parkinson ou encore la maladie d'Alzheimer) où l'on peut retrouver un dépôt physiopathologique de fer dans certaines structures cérébrales. Le fer est indispensable au bon fonctionnement de notre organisme. Il s'accumule de manière physiologique dans notre corps, certaines études se servent d'ailleurs de sa concentration comme biomarqueur de l'âge (Péran et al., 2009). Mais ces maladies vont de pair avec une accumulation anormale dans certaines zones du cerveau.

Par exemple, on retrouve une accumulation féérique dans la substance noire chez les sujets parkinsoniens. Cette accumulation a été directement mise en lien avec la mort des neurones

dopaminergiques (Salazar et al., 2008). Chez les sujets Alzheimer, c'est au niveau du pallidum et des hippocampes que l'on retrouve une forte concentration (Raven, Lu, Tishler, Heydari, & Bartzokis, 2013). C'est également au niveau du pallidum dans la maladie de Hallervorden-Spatz qu'une surcharge en fer va jusqu'à provoquer un artefact typique dit en « œil de tigre » en imagerie T2 (Guillerman, 2000).

En résumé, le fer est l'oligo-élément paramagnétique le plus abondant mais réparti de façon non uniforme dans le corps et le cerveau. Cet agent de contraste intrinsèque, déphase l'aimantation transversale par diffusion d'eau au travers d'un champ non homogène, expliquant les valeurs de  $R2^*$  et  $R2$  qui sont augmentées. Les structures riches en fer apparaissent donc en hyposignal sur les IRM pondérées T2 et T2\* (Drayer et al., 1986). Autrement dit, les principales sources de contraste « structurel » de l'IRM dans le cerveau sont la quantité de macromolécules, la densité des axones myélinisés et le stockage du fer non hémique (Helms, 2015).

#### **1.4.CONCLUSION**

L'IRM possède de nombreuses qualités qui peuvent être conjuguées avec l'étude du tronc cérébral et par extension l'ensemble de la fosse postérieure. Les différentes relaxations informent sur le contenu et l'état tissulaire des différentes parties de l'encéphale, mais la localisation du tronc cérébral avec sa proximité des rochers ou encore le sinus caverneux voire ethmoïdale, ou encore les différents vaisseaux qui le traversent, nécessite une acquisition dédiée. C'est l'objectif de la présente thèse.

## CHAPITRE 2

**LOCALISATION AU SEIN DE LA  
SUBSTANCE NOIRE DES ANOMALIES  
DE LA TENEUR EN FER ET EN EAU  
LIBRE POUR LE CAS DE LA MALADIE  
DE PARKINSON**

## 2.1. INTRODUCTION AU CHAPITRE 2

Une première étape de ce travail de thèse fut de s'intéresser à l'analyse de données IRM multimodales réalisées sur cerveau entier chez des patients parkinsoniens. Ces données avaient été précédemment acquises dans l'équipe DEVIN et comportaient différentes séquences : T2\* relaxométrie, imagerie de diffusion et T1.

Ce travail a permis d'une part de se familiariser aux méthodes d'analyses, de mieux appréhender la problématique de l'imagerie du tronc cérébral, d'en comprendre l'intérêt dans la pathologie mais également d'en souligner les limites qui serviront de base au cœur de cette thèse, c'est-à-dire le chapitre 3.

L'objectif de ce chapitre est d'étudier les modifications de la teneur en fer ( $R2^*$ ) et celle de l'eau libre (free-water : FW) au sein de la substance noire (SN) du mésencéphale chez une population de patients atteints de la maladie de Parkinson (MP). En effet, des études précédentes ont montré des changements de certains marqueurs en IRM au sein de la SN liés à la MP. Ces principaux marqueurs IRM (Lehéricy, Sharman, Santos, Paquin, & Gallea, 2012a) sont le  $R2^*$  (Martin et al., 2008; Péran et al., 2010; Ulla et al., 2013a), la FA (Prodoehl et al., 2013; D E Vaillancourt et al., 2009; David E. Vaillancourt, Spraker, Prodoehl, Zhou, & Little, 2012) et le FW (Ofori et al., 2017). Toutefois, il n'existe pas d'étude ayant mis en relation topographique, au sein de la SN, à la fois la teneur en fer via la relaxométrie T2\* ( $R2^*$ ) et l'augmentation de l'eau libre via l'imagerie de diffusion (DWI).

L'objectif principal de ce chapitre est d'évaluer l'évolution de la SN à l'aide de la relaxométrie T2\*, ainsi que du modèle mono et bi tensoriel de l'imagerie de diffusion entre les patients parkinsoniens et contrôles.

Ces résultats ont fait l'objet deux présentations orales dans deux congrès internationaux (7th ECCN, 2018; 34th ESMRMB A, 2017), et un article actuellement en soumission.

## 2.2. LA MALADIE DE PARKINSON

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative liée à une perte neuronale affectant principalement les neurones dopaminergiques du mésencéphale, et essentiellement mais non exclusivement la *pars compacta* de la *substantia nigra*. Elle est cliniquement responsable d'un tremblement, d'une lenteur et d'une rigidité des mouvements. D'étiologie inconnue, la destruction idiopathique des neurones de la substance noire (aussi appelée locus niger) se traduit par un déficit en dopamine.

Une caractéristique physiopathologique clé de la MP est donc la perte des neurones dopaminergiques de la substance noire (SN) (Damier, Hirsch, Agid, & Graybiel, 1999a, 1999b), et en particulier la *pars compacta* (SNc). De ce fait, cette dernière apparaît comme une région cible intéressante pour l'identification de marqueurs *in vivo* à la fois pour le diagnostic mais aussi pour le suivi de la progression de la maladie. Sur le plan clinique, l'IRM conventionnelle s'est avérée utile principalement pour exclure les pathologies sous-jacentes (p. ex. lésions vasculaires). Parce qu'elle est non invasive et plus largement disponible que d'autres imageries tel que l'imagerie nucléaire, l'IRM s'est également révélée une technologie avantageuse pour étudier les biomarqueurs potentiels de l'apparition et de la progression de la maladie de Parkinson.

### 2.2.1. IMAGERIE DE SUSCEPTIBILITE ET MALADIE DE PARKINSON

L'histologie *post-mortem* (D T Dexter et al., 1991) et les analyses IRM *in vivo* (Péran et al., 2010) ont démontré un dépôt de fer pathologique dans la SN de patients atteints de la MP. Le dépôt de fer peut être quantifié indirectement avec la mesure du taux de relaxation T2\* (ou son inverse : R2\*) grâce à l'IRM. Étant un élément paramagnétique, le fer augmente le R2\*, autrement dit, il raccourcit la courbe T2\* du tissu. Cet élément augmente la susceptibilité magnétique du tissu cérébral. Le contraste sur une cartographie R2\* reflète la variance locale du champ magnétique, qui est influencée par la susceptibilité magnétique des tissus locaux et environnants. Par conséquent, la valeur R2\* de chaque voxel est une somme pondérée des propriétés magnétiques des tissus locaux et environnants (Guangwei Du et al., 2016). Les études reposant sur les cartographies R2\* ont confirmé une teneur élevée en fer dans la SN des patients atteints de la MP, comparativement à celle des témoins (Barbagallo et al., 2016; Martin et al., 2008; Péran et al., 2010; Ulla et al., 2013b). Cependant, l'accumulation de fer dans la SN ne semble pas être spécifique à la MP sporadique. En effet, elle est également observée chez des patients présentant une maladie de Parkinson génétique (Pyatigorskaya et al., 2015) ou une atrophie multisystématisée (Péran et al., 2018).

De nouvelles techniques de post-traitement, connues collectivement sous le nom de cartographie quantitative de la susceptibilité (QSM), ont été mises au point pour quantifier la distribution de la susceptibilité magnétique au sein des tissus à partir d'imageries de phase ou de fréquences, obtenues via

des séquences de types écho de gradient (C. Liu, Li, Tong, Yeom, & Kuzminski, 2015a). Alors que le potentiel clinique des mesures  $R2^*$  est basé sur la mesure combinée de la vitesse de relaxation transversale et de l'inhomogénéité du champ magnétique, la QSM est basée sur l'étude de changements faibles de susceptibilités (fréquences), une perspective alternative des changements tissulaires induits par la maladie. Il est important de noter que ces deux méthodes montrent des changements relativement similaires correspondant à une augmentation de la teneur en fer dans le SN des patients atteints de MP (Guangwei Du et al., 2018; Hametner et al., 2018).

Deux études longitudinales visant à caractériser la progression de la maladie ont rapporté des résultats à propos du  $R2^*$  contradictoires (Martin et al., 2008; Wieler, Gee, & Martin, 2015). Également, une étude longitudinale a décrit une augmentation plus rapide du  $R2^*$  dans la SNc des patients atteints de MP par rapport aux témoins, résultats n'étant toutefois pas observé dans les données QSM (Guangwei Du et al., 2018). Cet écart entre les résultats pourrait être lié à une incohérence dans la définition spatiale de la SN. Certaines études se basent sur la segmentation manuelle de l'ensemble de l'hyposignal, relevant la valeur moyenne comme indices (Barbagallo et al., 2016; Péran et al., 2010), tandis que d'autres utilisent une définition manuelle de sous-régions d'intérêt (Guangwei Du et al., 2012; Martin et al., 2008; Ulla et al., 2013b; David E. Vaillancourt et al., 2012). De plus, le choix des paramètres de séquence diffère considérablement d'une étude à l'autre, ce qui rend la comparaison encore plus difficile.

### **2.2.2. IMAGERIE DE DIFFUSION ET MALADIE DE PARKINSON**

L'IRM par diffusion sensibilise le signal RM au déplacement des molécules d'eau. L'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) est une méthode d'analyse de l'IRM de diffusion populaire (Assaf & Pasternak, 2008) qui fournit plusieurs mesures dont la fraction d'anisotropie (FA), qui est sensible à la direction du déplacement moléculaire et la diffusivité moyenne (MD), qui est sensible à l'amplitude du déplacement moléculaire. Des études DTI ont rapporté une réduction de la FA dans la SN chez les patients atteints de la MP comparativement aux sujets sains (Lehéricy, Sharman, Santos, Paquin, & Gallea, 2012b; D E Vaillancourt et al., 2009; Zhan et al., 2012), ce qui pourrait refléter la perte des neurones dopaminergiques. Cependant, une méta-analyse n'a révélé aucune différence significative pour la FA entre les patients atteints de MP et les témoins concernant l'analyse régionale de la SN (Schwarz et al., 2013).

Récemment, une nouvelle méthode d'analyse par IRM de diffusion basée sur le calcul d'un modèle à deux tenseurs a été introduite (Ofer Pasternak, Sochen, Gur, Intrator, & Assaf, 2009), où le volume fractionnaire d'eau libre (FW) dans un voxel est estimé. La FW se compose de molécules d'eau qui diffusent sans être entravées par les membranes et le contenu cellulaires. L'analyse de cet indice a donné des résultats prometteurs, avec une observation de valeurs plus élevées pour la SN postérieure chez les patients comparativement aux témoins dans des cohortes à site unique et multiples (Ofori et al., 2015).

La constatation selon laquelle les taux de FW dans la SN sont plus élevés chez les patients atteints de MP contrairement aux sujets sains, a été confirmée par des travaux récents démontrant la possibilité d'utiliser ces mesures comme marqueur non invasif potentiel de la progression de la maladie dans le SN (Guttuso et al., 2018).

### **2.2.3. LA SUBSTANCE NOIRE EN IRM : QUELLE LOCALISATION ?**

#### **Objectifs :**

Les études d'IRM de diffusion et de relaxation T2\* se sont révélées prometteuses pour différencier les cerveaux parkinsoniens des cerveaux de sujets sains. La comparaison de ces deux séquences peut aider à clarifier la relation entre les caractéristiques microstructurales et l'accumulation de fer dans la SN, mais également fournir des renseignements supplémentaires sur la pathologie de cette maladie. La présente étude est une analyse transversale et longitudinale comparant des données d'IRM de relaxation T2\* et de diffusion, tout en utilisant différentes définitions spatiales de la SN. C'est précisément sur ce dernier point que trois méthodes seront mises à l'œuvre. En effet comme vu précédemment, de nombreuses études s'intéressent aux modifications de signaux contenus dans la substance noire. Dans notre cas, après avoir recueilli les données de diffusion et d'imagerie T2\*, nous avons procédé à une normalisation spatiale puis comparé les moyennes de chaque paramètre en fonction de deux définitions spatiales de la SN (globale et en sous-région). L'intérêt de la normalisation ici sera de confronté une définition de l'hyposignal global en T2\* ou T2, assimilable à tout le locus, mais aussi les définitions des parties antérieures et postérieures qui donnent des résultats intéressant via l'imagerie de l'eau libre. Ainsi ces deux types de région d'intérêt définis, les cartographies de diffusions ou T2\* renseigneront plus précisément sur la localisation des différents paramètres au sein de la substance noire. De plus, afin d'éviter des aprioris de localisation, nous avons utilisé une méthode d'analyse voxel à voxel pour étudier la SN au travers des différentes mesures, à partir d'un masque binaire incluant tout l'hyposignal de cette anatomie.

## **2.3. MATERIELS ET METHODES**

### **2.3.1. SUJETS**

Trente-neuf sujets ont participé à cette étude entre 2014 et 2016, dont 21 sujets sains (les données individuelles ont été recueillies en une seule séance) et 18 patients atteints de MP, dont les données ont été recueillies à deux visites séparées d'environ 2 ans [intervalle IRM  $\pm$  écart type,  $24,5 \pm 4,4$  mois] (Tableau 1). Les patients atteints de MP ont été recrutés dans les cliniques externes du Toulouse PD Expert Center avec les critères d'inclusion suivants : (1) diagnostic de la MP selon les critères

diagnostiques internationaux (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992); (2) score de Hoehn et Yahr < 4 pendant le traitement ; (3) aucun antécédent de maladie neurologique ou psychiatrique autre que la MP ; (4) aucune preuve d'un déclin cognitif significatif [score au Mini Mental State Examination > 24 (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975)] ; (5) aucun traitement de stimulation cérébrale profonde reçu ; (6) aucune preuve d'artefacts moteurs, de lésions vasculaires cérébrales, de tumeurs cérébrales, d'atrophie corticale ou sous-corticale marquée sur les images IRM. Deux radiologistes possédant une vaste expérience clinique ont examiné toutes les séries d'IRM pour les patients considérés pour cette étude afin d'exclure tous les patients présentant des anomalies cérébrales potentielles évidentes dans les images conventionnelles de récupération d'inversion avec atténuation des fluides et pondérées en T1. Les incapacités motrices ont été évaluées au moyen des résultats de l'examen moteur sur échelle unifiée pour l'évaluation de la maladie de Parkinson (UPDRS-III).

Tous les patients ont donné leur consentement éclairé par écrit. Cette étude a été menée conformément aux principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki et approuvée par le Comité d'éthique de Toulouse.

### **2.3.2. ACQUISITION**

Les images ont été acquises sur un scanner IRM 3-T (Philips Achieva, Inserm/UPS UMR1214 ToNIC Technical Platform, Toulouse, France) avec une antenne tête 32 canaux.

#### **ACQUISITION D'IRM DE DIFFUSION**

Séquence d'imagerie écho planaire (EPI) par écho de spin à remplissage unique, avec les paramètres suivants : temps de répétition (TR) = 11 696 ms ; temps d'écho (TE) = 76 ms ; angle de basculement = 90° ; champ de vision (FOV, en mm), pied à tête (FH) = 142, antéro-postérieur (AP) = 187, droit à gauche (RL) = 230 ; acquisition voxel = 1.5 mm, isotrope ; 95 coupes en orientation transversale ; 32 directions de gradient de diffusion ; temps de gradient de diffusion DELTA/delta = 37.0/22,7 ms ; valeurs b (s/mm<sup>2</sup>) : 0(1) et 1000(32) ; suppression des graisses avec SPIR, facteur SENSE (antéro-postérieur) = 2 ; mode d'imagerie rapide EPI (single-shot) avec un facteur de 65 ; et temps d'acquisition total = 07 min 55 s. Le balayage a été répété deux fois pour améliorer le rapport signal/bruit (SNR)

#### **ACQUISITION D'IRM T2\***

Six volumes différents consécutifs d'écho de gradient pondéré T2\* ont été acquis par l'intermédiaire d'une séquence EPI segmentée de différentes TE. Les paramètres étaient : TR = 70 ms ; TE (ms) = 6, 10, 20, (2×)30, (3×)40, (4×)55 (les TE les plus longs répétés pour augmenter le SNR) ; angle de basculement = 7° ; FOV (mm), FH = 142 ; AP = 187 ; RL = 230 ; acquisition voxel = 1,5 mm, isotrope

; 95 tranches à orientation transversale ; mode imagerie rapide (multishot) EPI avec un facteur 13 ; durée totale d'acquisition = 12 min 20 s.

Les volumes pondérés DTI et T2\* comprenaient les mêmes dimensions et la même matrice FOV (c.-à-d. des voxels isotropes identiques). Le positionnement et l'orientation des tranches des volumes DTI étaient identiques aux volumes pondérés T2\* pour faciliter le recalage.

## **ACQUISITION D'IRM T1**

Une séquence pondérée T1 à écho de gradient rapide 3D a été réalisée avec les paramètres suivants : TR = 8,1 ms ; TE = 3,7 ms ; angle de basculement = 8° ; FOV (mm), FH = 220, AP = 232, RL = 170 ; voxel d'acquisition = 1,00 mm, isotrope ; 170 tranches ; orientation des tranches sagittales ; facteur SENSE (AP) = 2,2 ; mode imagerie rapide facteur turbo 119 ; et durée totale d'acquisition = 4 minutes et 20 secondes.

## **2.4. ANALYSES D'IMAGES**

Les données ont été prétraitées avec le logiciel FMRIB Software Library (FSL ; Oxford, UK) et des scripts shell UNIX personnalisés. Pour chaque IRM de diffusion, les distorsions induites par les courants de Foucault et les mouvements de la tête ont été corrigés en appliquant un réalignement affine 3D complet (fonction de coût : information mutuelle) de chaque image sur le volume moyen sans pondération de diffusion (b0).

La moyenne des douze volumes pondérés T2\* a été calculée pour obtenir un volume moyen pondéré T2\*. Un réalignement 3D affine complet a été calculé entre chacun des six volumes pondérés T2\* et le volume moyen pondéré T2\* afin de minimiser les effets des mouvements de la tête lors de l'acquisition des images.

Les tissus non cérébraux ont été retirés des volumes de diffusion et du volume pondéré en T2\* avec l'outil d'extraction cérébrale FSL. Les marqueurs du tenseurs de diffusion corrigés et non corrigés de l'eau libre ont été calculés à la suite des corrections de mouvements de tête et courants de Foucault avec un code MATLAB R2013a personnalisé (Metzler-Baddeley, O'Sullivan, Bells, Pasternak, & Jones, 2012; Ofer Pasternak et al., 2009). Le calcul du modèle à deux tenseurs a consisté en une minimisation régularisée qui correspond à un modèle à deux compartiments (FW et tissu). Le compartiment d'eau libre a été modélisé par un tenseur isotrope à diffusivités fixes ( $3 \cdot 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) et le volume fractionnaire de ce compartiment dans chaque voxel a été quantifié (le marqueur FW). Le compartiment tissulaire a été modélisé par un tenseur de diffusion, suivant le formalisme du DTI (P.J. Basser, Mattiello, & LeBihan, 1994; P J Basser & Pierpaoli, 1996; Peter J. Basser & Pierpaoli, 2011), ce qui a permis de

corriger les mesures DTI, notamment FA et MD du compartiment tissulaire ( $FA_T$  et  $MD_T$ , respectivement).

Nous avons développé des cartes de relaxométrie  $T2^*$  à partir des volumes corrigés du mouvement de la tête en utilisant un code MATLAB R2013a personnalisé (Péran et al., 2009, 2010). Les calculs de relaxation incluaient des ajustements non linéaires voxel à voxel des six TE avec une courbe de décroissance mono-exponentielle du signal ( $S = S_0 e^{-TE/T2^* + S_{offset}}$ ). Pour faciliter l'analyse des résultats de relaxation, nous avons considéré l'inverse des temps de relaxation (c.-à-d. les taux de relaxation  $R2^* = 1/T2^*$ ).

Afin d'obtenir une représentation spatiale normalisée des images  $T2^*$  et des images de diffusion avec des régions d'intérêt (ROI) cohérentes entre les sujets, toutes les cartes pré-recalées ont été normalisées par la déformation (recalage non-linéaire) obtenue à partir du T1 de l'individu, à un espace stéréotaxique (template) T1 (2x2x2) de l'Institut Neurologique de Montréal (MNI). La normalisation correspond à la projection des données acquises dans un espace standardisé stéréotaxique. Ainsi nous supprimons la variabilité interindividuelle et permettons de la comparaison des données obtenues chez plusieurs sujets. Comme expliqué un peu plus haut, elle a été effectuée de façon non-linéaire sur l'imagerie anatomique T1, puis la matrice et champ de déformation de la normalisation ont été appliqués aux images paramétriques après recalage. Le recalage linéaire des cartes au T1 de l'individu a été réalisé par une transformation affine avec 12 degrés de liberté et une interpolation trilineaire dans le logiciel FLIRT (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FLIRT>). La fonction de coût de l'information mutuelle a été choisie en raison du problème de l'intermodalité. Les transformations résultantes ont été appliquées aux cartes  $R2^*$ , FW,  $FA_T$ ,  $MD_T$ , FA et  $MD_T$ . Un opérateur a vérifié visuellement la qualité du recalage pour chaque sujet.

## **2.5.DÉFINITION SPATIALE DE LA SN**

Dans un premier temps, nous avons délimité l'ensemble de la structure SN comme un ROI unique sans tenir compte des sous-parties (Péran et al., 2010). Ensuite, selon la méthode Vaillancourt (D E Vaillancourt et al., 2009), nous avons défini des coordonnées spécifiques pour délimiter les ROI antérieurs et postérieurs. Enfin, nous avons défini un masque binaire correspondant à l'ensemble de l'hyposignal sur les images  $b_0$  pour l'analyse voxel à voxel, de manière à ne laisser que les voxels dans la région du masque intéressant à observer. Ce masque binaire englobe la substance noire dans sa totalité et donc également les noyaux sous-thalamiques.

### **2.5.1. SOUS REGIONS POSTERIEURES ET ANTERIEURES DE LA SN**

Les ROI (dessinés comme décrit pour l'ensemble du SN) ont été placés manuellement sur l'image b0 dans l'espace MNI séparément pour chaque sujet et chaque visite (Ofori et al., 2015), par deux évaluateurs formés, aveugles aux groupes de sujets et aux visites. Chaque ROI comprenait 8 voxels qui couvraient deux coupes axiales sur chaque image. La région dorsale contenait une ROI carré de quatre voxels ( $2 \times 2$ ) et la région ventrale une ROI de quatre voxels ( $2 \times 2$ ) également, ceci basé sur des travaux antérieurs (Ofori et al., 2015; Planetta et al., 2016). Les ROI ont été dessinés sur les régions antérieures et postérieures gauche et droite de la SN. Les ROI postérieures furent positionnées sur des voxels largement latéraux aux voxels des ROI antérieurs. Les coordonnées MNI pour les ROI sont les suivantes : postérieur droit  $x = -12$  à  $-14$ ,  $y = 20$  à  $22$  et  $z = -10$  à  $-12$  ; postérieur gauche  $x = 10$  à  $12$ ,  $y = 22$  à  $24$ ,  $z = -10$  à  $-12$  ; antérieur droit  $x = -6$  à  $-8,0$ ,  $y = 14$  à  $16$  et  $z = -10$  à  $-12$  ; et antérieur gauche,  $x = 6,0$  à  $8,0$ ,  $y = 14$  à  $16$ ,  $z = 10$  à  $-12$ . La figure 5 montre une coupe axiale agrandie de l'image FW avec les ROI SN correspondants.

### **2.5.2. SN GLOBALE**

La SN est située dans le mésencéphale, postérieure (dorsal) au crus cerebri, antérieure (ventral) au tegmentum moyen du cerveau et latéral au noyau rouge. Le contraste T2\* élevé a permis de distinguer les structures mésencéphaliques de la substance blanche environnante. La SN a été identifiée comme une bande hypo-intense T2\* dans le cerveau moyen, comme décrit précédemment (Barbagallo et al., 2016; Péran et al., 2010). Deux évaluateurs formés, aveugles aux groupes de sujets et aux visites, ont dessiné à la main les ROI de chaque sujet sur l'image pondérée T2\* dans l'espace MNI. La figure 5 montre une coupe d'imagerie R2\* axiale agrandie avec la ROI globale recouvrant la SN, dessinée sur une image pondérée T2\*.

Pour chaque sujet et ROI, nous avons calculé la moyenne des mesures R2\*, MD, FA, FW, MD<sub>T</sub> et FA<sub>T</sub>.

### **2.5.3. ANALYSE VOXEL A VOXEL**

Les valeurs R2\*, MD, FA, FW, MD<sub>T</sub> et FA<sub>T</sub> ont été comparées avec le masque binaire de SN (nombre de voxels = 98) à l'aide de tests de t non appariés à deux échantillons. Les valeurs P ont été corrigées à l'aide de la méthode « family-wise error » rate pour les comparaisons multiples. Les valeurs P non corrigées ont également été examinées.

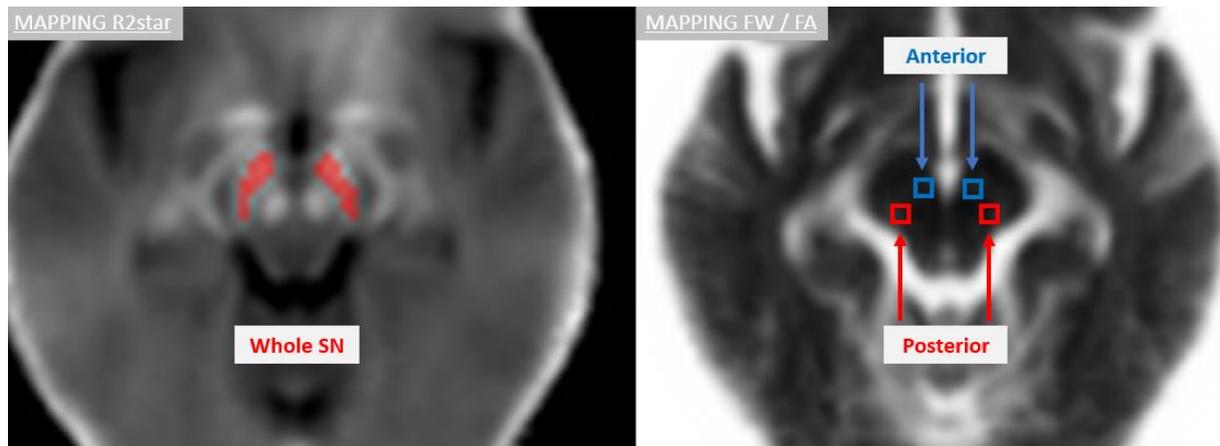


FIGURE 5 -LOCALISATION DE LA SN

## 2.6. ANALYSE STATISTIQUE

Nous avons utilisé le test de Shapiro-Wilk pour les distributions de normalité afin de vérifier la pertinence de l'analyse des moyennes des variables dépendantes. Pour déterminer la sensibilité des paramètres de l'IRM aux différences de groupe, les valeurs moyennes des ROI ont été comparées entre les patients atteints de MP et sujets contrôles au moyen de tests de t sur deux échantillons. Pour déterminer la sensibilité des paramètres de l'IRM à la progression de la maladie au sein du groupe parkinsonien, les valeurs moyennes des ROI ont été comparées entre les points de départ et les points de suivi au bout de 2 ans avec des tests de t appariés.

Pour l'analyse basée voxel à voxel, les valeurs  $R2^*$ , MD, FA, FW,  $MD_T$  et  $FA_T$  ont été comparées entre les groupes parkinsoniens et sujets sains avec des t-tests à deux échantillons non appariés via le masque binaire de la SN ( $n = 98$  voxels). Seuls les paramètres de l'IRM qui présentaient des différences significatives entre les groupes ont été soumis à l'analyse longitudinale. Les valeurs P ont été corrigées par « threshold-free cluster enhancement » pour les comparaisons multiples. Pour explorer les relations entre les marqueurs IRM et les échelles cliniques, nous avons effectué une analyse de régression multiple pour l'âge, la durée de la maladie, le score de l'évaluation cognitive de Montréal et le score moteur UPDRS pour les valeurs moyennes des paramètres d'imagerie par région SN et sous-région.

## 2.7.RESULTATS

### 2.7.1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES

Les caractéristiques démographiques et cliniques des participants sont résumées et comparées entre les groupes parkinsoniens et sujet sains dans le tableau 1. Les groupes étaient semblables en ce qui concerne l'âge et le sexe. Entre le point de départ et deux ans plus tard, les scores MDS-UPDRS Partie III ont augmenté de façon significative ; Cependant, aucun autre paramètre n'a changé de façon significative.

TABLEAU 1 - INFORMATIONS DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES

|                                | Sujets contrôles (N = 21) | Patients Parkinsoniens |                | <i>p-value</i> |
|--------------------------------|---------------------------|------------------------|----------------|----------------|
|                                |                           | Baseline (N = 18)      | 2 ans (N = 15) |                |
| Age. Année (SD)                | 66 (4.91)                 | 65.2 (6.6)             | 67.8 (7.2)     | -              |
| Sex. M/F                       | 08/13                     | 10/08                  | 10/05          | -              |
| Durée de la maladie. Mois (SD) | -                         | 82 (56.3)              | 106.5 (60.7)   | -              |
| MDS-UPDRS Part III (SD)        | -                         | 11.38 (4.92)           | 17.6 (7.18)    | <b>0.002</b>   |
| MoCA (SD)                      | -                         | 28.84 (1.11)           | 28.47 (1.18)   | 0.447          |
| Beck Dépression (SD)           | -                         | 9.94 (7.51)            | 13.07 (8.11)   | 0.26           |

### 2.7.2. REGIONS D'INTERETS

Lorsque la SN a été défini par l'ensemble de sa structure, les patients atteints de MP présentaient des valeurs R2\* significativement plus élevées que celles des sujets contrôles, mais il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes pour les marqueurs IRM de diffusion (Tableau 2). Avec la sélection de la SN postérieure, les patients atteints de MP présentaient des valeurs de FW, de MD et de MD<sub>T</sub> significativement plus élevées que celles des sujets contrôles, mais aucune différence significative fut trouvée entre ces deux groupes pour R2\*, FA ou FA<sub>T</sub> (Tableau 2). Avec la sélection de la SN antérieure, les patients atteints de MP présentaient des valeurs R2\* significativement plus élevées que celles des sujets contrôles, sans toutefois de différences significatives pour les marqueurs de diffusion de l'IRM dans la région antérieure (Tableau 2).

L'analyse voxel à voxel dans la SN n'a révélé qu'un seul groupe de voxel du R2\* significatif (n = 11 voxels) (Fig. 6), avec des valeurs de P corrigées (Tableau 3).

TABLEAU 2 - REGIONS D'INTERETS

|   | Sujets Contrôles<br>(N = 21) | Patients Parkinsoniens |                   | MP Baseline vs Sujets<br>Contrôles | MP Baseline vs<br>MP 2 ans |
|---|------------------------------|------------------------|-------------------|------------------------------------|----------------------------|
|   |                              | Baseline (N<br>= 18)   | 2 ans (N =<br>15) | <i>p-value</i>                     | <i>p-value</i>             |
| SN Postérieure R2star                     | 25.02                        | 25.96                  | 26.66             | ns                                 | ns                         |
| SN Postérieure FW<br>(x10)                | 10.99                        | 15.65                  | 15.13             | 0.004**                            | ns                         |
| SN Postérieure FA<br>(x10000)             | 4578.55                      | 4426.59                | 437.,87           | ns                                 | ns                         |
| SN Postérieure MD<br>(x1000)              | 673.32                       | 744.00                 | 732.52            | 0.008**                            | ns                         |
| SN Postérieure FAT<br>(x10000)            | 5160.39                      | 5249.99                | 5170.30           | ns                                 | ns                         |
| SN Postérieure MD <sub>T</sub><br>(x1000) | 538.41                       | 557.75                 | 551.41            | 0.04*                              | ns                         |

|  | Sujets Contrôles<br>(N = 21) | Patients Parkinsoniens |                   | MP Baseline vs Sujets<br>Contrôles | MP Baseline vs<br>MP 2 ans |
|--|------------------------------|------------------------|-------------------|------------------------------------|----------------------------|
|  |                              | Baseline (N<br>= 18)   | 2 ans (N =<br>15) | <i>p-value</i>                     |                            |
| SN Antérieure R2star                     | 27.26                        | 31.05                  | 31.72             | 0.001**                            | ns                         |
| SN Antérieure FW<br>(x10)                | 11.82                        | 11.81                  | 12.68             | ns                                 | ns                         |
| SN Antérieure FA<br>(x10000)             | 4231.21                      | 4219.16                | 4059.95           | ns                                 | ns                         |
| SN Antérieure MD<br>(x1000)              | 648.68                       | 652.28                 | 656.23            | ns                                 | ns                         |
| SN Antérieure FAT<br>(x10000)            | 4754.59                      | 4706.70                | 4602.45           | ns                                 | ns                         |
| SN Antérieure MD <sub>T</sub><br>(x1000) | 499.10                       | 501.54                 | 491.96            | ns                                 | ns                         |

|                            | Sujets Contrôles<br>(N = 21) | Patients Parkinsoniens |                   | MP Baseline vs Sujets<br>Contrôles | MP Baseline vs<br>MP 2 ans |
|----------------------------|------------------------------|------------------------|-------------------|------------------------------------|----------------------------|
|                            |                              | Baseline (N<br>= 18)   | 2 ans (N =<br>15) | <i>p-value</i>                     |                            |
| SN R2star                  | 29.96                        | 34.47                  | 35.81             | < 0.001***                         | ns                         |
| SN FW (x10)                | 12.17                        | 12.99                  | 12.67             | ns                                 | ns                         |
| SN FA (x10000)             | 4520.67                      | 4470.71                | 4413.88           | ns                                 | ns                         |
| SN MD (x1000)              | 668.57                       | 672.37                 | 657.83            | ns                                 | ns                         |
| SN FAT (x10000)            | 5123.94                      | 5126.74                | 5032.79           | ns                                 | ns                         |
| SN MD <sub>T</sub> (x1000) | 506.66                       | 502.33                 | 491.03            | ns                                 | ns                         |

TABLEAU 3 - ANALYSE VOXEL A VOXEL

| MP Baseline vs Sujets Contrôles |           |                  |           |                  |
|---------------------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|
|                                 | Voxels    | FWE-Corrected P  | Voxels    | Uncorrected P    |
| <b>SN R2star</b>                | <b>11</b> | <b>&lt; 0.05</b> | <b>42</b> | <b>&lt; 0.05</b> |
| SN FW                           | 1         | < 0.05           | <b>11</b> | <b>&lt; 0.05</b> |
| SN FA                           | -         | ns               | -         | ns               |
| SN MD                           | 1         | < 0.05           | <b>15</b> | <b>&lt; 0.05</b> |
| SN FA <sub>T</sub>              | -         | ns               | -         | ns               |
| SN MD <sub>T</sub>              | -         | ns               | 5         | < 0.05           |

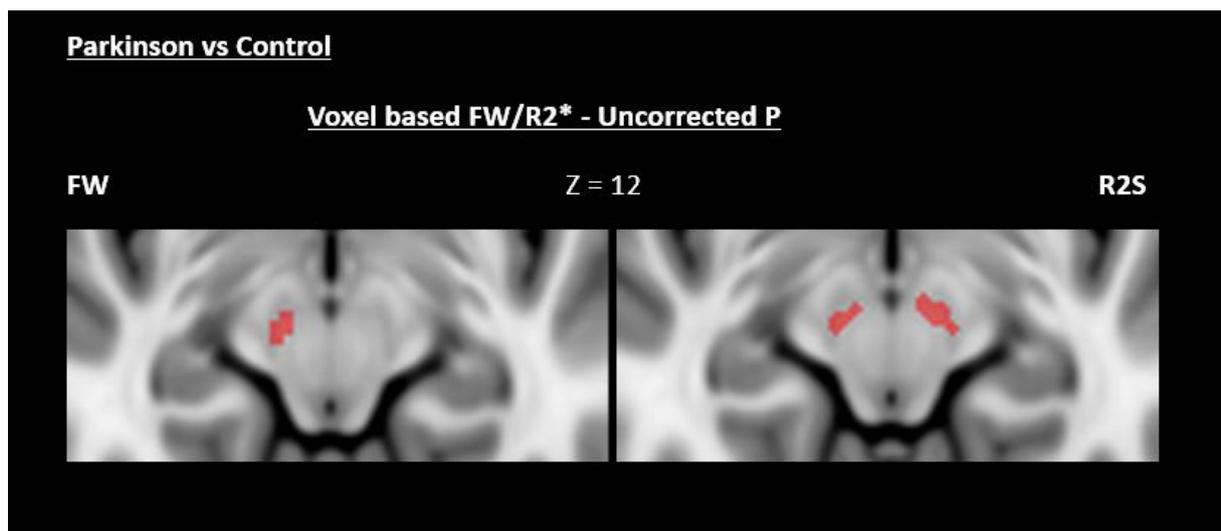


FIGURE 6 - ANALYSE VOXEL A VOXEL : R2\* ET FW

### 2.7.3. T2\* VS DIFFUSION

Les deux sous-parties de la SN ont eu des résultats différents pour les marqueurs T2\* et les marqueurs IRM de diffusion. Lorsque la partie antérieure de la SN a été définie, seules les données R2\* ont révélé des différences significatives entre les groupes MP et sujets contrôles (Fig. 7). Inversement, lorsque la partie postérieure de la SN a été définie, plusieurs paramètres de diffusion (FW, MD et MD<sub>T</sub>) différaient significativement entre les groupes MP et sujets contrôles (Fig. 7), sans aucune différence pour le R2\*. En résumé, les mesures de l'IRM T2\* et de l'IRM de diffusion ont produit des différences de groupe sélectivement pour la SN antérieur et la SN postérieur, respectivement.

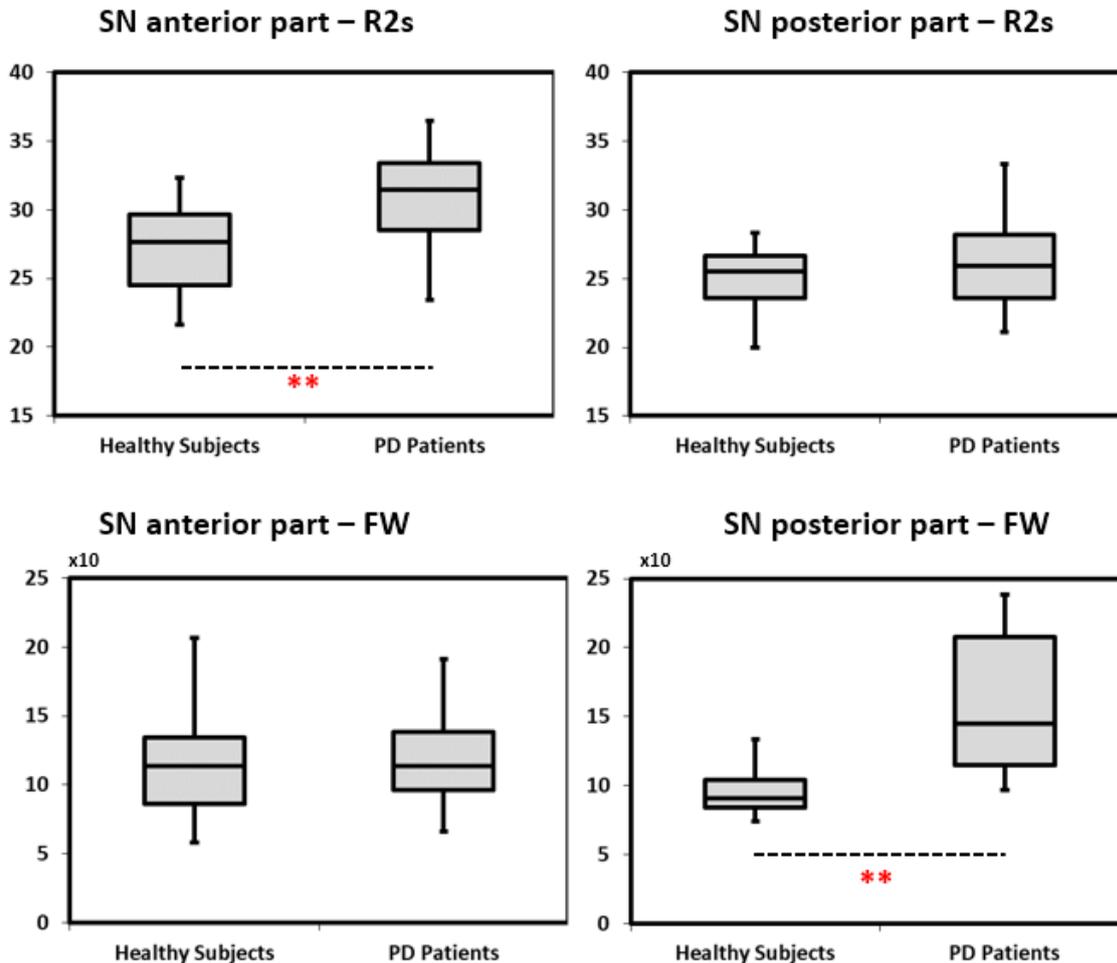


FIGURE 7 - EN HAUT : TENEUR EN R2\* DE LA SN ANTERIEURE ET POSTERIEURE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MP ET SUJETS CONTROLES. EN BAS : TENEUR EN FW DE LA SN ANTERIEURE ET POSTERIEURE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MP ET SUJETS CONTROLES.

#### 2.7.4. DTI vs FW

Lorsque la SN postérieure a été définie, les patients atteints de MP présentaient des valeurs de FW ( $p < 0,004$ ) et de  $MD_T$  ( $p < 0,04$ ) significativement supérieures à celles des sujets contrôles. Avec le DTI classique, la MD était significativement plus élevée dans le groupe MD que dans le groupe sujets contrôles ( $p < 0,008$ ). La FA et  $FA_T$  n'ont pas montré de différence significative d'un groupe à l'autre.

### **2.7.5. ANALYSE LONGITUDINALE**

Les marqueurs qui présentaient des différences de groupe pour l'ensemble de la SN (R2\*) ou pour les sous-régions de la SN (R2\*, FW, MD et MD<sub>T</sub>) ne montraient pas de différence significative entre le point de départ et deux ans plus tard pour le groupe parkinsoniens (Tableau 3).

### **2.7.6. PARAMETRES IRM ET SCORES CLINIQUES**

Dans la cohorte de sujets parkinsoniens, aucun des paramètres de base de l'IRM dans la SN (avec n'importe quel type de ROI) n'était corrélé avec les changements des scores cliniques aussi bien pour la période de départ que deux ans plus tard.

## **2.8.DISCUSSION**

Nous avons recueilli un ensemble de données qui nous a permis de comparer les marqueurs liés à la teneur en fer et les marqueurs de diffusion dans la SN et ainsi de déterminer leur sensibilité relative. Nous avons constaté, par rapport aux sujets contrôles, que les patients atteints de MP avaient une augmentation du R2\* dans la SN antérieure et une augmentation de la FW et MD dans la SN postérieure. Ce résultat est extrêmement intéressant puisqu'il suggère des processus physiopathologiques éventuellement distincts dans les différentes sous-parties de la SN

### **2.8.1. MARQUEURS DIAGNOSTIC : LE ROLE DE LA DEFINITION SPATIALE DE LA SN.**

Nous avons observé une augmentation significative du R2\* dans la SN antérieure. En revanche, pas de changement notable dans la SN postérieure pour ce marqueur. Néanmoins, pour la FW, nous avons constaté le schéma inverse, c'est-à-dire une augmentation dans la SN postérieure sans changements significatifs dans la SN antérieure. L'analyse à l'aide de l'approche voxel à voxel a confirmé, en grande partie, nos résultats de localisations via les ROIs. Malgré les différences anatomiques évidentes entre les SN antérieures et postérieures (Lehéricy et al., 2012b), peu d'études les ont examinées séparément. Les parties médianes et latérales de la SN ont été identifiées dans les images pondérées T2\* dans les études de Du et al (2018) et Martin et al (2008). La partie médiane correspondant à la SNc et la partie latérale correspondant à la SN pars reticulata (SNr). Ces auteurs ont constaté des augmentations significatives du R2\* au sein de la SNc, mais pas de différence au niveau de la SNr. En utilisant les mêmes étiquettes (c.-à-d. SNr et SNc), mais des définitions spatiales de la SN différentes, c'est-à-dire en se basant sur des ROI circulaires définis sur les images pondérées T2\*, Ulla et al (2013) ont constaté une augmentation du R2\* à la fois dans la SNc et la SNr des patients parkinsoniens comparativement aux témoins. Cet écart pourrait être attribuable à des facteurs autres que la différence de localisation spatiale des sous parties de la SN, comme la durée de la maladie. Néanmoins, il est important de noter que la dénomination identique (SNc et SNr) ne signifie pas une localisation spatiale identique. Des écarts dans les résultats sont également visibles entre d'autres études utilisant différentes définitions spatiales des sous-régions de SN (G. Du et al., 2017; D E Vaillancourt et al., 2009; Zhang, Portz, & Jiang, 2015). Dans notre étude, nous avons utilisé une procédure pour définir les sous régions qui n'est certes pas automatisée, mais facilement reproductible. Elle est développée par le groupe Vaillancourt où un espace standardisé avec des coordonnées spécifiques est utilisé pour identifier les divisions de la SN, permettant l'identification de la région dorsolatérale correspondant, selon nous, à l'emplacement du SN postérieure et l'identification de la région ventromédiale soit la SN antérieure. Ces deux zones se situant, selon nous, dans la SNc. Il n'y a donc dans cette étude pas de mesure au sein de la SNr. Cette approche a été utilisée dans plusieurs études antérieures (Ofori et al., 2015; Planetta et al., 2016) où l'identification des sous-région SN a été effectuée sur des cohortes de patients issues d'études monocentriques ou d'études multicentriques.

Notre résultat concernant l'augmentation du  $R2^*$  chez les patients atteints de la MP par rapport aux sujets contrôles dans la SN antérieure a été confirmée en partie par l'analyse voxel à voxel, grâce au chevauchement entre la SN antérieure et les coordonnées des voxels significatifs obtenus. Par ailleurs, la localisation de cet amas de voxel correspond à la SNc ventromédiale, en accord avec les études histo-chimiques précédentes démontrant une teneur élevée en fer dans la MP, spécifiquement dans cette zone (Ayton & Lei, 2014; David T Dexter, Jenner, Schapira, & Marsden, n.d.). Une explication possible pour la détection des dépôts de fer (c.-à-d. des raccourcissements  $T2^*$ ) dans la partie antérieure de la SN est l'absence de dégénérescence « nigrosomique ». En effet, la dégénérescence neuronale peut perturber le signal  $T2^*$  lié au fer (son raccourcissement) par une augmentation de la FW (une fonction de  $T2 =$  allongement). Autrement dit, l'absence de volume partiel d'eau extracellulaire due à la dégénérescence neuronale ne perturbe pas le signal  $T2^*$  lié au fer. Si cette dégénérescence n'a pas encore eu lieu dans la partie antérieure, alors le signal  $T2^*$  lié au fer reste mesurable, car pas d'augmentation de l'eau libre (FW).

Cette dégénérescence peut être, toutefois, identifiée par des cartes FW. Ainsi, contrairement au  $R2^*$ , nous n'avons pas trouvé de différences entre les patients atteints de MP et les sujets contrôles dans la SNc antérieure pour les marqueurs de l'IRM de diffusion.

En revanche, nous constatons une augmentation de la FW dans la SN postérieure chez les patients atteints de MP. Ce résultat est conforme aux résultats d'études antérieures (Ofori et al., 2015, 2017); en outre, nous avons constaté une augmentation de la MD et de la  $MD_T$  également dans cette zone. Ces résultats dans la zone postérieure pourraient s'expliquer par des changements extracellulaires et cellulaires. La dégénérescence cellulaire de la SN postérieure, qui semble correspondre à l'emplacement du nigrosome-1 (Blazejewska et al., 2013), pourrait expliquer l'augmentation de la FW. Ce marqueur peut refléter une partie du volume avec de l'eau extracellulaire. Par conséquent, dans la région où le FW est augmenté, on pourrait s'attendre à un volume plus partiel avec de l'eau extracellulaire qui pourrait réduire la sensibilité de  $R2^*$ , ce qui est notre cas, et augmenter les valeurs sur les cartes de FW.

La FW identifiant l'atrophie ou la détérioration cellulaire, par opposition au  $T2^*$  identifiant les dépôts de fer, ces résultats suggèrent que chacun se produit dans une région bien précise. L'augmentation spécifique du  $R2^*$  dans la SN antérieure concomitante à l'augmentation spécifique de FW dans la SN postérieure suggère un aspect complémentaire des deux paramètres et, peut-être, des processus pathophysiologiques sous-jacents différents. Cette complémentarité potentielle n'est pas surprenante si l'on considère les interprétations antérieures des changements liés à la maladie de Parkinson où les augmentations du  $R2^*$  dans la SN sont classiquement interprétées comme une augmentation de la teneur en fer due à la neurotoxicité (Zecca, Youdim, Riederer, Connor, & Crichton, 2004), tandis que les augmentations de FW et  $MD_T$  sont classiquement interprétées comme une raréfaction des cellules (Ofer Pasternak et al., 2009).

### **2.8.2. MARQUEURS DE PROGRESSION DE LA MALADIE.**

Pour cette étude, nous avons choisi un intervalle de progression de la maladie de 2 ans car couramment utilisé dans les essais cliniques portant sur la modification de la MP. Nous n'avons constaté aucun changement significatif au fil du temps dans les cartes FW/MD/R2\* chez les patients atteints de MP, ceci malgré l'utilisation de différents types de ROI pour décrire la SN. Notre manque de changements importants au fil du temps pourrait être un effet de plafond pour la teneur en fer et en eau libre, en raison du stade avancé de la maladie. En effet, notre groupe de patients avait une durée moyenne de maladie d'environ 7 ans, une durée correspondant à une MP avancée. Hopes et ses collaborateurs (2016) ont observé des changements R2\* dans la SN sur une période de deux ans chez des patients atteints de MP au stade précoce (c.-à-d. une durée de maladie d'environ deux ans), mais cette même étude n'a pas montré de différences R2\* dans la SN lorsque des patients au stade précoce et avancé étaient analysés ensemble, conformément à l'interprétation des effets de plafond. Le R2\* dans la SN antérieure et la FW dans la SN postérieure semblent être suffisamment sensibles pour détecter les différences transversales mais pas pour détecter des variations longitudinales, ce qui est notre cas.

### **2.8.3. MARQUEURS IRM DE LA PATHOPHYSIOLOGIE DE LA SN LIEE A LA MP.**

L'accumulation de fer dans la SN chez les patients atteints de la maladie de Parkinson peut être mise en évidence par une augmentation de R2\* chez les patients au stade précoce, car la différence entre les nouveaux patients atteints et les témoins est détectable (Devos et al., 2014). Gerlach, Double, Youdim et Riederer (2006) ont proposé plusieurs hypothèses pour expliquer l'accumulation de fer dans la SN des patients atteints de MP. Une augmentation du fer dans les neurones dopaminergiques ainsi qu'une activation microgliale pourrait être indétectable à un stade avancé. Cette hypothèse est conforme à nos résultats et à l'étude du groupe de recherche de Devos qui démontre l'absence de changements R2\* longitudinaux chez les patients atteints de MP avancée et l'absence de différences R2\* entre les patients précoces et avancés. Même si le R2\* n'est pas spécifique à une seule protéine liée au fer (Gerlach, Double, Youdim, & Riederer, 2006), la méthode de relaxométrie R2\* a des résultats histochimiques convaincants dans les études post-mortem sur les tissus cérébraux (Galvan & Wichmann, 2008).

Pasternak et ses collègues ont démontré que la cartographie de l'eau libre fournit certaines informations sur la microstructure des tissus, y compris les changements liés à l'atrophie (Ofori et al., 2017), la neuroinflammation (O. Pasternak et al., 2012) et la densité cellulaire (Ofer Pasternak et al., 2014). Cette augmentation, dans les parties postérieures de la SN, a été interprétée comme une raréfaction cellulaire, une interprétation qui peut aussi expliquer les augmentations concomitantes de la MD. Cette délimitation de la SN peut correspondre à la SNc dorsolatérale, un site de dégénérescence dopaminergique des neurones.

L'analyse transversale des marqueurs de diffusion IRM et T2\* n'a pas révélé de relation entre les valeurs R2\* ou FW dans la SN et les scores de déficit moteur. Cette absence de corrélation entre les marqueurs de l'IRM et les indices clinique (score UPDRS-III) dans le groupe parkinsonien peut être due au fait que les patients évalués étaient sous médication dopaminergiques, atténuant leurs symptômes (Guangwei Du et al., 2012; Hopes et al., 2016; Péran et al., 2010). L'effet de plafond susmentionné chez les patients avancés pourrait également expliquer le manque de corrélation.

Le nombre de patients inclus pourrait constituer une limite potentielle à cette étude. Notre étude longitudinale monocentrique rend difficile le recrutement d'une cohorte importante de patients atteints de la MP, mais nous permet d'éviter des facteurs de confusion liés aux études multicentriques (p. ex. biais liés aux centres et séquences). La conception de l'étude permet de confirmer les résultats déjà mis en évidence et d'évaluer les différentes définitions de la SN à l'aide d'une variété de marqueurs d'imagerie. De plus, notre étude a porté sur des patients atteints d'une maladie de Parkinson avancée sous médication. Des études longitudinales sur des patients atteints de la maladie de Parkinson de novo non traités seront cruciales pour confirmer l'utilité potentielle des marqueurs R2\*/FW pour le diagnostic et le suivi de la progression de la maladie. Ajoutons aussi comme limitation que la séquence d'IRM de diffusion utilisé ici (single-shell). Les acquisitions multi-shell sont préférables et rendront l'ajustement du bi-tenseur plus stable.

## 2.9. CONCLUSION

L'augmentation spécifique du R2\* dans la SN antérieure concomitante à l'augmentation spécifique de FW dans la SN postérieure suggère un aspect complémentaire des deux paramètres et, peut-être, des processus pathophysiologiques sous-jacents différents. La combinaison de ces différents biomarqueurs potentiels pourrait être un excellent outil au stade précoce de la maladie pour aider au diagnostic.

Notons, que la « *substantia nigra* » est difficile à visualiser avec précision en IRM en raison de son emplacement, de sa taille et de la résolution spatiale actuellement utilisée. Le tronc cérébral reste une zone difficile à explorer en IRM dans un contexte où la quasi-totalité des travaux sont réalisés sur le cerveau entier.

Des techniques de traitement d'image spécifiques, telles que la réduction du bruit, peuvent améliorer la qualité de l'image et par extension la mesure des différents marqueurs. De nouvelles possibilités pour améliorer la résolution émergent, tel les algorithmes de super-résolution. Ces méthodes améliorent considérablement la résolution de l'IRM vis-à-vis des méthodes d'interpolation classiques, et peuvent ajouter de nouvelles informations importantes en améliorant notre capacité à distinguer de petites structures. Ces méthodes appliquées aux différents marqueurs permettraient une meilleure identification en particulier pour la localisation du nigrosome-1. En ce qui concerne la relation entre le DTI et le T2\*, il peut être instructif de développer des protocoles de collecte d'acquisitions multi-contraste, dont on pourrait extraire simultanément des mesures de relaxation et de diffusivité.

## CHAPITRE 3

# APPROCHE MULTIPARAMETRIQUE EN IRM POUR L'ETUDE DU TRONC CEREBRAL.

### 3.1. INTRODUCTION AU CHAPITRE 3

Notre objectif ici est de définir, mettre en place puis d'évaluer des séquences d'IRM dédiées à l'étude du tronc cérébral. Le chapitre 2 illustre son importance clinique potentielle et les limites des protocoles d'imageries actuels, essentiellement orientés sur l'étude du cerveau dans sa globalité. Peu de protocoles spécifiques sont en réalité dédiés à son exploration. De plus, il n'existe pas de protocole standard entre différents fabricants (Phillips / Siemens / G.E./ Toshiba).

Pour atteindre cet objectif, l'intention ici est de développer des approches IRM capables de caractériser les modifications structurelles et fonctionnelles de la fosse postérieure. La situation anatomique de cette zone est la cause de nombreux artefacts touchant à la sensibilité et à la reproductibilité des techniques avancées (R2\*, QSM, SWI, FA, MD, FW). Ces artefacts, peuvent être liés au mouvement (respiration ou déglutition), mais aussi à de rapides changements d'interfaces tissulaires qui sont à l'origine d'artefact de troncature et de susceptibilité. Également, la présence de grosses artères comme le tronc basilaire ou les artères vertébrales entraînent des artefacts de flux pouvant masquer certaines zones.

L'objectif de ce travail vise à surmonter les limites des études précédentes. L'originalité de la proposition est de développer une méthode avec un champ de vue dédié possédant une résolution planaire élevée, afin de pallier au mieux les difficultés de son observation. Ce choix permet, entre autres, de diminuer les artefacts de troncutures, de susceptibilités et de mieux maîtriser les phénomènes de distorsions. Trois points sont essentiels à la définition des séquences « tronc cérébral dédiées » (i) un (des) contraste(s) susceptible(s) d'identifier des sous-structures avec certitude (ii) une haute résolution spatiale afin d'améliorer la précision et la sensibilité (iii) la possibilité de mise en place sur des IRM cliniques.

La prise en compte de ces différentes conditions pose plusieurs questions, telles que par exemple le choix du type de séquence, les rapports signal et contraste sur bruit, la gestion des différents artefacts de distorsions, la haute résolution suffisante pour identifier avec certitude certaines structures, la prise en compte du mouvement de la tête. L'objectif du présent chapitre est, compte tenu de l'utilisation répandue des IRM 3T, de concevoir une méthode cliniquement réalisable et qui puisse être mise en œuvre rapidement. Ainsi, le choix des séquences sera conduit également par cette contrainte d'harmonisation, c'est-à-dire en évitant les séquences optimisées par les constructeurs.

Se découpant en deux parties, théorique et expérimentale, nous présentons les différentes démarches et questions que nous nous sommes posées en vue d'atteindre cet objectif.

La première partie reprend les différents éléments sur une console IRM nécessaires d'ajuster pour répondre à des questions d'optimisations. Cette partie, à la fois théorique et pratique, car concernant directement des paramètres de séquences, se termine sur l'approche pour atteindre une haute résolution et les post-traitements nécessaires pour une reconstruction en haute résolution.

La seconde partie, expérimentale, se divise en trois sous parties. Elle comprend dans un premier temps, une illustration des différentes étapes, partant de l'acquisition même jusqu'au traitement des images et le choix justifié des différents algorithmes répondant à notre problématique. La seconde partie comprend l'étude d'un protocole monocentrique Multiop (Optimisation et validation de nouvelles séquences pour la méthode de neuroimagerie multimodale par IRM chez des volontaires sains), réalisé au sein de l'unité ToNIC, dans lequel cette optimisation de séquences fut directement réalisée sur un groupe de sujets sains, afin de comparer nos séquences « tronc dédiées » à celles « cerveaux entiers ». Pour terminer, la dernière partie consiste en une rapide présentation de l'interface graphique : DEVINETTE, mise en place au cours de cette thèse et regroupant l'ensemble des algorithmes de post-traitement utilisés dans ce manuscrit. Son objectif étant de proposer une boîte à outils de traitement d'images pour faciliter le traitement des acquisitions telle que celles utilisées ici.

# PARTIE THEORIQUE

Cette partie correspond aux étapes de réflexions théoriques qui ont guidé les choix successifs afin d'élaborer une approche IRM multiparamétrique pour l'étude du tronc cérébral.

## 3.2.METRIQUES D'EVALUATION D'UNE SEQUENCE : SIGNAL, CONTRASTE ET BRUIT.

Une variété de paramètres peut modifier voire d'optimiser le signal mesuré (les plus connus étant le temps de répétition (TR), le temps d'écho (TE) et l'angle de bascule (FA)). Le raccourcissement de TE diminuera presque toujours la quantité « d'affaiblissement » du signal, c'est-à-dire le contraste tissulaire. Cela augmentera la valeur absolue du signal mesuré, et par voie de conséquence le rapport signal sur bruit. Néanmoins, dans des applications anatomiques, c'est-à-dire d'identification, de volumétrie ou encore d'analyse visuelle de structures, il est plus intéressant d'étudier la différence entre le signal de deux structures ou classes de tissus. Par exemple, dans l'image pondérée T2 (Fig. 4), le TE est réglé sur une grande valeur pour permettre aux différences entre la substance grise (claire), la substance blanche (foncée) et le LCR (très claire) d'évoluer. Le contraste présente plus d'informations par opposition au signal brut. Néanmoins le contraste en soi ne dit pas à quel point il serait délicat de faire la distinction entre deux classes de tissus. Pour cela, une mesure de bruit est nécessaire, car la différence entre les classes doit être mesurée par rapport à la quantité de bruit dans les images. Cela donne lieu à la mesure couramment utilisée, appelée rapport contraste/bruit ou CNR en anglais. Ceci est typiquement défini par :

$$\text{CNR}(c1, c2) = \sqrt{\frac{(\mu_{c1} - \mu_{c2})^2}{\sigma^2}} \quad (4)$$

Où  $\mu_{c1}$  et  $\mu_{c2}$  sont les intensités moyennes des classes une et deux, respectivement (par exemple, la substance grise et la substance blanche), et  $\sigma^2$  est la variance du bruit.

La variance du bruit peut, entre autres, se mesurer avec l'aide d'une région d'intérêt (ROI). La ROI est dessinée à l'arrière-plan de l'image et on mesure ainsi la variance. Cependant, si l'objectif est de segmenter deux classes de tissus, cette définition sous-estime la difficulté du problème. La raison en est que toute structure au sein d'une classe de tissus, par exemple, une lamelle corticale dans la substance grise ou des noyaux disséminés au travers la substance blanche du tronc cérébral, augmentera la difficulté de segmenter les deux classes. Ainsi, pour l'évaluation de l'optimisation de séquence, une autre variance d'intérêt est mise à l'œuvre : la variance intra-classe. Cette définition du CNR est :

$$\text{CNR}(c1, c2) = \sqrt{\frac{(\mu_{c1} - \mu_{c2})^2}{5! (\sigma^2_{c1} + \sigma^2_{c2})}} \quad (5)$$

Soit la racine carrée du carré de la différence de la moyenne divisée par la moyenne des variances des deux classes. Cette mesure du CNR suppose implicitement que le bruit dans les classes de tissus est distribué selon une gaussienne avec des moyennes et des variances différentes.

Pour terminer, le CNR brut ne présente pas d'intérêt directement. Il est plus intéressant de regarder l'efficacité avec laquelle il est d'acquérir des images avec un CNR donné. Par exemple, si une séquence produit une augmentation de 10 % du CNR par rapport à une autre, mais qu'il faut quatre fois plus de temps pour l'acquérir, ceci est considéré normalement comme un mauvais compromis. Ainsi, la mesure utilisée pour évaluer la qualité d'une séquence RM est typiquement le CNR par unité de temps, qui est simplement le CNR divisé par la racine carrée du temps d'acquisition. De ce fait, les acquisitions plus longues sont pénalisées puisqu'elles prennent un temps d'acquisition précieux qui aurait pu être utilisé pour plusieurs images d'un type plus court et les moyenner par la suite pour augmenter le CNR. La démarche de l'optimisation de séquence se fait toujours selon ce critère. L'intérêt de perfectionner des séquences monomodale ou multimodale est avant tout la reproduction en condition clinique. C'est pour l'ensemble de ces raisons que nous faisons le choix de séquences « courtes », c'est-à-dire des temps cliniques, plutôt que longues.

### **3.3. DE L'ENCODAGE SPATIAL A LA SEQUENCE GRE.**

L'information spatiale d'une image est codée par l'utilisation de gradients de champ magnétique superposés au champ magnétique statique. L'axe longitudinal, ou direction du champ principal coaxial à l'aimant, est défini comme étant la direction Z. Les gradients de champ magnétique additionnels (X, Y ou Z) ajoutent un flux magnétique dans le même sens que le champ magnétique statique (Z), comme le montre la figure 8. L'isocentre est l'origine du système de coordonnées du gradient et le point auquel les gradients linéaires ne s'additionnent pas ou ne se soustraient pas du champ magnétique principal.

Si une impulsion d'excitation RF à bande étroite se produit le long d'un gradient Z, seule une coupe étroite de moments magnétiques de spin sera excitée, dans le plan XY qui résonnent à des fréquences dans la bande de l'impulsion RF. De cette façon, une coupe d'un objet peut être sélectionnée, le reste étant considéré comme un « dégradé de sélection de coupe ». En formant le gradient de sélection de coupe à l'aide de plusieurs axes de gradient, cette dernière peut être orientée dans n'importe quel plan. Le vecteur normal vers la coupe spécifie la direction d'encodage (Bernstein et al., 2004). Ce vecteur revêt une importance cruciale pour l'estimation des cartes paramétriques de susceptibilité. En effet, l'estimation de ces cartes repose sur la réalisation d'un certain nombre de traitements d'images, qui seront détaillés après. Connaître le vecteur normal à la coupe permet d'améliorer les traitements de résolution de l'imagerie de phase (fréquence). Le simple calcul de l'ensemble des déphasages dans une zone ne suffit pas à produire des cartes de changement de susceptibilités précises. Les effets de susceptibilité locale dépendent fortement de la forme et de l'orientation des objets qui produisent ces décalages. Par exemple, le changement de phase (ou de fréquence) induit par une structure comme un vaisseau (cylindrique) aura une « dépendance » différente de sa direction par rapport au champ magnétique principal. Autrement dit, pour les vaisseaux se déplaçant parallèlement au champ principal, aucun déphasage ne devrait être observé bien qu'ils contiennent de la désoxyhémoglobine paramagnétique. En fait, le déphasage maximal se produit lorsqu'ils sont perpendiculaires au champ, c'est-à-dire dans le plan pour les images axiales. Le vecteur normal au plan permet de décrire la direction du champ B<sub>0</sub> vis-à-vis du positionnement des coupes. C'est pour cette raison que souvent la position axiale, voire axiale stricte est choisie.

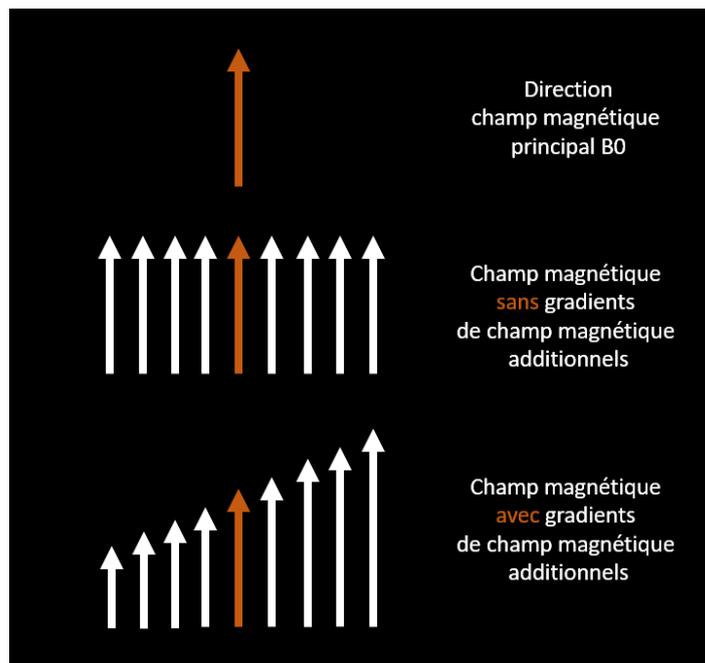


FIGURE 8 -SCHEMA DU CHAMP MAGNETIQUE AVEC ET SANS APPLICATION DES GRADIENTS DE CHAMP MAGNETIQUE ADDITIONNELS POUR CODER LA POSITION SPATIALE. L'ISOCENTRE EST INDIQUE EN ORANGE.

### 3.3.1. IMPULSION SELECTIVE ET NON SELECTIVE (2D/3D)

Le centre de la coupe est déterminé par la fréquence centrale de l'impulsion RF, et l'épaisseur de la coupe est déterminée par la largeur de bande (BW) de l'impulsion RF. La combinaison de l'impulsion RF et du gradient de sélection de coupe s'appelle une impulsion RF « slice-sélective ». L'enveloppe de la forme d'onde d'impulsion RF détermine le profil de la tranche. Pour obtenir un profil de tranche plus net, il faut une impulsion RF plus longue ; par conséquent, les coupes sélectionnées ne sont jamais parfaitement rectangulaires dans la pratique (les tranches plus étroites ont des régions de transition relativement plus larges).

En imagerie 3D, une seule coupe épaisse peut être subdivisée par codage de phase en plusieurs coupes contiguës, auquel cas la coupe épaisse non divisée est appelée « volume ». Si la totalité de l'étendue d'un objet dans le sens de coupe est codée en phase, il n'est pas nécessaire que l'impulsion RF soit sélective. Dans ce cas, une impulsion RF sans gradient d'accompagnement est utilisée et l'impulsion elle-même peut être une impulsion courte, à large bande, typiquement avec une enveloppe rectangulaire. Cette impulsion excite tous les spins à l'intérieur du champ de la bobine d'émission et est appelée impulsion RF « non sélective »(Bernstein et al., 2004). Le choix de l'IRM 3D revêt un intérêt crucial vis à vis des profils de tranches de l'IRM 2D.

### 3.3.2. LE CODAGE DE PHASE (X ; -X)

Le codage de phase est obtenu en pulsant brièvement un gradient après l'excitation. Par exemple, si le gradient X est alimenté brièvement (après une excitation sélective de coupe dans la direction Z), les spins dans la coupe sélectionnée les plus éloignés de l'isocentre dans la direction X auront une vitesse de précession légèrement plus rapide et gagneront en phase par rapport aux spins plus proches de l'isocentre. Les spins dans la direction X négative auront une vitesse de précession plus lentement et perdront en phase par rapport à ceux de l'isocentre. L'impulsion de codage de phase impose donc un décalage (linéaire) de la phase des spins, variant dans l'espace, dans la direction (X ; -X). La pente du déphasage est déterminée par l'intégrale temporelle de l'amplitude d'impulsion du gradient, également appelée « moment de gradient ». La pente du déphasage peut être réglée de telle sorte que les valeurs de phase passent par de multiples transitions dans l'axe des X. Le signal total émis par tous les spins de la coupe est alors échantillonné. Les spins le long de la direction de codage de phase interféreront de manière constructive ou destructive en fonction de leur disposition spatiale. Le gradient de codage de phase établit donc une fonction de base sinusoïdale qui interroge la distribution spatiale des spins dans la direction (X ; -X) (A. van der Kouwe & Fischl, 2015). Le choix de la direction du codage de phase expliquer en sus, est lié à la projection des artefacts mais également à la volonté d'une acquisition axiale pour posséder facilement le vecteur normal à la coupe, puis pour terminer aux choix du facteur d'accélération qui peut être positionné soit en (Y ; -Y) ou (X ; -X).

### 3.3.3. LA RESOLUTION DE L'ACQUISITION

En imposant linéairement une plage de moments de codage de phase, une plage de fréquences spatiales est interrogée. Le signal spatial est effectivement projeté sur un ensemble discret de fonctions de base de Fourier. En IRM, ce domaine de fréquence spatiale est appelé « espace k ». La structure spatiale dans la direction (X ; -X) est récupérée simplement par une transformation de Fourier. Si une coupe est excitée sélectivement dans la direction Z et codée en phase dans les directions X et Y, une image de la coupe est récupérée par transformation de Fourier 2-D et c'est la base de l'imagerie 2D. Pour une image  $N_x \times N_y$ , des étapes de codage de phase  $N_x \times N_y$  sont nécessaires. La résolution de l'acquisition est déterminée par l'intégrale de l'amplitude temporelle du plus grand gradient de codage de phase. C'est pour cette raison qu'il peut être difficile de reconstruire des voxels parfaitement isotropes quand le codage de phase est inférieur au codage de fréquence, même si le temps d'acquisition est diminué. Le champ de vue est lui déterminé par la différence entre les étapes de codage de phase adjacentes, c'est-à-dire l'intégrale d'amplitude temporelle des « blips » de codage de phase. Le pas dans l'espace k est équivalent à l'inverse du champ de vision. Ainsi, pour garantir une résolution d'acquisition qui peut être reconstruite isotrope sans interpolation, notre choix repose sur une dimension de codage de fréquence égale à la dimension de codage de phase. Ceci permet de diminuer également certains artefacts en troncatures se situant au bord du champ de vue.

### 3.3.4. DU CODAGE EN FREQUENCE A « L'ECHO DE GRADIENT »

Le temps entre les excitations des mêmes spins est appelé le temps de répétition et noté TR. Après l'excitation à 90°, le codage de phase et l'échantillonnage du signal, il est nécessaire d'attendre que la majorité des spins retrouvent leur état d'équilibre. Ceci correspond à un  $TR \gg T1$  (du tissu), afin que toute la magnétisation longitudinale puisse à nouveau être transférée dans le plan transversal à l'excitation suivante. Cette manipulation offre un signal maximum. Ce procédé aboutit à une courbe FID. Un seul échantillon au début de la FID est nécessaire après le codage de phase pour créer une image pondérée DP. La séquence nécessite  $N_x \times N_y \times TR$  pour encoder une seule coupe.

Un volume 3D entier pourrait être codé en ajoutant une troisième boucle de codage de phase dans la direction Z et en élargissant la région de sélectivité de l'impulsion d'excitation (ou en rendant l'impulsion non sélective). Néanmoins, il existe d'autres façons d'accélérer l'acquisition (A. van der Kouwe & Fischl, 2015). Au lieu d'un codage de phase séparément après chaque excitation, il est possible de répéter plusieurs événements de codage et d'échantillonnage après une seule excitation.

L'approche consiste à imposer ce qu'on nomme une « relation » de phase initiale sur les spins de telle sorte que la fréquence spatiale à une extrémité de l'espace k soit codée. Ce gradient initial est appelé « prewinder ». Le signal est ensuite échantillonné de façon répétée, chaque échantillon étant suivi d'une petite impulsion de gradient de codage de phase (« blip ») de signe opposé à celui du prewinder, en faisant passer la relation de phase spatiale des spins à travers toutes les fonctions de base désirées de la transformée de Fourier (c'est-à-dire à travers la gamme de fréquences spatiales d'intérêt). Cette procédure est appelée le codage en fréquence (A. van der Kouwe & Fischl, 2015; A. J. W. van der Kouwe, Benner, Salat, & Fischl, 2008).

Dans la pratique, les blips (impulsion de gradient de codage de phase) et les échantillons sont fusionnés en une seule impulsion de gradient long (« gradient de lecture ») avec un échantillonnage répété du signal sur toute sa durée (la « lecture »).

Puisque toutes les étapes de codage de phase dans l'axe X ont été remplacées par une seule lecture à l'intérieur de chaque TR, le temps de codage d'une seule tranche est réduit à  $N_y \times TR$ . Pour les objets naturels, le signal représentant le centre de l'espace k (la composante moyenne) est celui avec le plus d'amplitude. Ce pic de signal, formé par les gradients précédents et correspondant au centre de l'espace k dans la direction de lecture, est appelé « écho de gradient » (GRE).

### 3.3.5. OPTIMISATION DU TR

Tout comme le sens de codage par coupe, les sens de codages de fréquences et de phases peuvent être orientés arbitrairement en combinant des axes de gradient. Ils sont presque toujours perpendiculaires les uns aux autres. Une séquence GRE avec une direction de phase et une direction de fréquence code

une seule tranche est appelée séquence « GRE 2D ». Cette séquence est inefficace parce que la lecture est beaucoup plus courte que le TR requis. La majeure partie du temps est passé à attendre la fin de la relaxation longitudinale. La séquence peut être rendue beaucoup plus efficace en excitant sélectivement une tranche adjacente, sans chevauchement, immédiatement après avoir excité la première tranche. Il s'agit d'une acquisition spatialement indépendante et parallèle à la première acquisition. Autrement dit, les spins de la deuxième coupe se relaxent indépendamment de ceux de la première coupe. Plusieurs coupes peuvent être insérées à l'intérieur du TR pour acquérir un ensemble de coupe complète dans le même temps total ( $N_y \times TR$ ).

Si la séquence GRE 2-D comprend une deuxième boucle de codage de phase dans le sens du codage des coupes (au lieu de plusieurs coupes excitées distinctement) on parle d'une séquence GRE 3-D. Cette séquence possède un sens de codage de fréquence et deux sens de codage de phase. La deuxième direction d'encodage de phase code des coupes d'espace  $k$  plutôt que des coupes d'espace objet, et cette direction est parfois appelée direction de partition, où le mot « partition » fait référence à une coupe d'espace  $k$ .

### **3.4.SÉQUENCE GRE « SPOLIÉE » : SPOILED GRE (SPGR/FLASH/T1-FFE)**

L'impulsion d'excitation dans chaque événement i) excitation ii) encodage iii) lecture d'une séquence d'impulsions est appelée « shot ». Avec une impulsion d'excitation de  $90^\circ$ , toute l'aimantation longitudinale est transférée dans le plan transversal où elle peut être lue. Il est alors nécessaire d'attendre un  $TR \gg T_1$  pour que toute l'aimantation puisse revenir à l'état d'équilibre. Au lieu d'attendre une relaxation complète, une autre approche consiste à ne faire basculer qu'une fraction de l'aimantation longitudinale dans le plan transversal, ceci à chaque TR, en utilisant un petit angle de bascule. Si cela est réalisé à plusieurs reprises, l'aimantation atteint un état pseudo-stable (steady-state) dans lequel autant d'aimantation retourne à l'axe longitudinal qu'elle est inclinée dans le plan transversal, ceci à chaque TR.

#### **3.4.1. ECHO PARASITE**

Par rapport à l'impulsion de  $90^\circ$ , il y a moins de signal lisible dans le plan transversal à chaque TR, malgré cela la valeur du TR peut être beaucoup plus courte, et permettre la répétition. A ce stade, il est maintenant possible pour un ensemble de moments magnétiques en rotation (excités lors du TR précédent) de ne pas revenir complètement à leur état d'équilibre pour une lecture ultérieure. Cette particularité forme alors un écho parasite. Néanmoins, si TR est considérablement plus long que  $T_2^*$ , le signal aura déphasé dans le plan transversal en raison de la décroissance  $T_2^*$  ( $T_2^* \ll T_1$ ) et ne sera pas

disponible pour la lecture suivante. L'augmentation du TR est donc une façon d'éviter les échos parasites.

- En ce qui concerne les TR plus courts, il est possible de provoquer un déphasage délibéré en appliquant un gradient, appelé « déphasage » ou gradient « crusher », après la lecture. Le gradient de déphasage fait en sorte que les spins au travers la coupe ou volume « précèdent » à des fréquences différentes, pour « spoiler » rapidement le signal (Leupold, Hennig, & Scheffler, 2008). Cette technique s'appelle le gradient spoiler (Gradient spoiling).
- Pour altérer davantage le signal potentiellement perturbateur, la phase de l'impulsion d'excitation RF varie avec chaque TR de sorte que l'aimantation des TRs précédents ne s'additionne pas de manière constructive (Crawley, Wood, & Henkelman, 1988 ; Zur, Wood, & Neuringer, 1991). Cette technique s'appelle l'altération RF (RF-spoiling).

La combinaison du spoiling avec des petites impulsions d'excitation fréquentes donne lieu à une séquence d'imagerie appelée « SPGR ». Spoiled Gradient Recalled (Acquisition in Steady State) chez GE, FLASH chez Siemens, T1-FFE chez Philips, RSSG chez Hitachi, T1-FFE chez Toshiba.

Malheureusement, aucun système uniforme de nomenclature des séquences d'écho de gradient n'a été adopté par les fabricants d'IRM. Les principales différences entre les séquences résident dans la façon de détruire (spolied) l'écho parasite. Dans le cas de production de cartes paramétriques, c'est à dire à partir de plusieurs acquisitions d'imagerie pondérées T2\*, chacune avec un TE variable, le choix du TR et donc du « spoiling » reste une interrogation en suspens.

### 3.4.2. ANGLE DE BASCULE

Si l'aimantation longitudinale juste avant l'impulsion RF avec angle d'inclinaison  $\alpha$  est  $M_z(0^-)$ , alors l'aimantation longitudinale juste après l'impulsion RF est  $M_z(0^+)$  :

$$M_z(0^+) = M_z(0^-) \cos \alpha \quad (6)$$

Après le temps TR, l'aimantation longitudinale  $M_z(TR^-)$  a évolué en raison de la décroissance T1 selon l'équation :

$$M_z(TR^-) = M_z(0^+)e^{-TR/T1} + M_{z,eq}(1 - e^{-TR/T1}) \quad (7)$$

Soit :

$$E_1 = e^{-TR/T1} \quad (8)$$

Donc :

$$M_z(TR^-) = M_z(0^-) \cos \alpha E_1 + M_{z,eq}(1 - E_1) \quad (9)$$

A l'état d'équilibre,  $M_z(0^-) = M_z(TR^-)$ . Le signal mesuré de la séquence au temps d'écho TE est donné par la magnétisation transversale après déphasage  $T2^*$ , comme décrit par équation ci-dessus. On a alors :

$$S_{SPGR} = M_z(0^-) \sin \alpha e^{-TE/T2^*} \quad (10)$$

Résolution de l'équation (9) à l'état d'équilibre donne l'équation pour le signal généré par la séquence GRE spoilée :

$$S_{SPGR} = DP \frac{\sin \alpha (1 - E_1)}{1 - \cos \alpha E_1} e^{-TE/T2^*} \quad (11)$$

Où  $DP = M_{z,eq}$ , parce que l'aimantation longitudinale d'équilibre est proportionnelle à la DP. L'angle d'inclinaison  $\theta_E$  qui maximise le signal pour un TR et un T1 spécifique est obtenu en trouvant la racine de la dérivée de (11) par rapport à  $\alpha$ , pour laquelle la seconde dérivée est négative :

$$\theta_E = \arccos(E_1) \quad (12)$$

Cet angle de bascule est appelé « l'angle Ernst ». Il est important de noter que si l'angle d'Ernst fournit un signal maximal, mais il n'offre pas nécessairement un contraste maximal. Généralement, le signal ou le temps est échangé pour le contraste.

D'après eqn (11), il est clair que le signal SPGR est influencé par des paramètres qui dépendent du tissu en cours d'imagerie (PD, T1 et  $T2^*$ ) et des paramètres de séquence (TR, TE et  $\alpha$ ). Pour tous les paramètres de séquence, l'image est pondérée linéairement par la densité de protons. Pour de faibles angles de bascules, l'équation (13) se réduit à

$$S_{SPGR} = DP \sin \alpha e^{-TE/T2^*} \quad (13)$$

C'est-à-dire qu'il n'y a pas d'augmentation de la pondération T1 mais que le signal global diminue lorsque  $\alpha > \theta_E$ . Equation (13) montre également que la pondération  $T2^*$  augmente directement avec TE, mais cela s'accompagne d'une diminution globale du signal. La définition du SNR et CNR est alors nécessaire avant de choisir les paramètres de séquences pour une application particulière.

Pour conclure sur le choix de l'angle, il est certes important de le définir de façon à maximiser le SNR pour les acquisitions, toutefois une question sur sa valeur reste en suspens. En effet la plupart des travaux portant sur les imageries quantitatives ( $R2^*$  ou QSM) maximisent leur signal en calculant l'angle. Toutefois ce dernier est calculé à partir d'une valeur T1. De façon générale, la valeur T1 prise est celle de la myéline, c'est-à-dire environ 1000 ms. On insère notre TR dans l'équation (12) et on obtient l'angle. Autrement dit, le signal que l'on maximise dans ce cas-là est celui de la myéline, sachant que la valeur du T1 qui lui correspond est une très grosse approximation. Il y a donc une question à confronter à différents résultats provenant de différents angles. Deux relaxométries, avec tous les paramètres d'acquisitions similaires hormis l'angle (même avec un écart de différence très faible), ne présenteront pas les mêmes résultats pour un même voxel, chez un même sujet.

### 3.4.3. SNR, BW ET DISTORSIONS DANS LE SENS DE LECTURE.

#### CONVERTISSEUR ANALOGIQUE-NUMERIQUE ET BRUIT

Le signal et le bruit sont capturés par le convertisseur analogique-numérique (ADC en anglais) pendant la lecture (Bernstein et al., 2004). Le signal se définit comme le courant induit dans les bobines de réception, par les moments magnétiques des spins d'intérêt. Le bruit peut être induit dans les bobines par de faux moments magnétiques de rotation qui résonnent aléatoirement avec la bobine en raison des fluctuations physiologiques ou thermiques de l'objet. Un bruit thermique supplémentaire peut être introduit par l'électronique de l'IRM au niveau de l'amplification et de la démodulation RF. L'ADC peut lui aussi ajouter du bruit thermique et de quantification.

#### LE SIGNAL COMPLEXE

Le signal acquis est un signal complexe (amplitude et phase ou composantes transversales X et Y)(A. van der Kouwe & Fischl, 2015). Plus précisément, après l'utilisation de la transformée de Fourier pour transformer nos données mesurées de l'espace k au domaine image, les données image sont de type complexe. Ces données d'image sont ensuite manipulées pour différents usages cliniques. Très classiquement, une image de magnitude est utilisée pour maximiser le rapport signal/bruit (SNR). Le signal MR peut être représenté comme un vecteur avec des composantes réelles (Re) et imaginaires (Im) enregistrées à partir d'une antenne quadrature. Les bobines de réception en quadrature mesurent le même signal IRM mais sous deux angles différents. Le signal IRM est donc détecté en quadrature à l'aide de bobines réceptrices sensibles au flux magnétique dans deux directions orthogonales. Les canaux de sortie, notés I (pour « en phase », ou encore « réel ») et Q (pour « en quadrature » ou encore « imaginaire »), envoient leurs signaux respectifs par des voies de numérisation et d'amplification séparées. Ces signaux vont être démodulés, traités et recombinaés pour créer l'image finale. En résumé, les signaux des canaux I et Q doivent donc théoriquement être identiques, à l'exception d'un déphasage de 90° entre eux.

Une représentation mathématique du signal est le nombre complexe :

$$Signal = RE + i IM \quad (14)$$

Où il facile maintenant de comprendre l'origine de l'imagerie de magnitude et de phase :

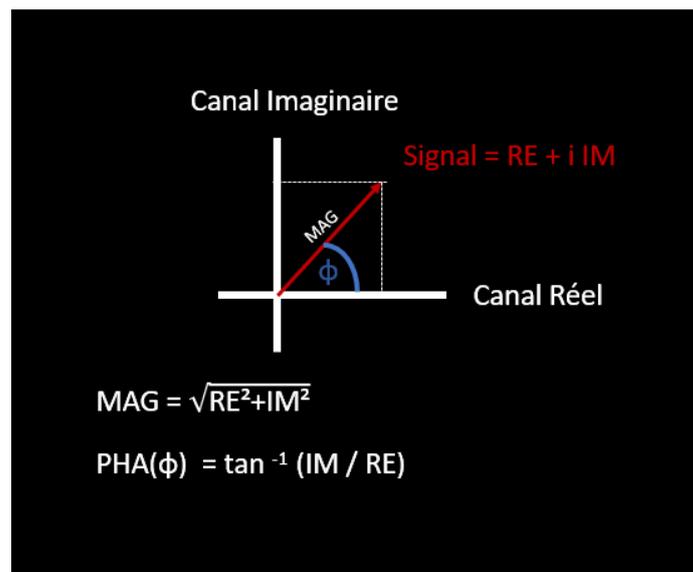


FIGURE 9- REPRESENTATION DU SIGNAL IRM : COMPOSANTES REELLES ET IMAGINAIRES.

Par ailleurs, le bruit dans le domaine complexe a une distribution gaussienne. Le bruit reste gaussien après une transformation de Fourier complexe, mais l'opération de « magnitude » entraîne un bruit de Ricien dans les images de magnitude pour un seul canal.

### LA BANDE PASSANTE

Le signal est proportionnel à la période d'échantillonnage ( $T_s$ ) de l'ADC, tandis que l'écart-type du bruit est proportionnel à la racine carrée de la période d'échantillonnage. Toujours dans une optique d'amélioration, il est donc intéressant de faire varier la bande passante (BW en anglais). En effet, l'inverse de la période d'échantillonnage ( $P_e$ ) de l'ADC est la bande passante (BW). L'expression du SNR se rapportant à la BW est :

$$SNR \propto \sqrt{P_e} \propto 1/\sqrt{BW} \quad (15)$$

La bande passante (BW) correspond à la vitesse à laquelle le signal est lu. Plus la BW est élevé, plus la distorsion est faible, plus le rapport signal/bruit (SNR) est faible. Pour l'exploration de zones anatomiques susceptibles à la distorsion tel que le tronc cérébral, le choix d'une bande passante élevée est préférentiel ceci malgré un SNR affaibli. L'utilisation d'acquisitions répétées puis moyennées et débruitées peut conduire à récupérer un bon SNR.

## **LES DISTORSIONS**

Le codage en fréquence réduit considérablement le temps d'acquisition mais introduit des distorsions dans le sens de la lecture. Tous les moments magnétiques en rotation qui résonnent à la mauvaise fréquence accumuleront une phase positive ou négative au travers de la lecture. Ce décalage de fréquence est converti en un décalage spatial par la transformée de Fourier. L'exemple classique est celui de la fréquence de résonance de la graisse qui est décalée par rapport à l'eau d'environ 3,5 ppm (le pic de graisse est relativement large par rapport à l'eau). De plus, dans les régions où le champ B0 est décalé en raison de changements de susceptibilité, l'eau résonnera à la mauvaise fréquence et sera déplacée dans l'image d'une quantité proportionnelle à l'erreur du champ et inversement proportionnelle à la largeur de la BW. Les distorsions de décalage chimique et de susceptibilité sont limitées à la direction de lecture et sont une conséquence de l'accumulation de phase pendant le codage en fréquence. Pour éviter ce genre d'artéfacts, il faut changer les sens d'encodage phase et fréquences, de manière à éviter le report de l'artéfact qui a lieu dans les sens de lecture. Une autre solution aussi est de changer la direction de codage de coupe (axial -> coronal). Pour terminer, en prenant l'exemple de l'imagerie de diffusion, il est possible d'acquérir l'image avec le sens du codage de lecture dans un sens puis dans l'autre et utiliser des algorithmes de correction de la distorsion avec ou sans une carte de champ B0.

## **LE PROBLEME DE L'ECHO PLANAR EN QUANTIFICATION**

L'imagerie écho planaire (EPI) est une extension du concept de codage de fréquence en deux dimensions, c'est-à-dire que deux directions de codage de phase sont combinées en une seule « lecture » EPI qui trace un motif cartésien dans l'espace k. Les blips, c'est-à-dire les étapes de codage de phase adjacentes, dans la direction de lecture la plus interne sont rassemblés en un seul gradient de lecture. La deuxième direction de codage de phase est codée par des blips entre les lectures adjacentes. Chaque gradient de lecture forme un écho de gradient et le temps d'une ligne à la suivante pour l'EPI est appelé l'espacement de l'écho (ES : Echo Spacing). Le paramètre à ajuster est donc l'ES. Si ce dernier est considérablement plus grand que la période d'échantillonnage (Ts) de l'ADC, toute erreur de B0 ou de déplacement chimique donnera lieu à des accumulations importantes de phases parasites, entre les lignes adjacentes de l'espace cartésien. C'est la raison pour laquelle ce facteur est très important et doit être ajusté. Il est l'explication des décalages chimiques et des distorsions de susceptibilité dans la direction de codage de phase des images générées par EPI, comparativement à une séquence GRE. Par conséquent dans un but d'obtenir des valeurs quantitatives il est nécessaire d'éviter l'usage de l'écho planar (typiquement pour les séquences T2\*), d'autant plus lors de l'étude de structure tel que le tronc cérébral. La cavité aérique entraîne par défaut des distorsions qui sont liées à la différence tissulaire air-tissus, créant un petit gradient local.

En comparaison avec les séquences GRE sans EPI, il n'y a pas de distorsion dans le(s) sens de codage de phase, puisque le temps d'écho est le même pour chaque ligne et que l'ES est donc effectivement nul dans le sens de codage de phase. La direction « codage de phase » en 2-D EPI devrait peut-être être appelée la direction « lecture lente » puisque, à proprement parler, l'EPI est une technique de codage de fréquence 2-D (A. van der Kouwe & Fischl, 2015). L'utilisation de trajectoires en spirale sont également populaires mais souffrent d'une sensibilité similaire aux artefacts de susceptibilité. Des artefacts de flous sont retrouvés dans de multiples directions.

Le codage en fréquence peut également entraîner une perte de résolution en raison de l'affaiblissement du signal  $T2^*$  sur l'ensemble de la lecture. Le signal est effectivement multiplié dans l'espace  $k$  par une enveloppe de décroissance exponentielle (ou convolution dans le domaine de l'objet par une fonction d'étalement du point potentiellement élargie (PSF)). Si le temps de lecture total  $\ll T2^*$ , cet effet est négligeable, mais pour des lectures plus longues (faible BW ou de nombreux points d'échantillonnage comme EPI), il peut entraîner un flou de l'image. Des BWs plus élevés nécessitent également des gradients plus grands pour obtenir la même résolution et sont donc limités par les capacités du système de gradient de la machine.

### 3.5. EQUATION DU SIGNAL DE LA SEQUENCE

Avec la séquence SPGR, une autre démarche que l'optimisation existe, consistant à collecter plusieurs acquisitions avec des paramètres différents, puis d'ajuster l'équation (11) :

$$S_{SP-GR} = DP \frac{\sin \alpha (1 - E_1)}{1 - \cos \alpha E_1} e^{-TE/T2^*} \quad (16)$$

Pour estimer la DP et le T1 directement pour chaque voxel (Bernstein et al., 2004; Deoni, Peters, & Rutt, 2005; Ségonne et al., 2004; A. van der Kouwe & Fischl, 2015; A. J. W. van der Kouwe et al., 2008).

### 3.6. CHOIX DE L'IMAGERIE MULTI-ECHO (M-FFE/MULTI-GRE/MULTI-SPGR/FLASH)

#### 3.6.1. SUSCEPTIBILITE ET DISTORSION DU GRADIENT

Le champ magnétique principal ( $B_0$ ) est extrêmement homogène mais l'introduction d'un objet avec des régions de susceptibilité magnétique variables dans le champ introduit des inhomogénéités locales. Le système d'imagerie par résonance magnétique comprend des bobines supplémentaires qui corrigent les inhomogénéités, mais elles ne peuvent compenser que les inhomogénéités qui sont

relativement lisses dans l'espace. L'anatomie de la tête humaine entraîne des inhomogénéités dans certaines régions qui sont très localisées et difficiles à corriger, y compris les régions situées à proximité du tronc cérébral tel que les canaux auriculaires qui affectent les lobes temporaux, et les régions des sinus paranasaux, affectant le cortex frontal inférieur médian.

Les régions d'inhomogénéité B0, ou encore régions de susceptibilité, entraînent un déphasage du signal et des distorsions spatiales. Les distorsions spatiales peuvent être dramatiques et sont relativement sous-estimées en imagerie anatomique et/ou de quantification. La recherche de changements anatomiques subtils peut être altérés/masqués par de petites distorsions, réduisant considérablement la puissance d'une étude. Les distorsions liées à B0 peuvent être corrigées en post-traitement à l'aide d'une carte de champ B0 spécifique au sujet. Également, elles peuvent être atténuées à l'aide de techniques multi-échos à haut niveau de BW (A. van der Kouwe & Fischl, 2015). L'autre source majeure de distorsion en IRM est la non-linéarité spatiale des gradients d'imagerie. Les bobines de gradient sont conçues et fabriquées avec un niveau connu de non-linéarité. Néanmoins, les nouvelles bobines de gradient ont plus de non-linéarité afin de faciliter des temps de commutation plus rapides et des gradients plus forts.

Toutes les images acquises avec le système de gradient sont donc déformées, indépendamment de la séquence et du sujet. Par conséquent, les distorsions dues aux non-linéarités de gradient sont relativement faciles à corriger et une carte spécifique au sujet n'est pas nécessaire. Sans correction, la forme et le positionnement du patient par rapport à l'isocentre peuvent biaiser la taille estimée de la structure, ce qui peut être le cas lorsqu'un groupe de patients est constamment positionné différemment du groupe témoin (pour des raisons de confort par exemple). Ceci peut être particulièrement problématique pour des questions de normalisation spatiale à un espace stéréotaxique mais aussi et surtout la recherche de paramètres quantitatifs ayant pour objectif de devenir des biomarqueurs diagnostics et/ou de progression de maladie. Les distorsions et susceptibilités étant différentes d'un patient à l'autre, cela lié à sa position.

### **3.6.2. DISTORSIONS, SNR ET BW.**

Les distorsions liées à B0 peuvent être réduites en augmentant la BW. Toutefois, la réduction de la distorsion se fait au détriment de la réduction du SNR. Diminuer le BW permettra de récupérer le SNR, mais au prix d'une distorsion de plus en plus importante. Une manière de résoudre ce problème est d'acquérir plusieurs échos, chacun avec une distorsion minimale et un faible SNR. Il faut ensuite les recombinaison pour récupérer du signal tout en préservant le faible niveau de distorsion (A. J. W. van der Kouwe et al., 2008).

L'intérêt des séquences multi-échos pour l'étude tronc cérébral présentent donc certains avantages par rapport aux séquences mono-échos où l'on fait varier le TE en la répétant : (1) elles peuvent être relativement peu déformés en raison d'un BW élevé et similaire sans sacrifier le SNR, (2) fournissent

généralement des informations sur des paramètres de relaxations anatomiquement intéressantes tels que T2, T2\*, QSM, SWI ... (3) pour terminer elles ne nécessitent qu'une seule carte de sensibilité des antennes.

On peut observer la relaxation T2\* aux travers des échos, car les images deviennent plus sombres à mesure que l'on avance en TE. En raison de leur BW élevé, ces images sont très peu déformées. Les distorsions résiduelles restantes sont exactement les mêmes, en raison de la géométrie (champ de vision et taille de matrice), la direction BW et direction de lecture, strictement identiques.

En augmentant le temps d'écho le contraste substance grise / blanche s'améliore dans l'image pondérée PD alors qu'il diminue dans les images pondérées T1. La substance blanche ayant un T2\* plus court que la substance grise et une DP plus faible. Ainsi, la substance blanche devient plus sombre, en hyposignal, de façon plus rapide avec l'augmentation des TE que la substance grise. Cela augmente la différence d'intensité entre les deux classes (c'est-à-dire que l'augmentation du temps d'écho augmente la pondération T2\* des images).

Un dernier avantage critique des séquences multi-échos pouvant justifier un choix, est qu'elles sont plus stables pour les études longitudinales que les séquences mono-échos typiques. Ceci provient de la distorsion plus élevée des séquences mono-échos. Les distorsions sont principalement causées par de petites inhomogénéités locales dans le champ magnétique principal (B0). La direction des distorsions change donc en fonction de l'orientation de la tête dans le calibrage de IRM (carte de sensibilité). A moins d'un soin extrême au positionnement du sujet et au repérage, les distorsions sont dans des directions différentes par rapport à l'anatomie lors de différentes séances, induisant des changements apparents, petits mais généralisés dans le cerveau qui sont en fait des distorsions différentielles, masquant ainsi d'éventuels changements réels, (morphométriques ou quantitatifs). Ainsi, les séquences multi-échos fournissent une distorsion réduite et des contrastes supplémentaires par rapport aux séquences mono-échos traditionnellement utilisées en quantification cérébrale, et ces propriétés sont particulièrement utiles dans les études longitudinales.

### **3.7. ATTEINDRE LA HAUTE RESOLUTION**

Pour obtenir une haute résolution, il faut un rapport signal/bruit élevé et une grande précision d'encodage. Le SNR varie en proportion du volume de voxels encodés. Pour les voxels isotropes, le volume varie avec le cube de la taille du voxel, c'est-à-dire que doubler la résolution entraîne une réduction de 8 fois le SNR. Certaines méthodes existent pour améliorer la résolution spatiale d'une image.

- Augmenter le temps d'imagerie.
- Utiliser des bobines plus serrées (plus proches) (et augmenter le nombre de bobines si nécessaire pour améliorer la couverture. Passer d'une antenne 16 canaux à 32 voire 64 ou 128).
- Augmenter l'intensité du champ B0.
- Utilisation de champ de vue dédié

#### **3.7.1. LA FONCTION D'ETALEMENT DU POINT (PSF)**

Le matériel IRM, en particulier le système de gradient, est généralement fabriqué avec une tolérance suffisante pour coder très précisément jusqu'à des résolutions isotropes très basse (acquisition *post-mortem*). Il faut veiller à ce que la PSF des images résultantes soit étroitement limitée, c'est-à-dire que le flou n'entraîne pas une résolution efficace inférieure à la résolution codée. La PSF correspond à la réponse d'un système 2D à une impulsion d'entrée Dirac (pic de Dirac). La réponse est généralement répartie sur une région entourant le point d'application de l'impulsion, d'où le nom. Pour les sujets humains vivants, le flou et les artefacts peuvent résulter du bruit physiologique dû à la respiration, de l'activité cardiaque (qui introduit des artefacts de flux sanguin et de très petits mouvements de tête), et des mouvements de tête dus à l'inconfort du patient ou à l'affaissement du matériau de soutien.

### **3.7.2. AUGMENTER LE TEMPS D'ACQUISITION**

Le SNR augmente avec la racine carrée du temps d'imagerie. Par conséquent, pour doubler la résolution isotrope et préserver le SNR par voxel, il faut 8<sup>2</sup> ou 64 fois le temps d'imagerie. Un principe connexe est de garder l'ADC ouvert le plus longtemps possible pendant l'acquisition. L'encodage 3D est généralement plus efficace que l'encodage 2D pour les gros volumes, bien qu'il y ait moins de signal en raison du TR généralement plus court pour gagner du temps. Le signal est obtenu à partir de l'ensemble du volume. Par conséquent, le SNR total pour les acquisitions 3-D dépend du temps total consacré à l'acquisition des données et non de la taille du volume. En d'autres termes, se concentrer sur une région de l'anatomie pour augmenter le SNR par unité de temps n'est pas efficace en imagerie 3D isotrope. Une heure passée à coder la tête entière en 3-D donnera le même SNR dans le tronc cérébral qu'une heure passée à coder uniquement le tronc cérébral en 3D pour des voxels identiques. En effet, pour éviter des repliements qui peuvent polluer l'image dans le cas de l'étude d'une zone en particulier, il faut mettre en place des bandes de pré-saturations, expliquant alors le même temps d'acquisition pour le cerveau entier que pour le tronc cérébral (grand champs vs petit champs). Toutefois, il existe une solution pour gagner du temps d'acquisition, il s'agit de jouer avec les repliements possibles.

L'utilisation d'un champ dédié permet d'utiliser plutôt des bandes de sur-échantillonnages. Le principe consiste à se servir des zones de sur-échantillonnage comme zone où le repliement aura lieu. L'image résultante n'est pas polluée, le volume total est plus petit donc l'acquisition finale prend moins de temps.

Une acquisition tronc cérébral dédiée dure : 5 min 40 pour une résolution d'acquisition : 0.7x0.7x1.4. Pour avoir un bon rapport signal/bruit il faudra certes la répéter. Toutefois, une acquisition cerveau entier, classique, en 0.7 x 0.7 x 1.4 durera plus de 10 minutes (18 minutes). Il faudra elle aussi la répétée pour récupérer un bon rapport signal sur bruit.

### **3.7.3. ACCELERATION MULTICANAUX**

Le signal IRM est reçu par une petite boucle conductrice appelée bobine de réception. Cette bobine peut être ou non la même que la bobine qui transmet les impulsions RF. Deux règles générales caractérisent les bobines de réception. La première est la surface de sensibilité d'une bobine. Elle est inversement proportionnelle à sa surface. La seconde est la profondeur de sensibilité maximale. Elle s'étend jusqu'à environ un diamètre de la bobine. Ainsi, les petites bobines sont extrêmement sensibles aux régions qui leur sont proches mais le profil de sensibilité diminue rapidement avec la distance. Inversement, les grandes bobines créent des images d'apparence homogène car leur profil de sensibilité diminue lentement avec la distance, mais reste relativement faible sur l'ensemble du volume à étudier.

Étant donné que l'on désire une sensibilité élevée partout dans l'image dans le cas de mesure quantitatives de l'objet, le choix repose sur un échantillonnage avec de multiples petites bobines. De plus l'utilisation de bobine surfacique placés à l'arrière de la tête empêche la reproductibilité au travers d'un même patient

(positionnement toujours différents). Ces bobines de réception multicanaux sont connues sous le nom de réseaux phasés. Les régions de la tête étant éloignées de ces bobines, cela donne lieu à des régions d'images bruyantes. Néanmoins avec l'utilisation d'un grand nombre de bobines (réseaux de 32 voire 64 canaux), l'ensemble des images bruyantes peut être combiné pour créer une image unique qui a un SNR élevé (Bernstein et al., 2004; Lawry, Weiner, & Matson, 1990).

De nombreuses techniques ont été conçues pour combiner de façon optimale les images provenant de chaque canal en une seule image (Bernstein et al., 2004; de Zwart, Ledden, Kellman, van Gelderen, & Duyn, 2002). Elles s'appuient généralement sur une carte de sensibilité des bobines, c'est-à-dire une carte spatiale qui donne la sensibilité de chaque bobine à chaque emplacement dans l'espace. L'idée générale de la combinaison est alors de pondérer les images des bobines plus fortement dans les régions où elles ont une sensibilité élevée. Au fur et à mesure que le nombre de bobines de réception augmente et que les éléments de bobine deviennent plus petits, l'image combinée devient plus uniforme et le rapport signal-bruit plus important. Pour amplifier le signal au centre de la bobine, les bobines de tête de réception sont construites pour être aussi serrées que possible. Par ailleurs, utiliser un champ restreint 3D permet automatiquement la sélection des éléments d'antennes les plus près de la zone à étudier et ainsi améliorer le rapport signal sur bruit. Avec l'utilisation de séquence multi-échos une seule carte de sensibilité est nécessaire.

Le fait que les bobines de réception fournissent des images multiples, même avec une sensibilité spatialement variable, conduit à un deuxième avantage critique des réseaux phasés par rapport aux bobines à canal unique. La redondance des données d'imagerie permet d'accélérer l'imagerie en sautant une partie de l'acquisition et en remplissant les régions qui n'ont pas été acquises. Comme pour la combinaison de bobines, il existe de nombreuses techniques d'imagerie accélérée, telles que SENSE, GRAPPA et SMASH (de Zwart et al., 2002; Pruessmann, 2006). L'idée générale est la même : une partie, par exemple la moitié, de l'acquisition est sautée, ce qui donne une acquisition deux fois plus rapide mais en revanche plus bruyante que la séquence non accélérée équivalente, d'un facteur racine carrée.

Par ailleurs il existe des techniques pour accélérer l'imagerie 2-D en acquérant plusieurs tranches en même temps, connues sous le nom de multi-bandes simultanées (Multiband/Multislice) (Norris, Koopmans, Boyacioglu, & Barth, 2011; Setsompop et al., 2012) qui n'ont pas ce niveau d'amplification du bruit car justement, le multiband ne saute pas une partie de l'acquisition mais acquièrent plutôt plus de temps d'échantillonnage, ce qui augmente considérablement l'efficacité de l'imagerie. Ces techniques rapprochent l'imagerie 2D en termes d'efficacité de l'imagerie 3D complète. Par ailleurs la nature du bruit dans l'image n'en est pas modifiée (A. van der Kouwe & Fischl, 2015).

La quantité d'accélération qui peut être obtenue est théoriquement limitée par le nombre de bobines (32 canaux = accélération 32) mais, dans la pratique, elle est nettement inférieure. De plus elle doit être

utilisée avec précaution pour l'imagerie quantitative. Une accélération croissante peut conduire à des artefacts d'image et à l'amplification du bruit, en particulier au centre de la tête (zone du tronc cérébral), qui est une région éloignée de tous les éléments d'une bobine tête. De plus il faut pondérer le facteur d'accélération en fonction de la BW, qui cette dernière est optimisée pour limiter les distorsions et donc un SNR diminué.

#### **3.7.4. CHAMP B0**

La décision de savoir quel champ est optimal pour une étude donnée peut être complexe, et divers facteurs doivent être pris en compte. Premièrement, le bruit est réduit par rapport au signal lorsque l'on se déplace vers un champ plus élevé d'une manière approximativement linéaire, de sorte que l'on peut s'attendre à ce qu'un scanner 3 T ait un rapport signal/bruit intrinsèque deux fois plus élevé qu'un scanner 1,5 T. Cependant, comme la distorsion B0 est également proportionnelle à l'intensité du champ, doubler le champ double également l'ampleur de la distorsion. D'autres facteurs, tels que le dépôt de puissance de l'onde RF, peuvent également être importants, mais la principale dépendance supplémentaire qui doit être prise en compte est la variation des paramètres tissulaires intrinsèques avec l'intensité du champ. La PD et T2 sont indépendants du champ, tandis que T1 augmente et T2\* devient plus court avec un champ supérieur.

De plus avec des bobines de réception parallèles, les images 7 T peuvent être particulièrement inhomogènes. Les inhomogénéités B1+ (transmission) et B1- (réception) y contribuent. B1- peut être corrigé avec une carte de sensibilité de la bobine réceptrice.

#### **3.7.5. ACQUISITION TRONC CEREBRAL : CHAMP DE VUE DEDIE**

La haute résolution est un défi pour l'IRM du tronc cérébral pour deux raisons fondamentales. La première est la relation entre le SNR et la résolution. Ainsi, même avec les bobines modernes en réseaux phasés, les IRM isotropes de 500  $\mu\text{m}$  sont proches de la limite chez les humains in-vivo à 3 T. La limite n'est pas nécessairement liée à l'intensité du champ magnétique. Elle peut provenir en grande partie du constructeur (donc de l'agencement de la machine), des antennes et du rapport « géométriques gradient et antenne » : Ce dernier facteur diffère grandement les IRM dédiées à l'exploration du cerveau et du corps entier.

La deuxième limitation est qu'à mesure que les voxels deviennent plus petits, d'autres effets commencent à prendre de l'importance (ils augmentent l'étendue spatiale de la PSF). Les petits mouvements du sujet qui ne sont pas pertinents pour des images de résolution 1.0x1.0x1.0, deviennent des sources importantes de flou aux résolutions plus élevées. De même, les processus physiologiques tels que les cycles cardiaques et respiratoires ou encore la pulsation concomitante du cerveau avec le flux du LCR peuvent

rendre la résolution efficace des IRM significativement inférieure à la taille du voxel. Par ailleurs, la grande majorité des séquences traditionnelles ne permettent pas l'exploration et la différenciation des structures du tronc cérébral. La résolution spatiale est généralement trop grossière et les divers réglages qui visent à maximiser le contraste sur le reste du cerveau ont l'effet contraire sur le pont et le mésencéphale. Cela se traduit par la présence d'artefacts et le manque de contraste dans cette zone. L'imagerie du tronc, qu'elle soit anatomique pour différencier des tissus ou quantitative pour la définition de biomarqueurs, nécessite une optimisation spécifique, ou encore un champ de vue dédié.

L'idée du champ de vue dédié, pour cette région, a pour but de minimiser les artefacts que l'on retrouve habituellement dans le tronc cérébral, lorsque l'acquisition est dédiée cerveau entier. Le but est de ne pas inclure, tout du moins de minimiser, les zones qui sont responsables des déformations au niveau du pont et du mésencéphale. La région de la fosse postérieure, du fait des éléments qu'elle contient, est en prise à de nombreux artefacts en IRM. Ces erreurs touchent à la sensibilité et à la reproductibilité des techniques avancées (R2\*, QSM, SWI, FA, MD, FW, ...). Les causes sont liées, entre autre, aux mouvements causés par la respiration ou la déglutition. Également, aux rapides changements d'interfaces tissulaires, qui sont à l'origine d'artefact de troncature et de susceptibilité. Les rochers entraînent de grosses distorsions au fur et à mesure que les TE augmentent, tout comme la zone du sinus caverneux. La présence des grosses artères comme le tronc basilaire ou les artères vertébrales provoquent des artefacts de flux. Le tronc cérébral reste donc une zone difficile à explorer en IRM dans un contexte où la quasi-totalité des travaux sont réalisés sur le cerveau entier.

Comme dit précédemment, le champ de vue dédié va donner la possibilité de diminuer légèrement le temps d'acquisition, mais surtout permette des sur-échantillonnages (oversampling), pour se soustraire des difficultés de l'observation du tronc cérébral (minimisation des artefacts). Cette technique est bien connue pour d'autres types d'études, tel que l'imagerie pelvienne. La présence des trochanters ou encore des os iliaques associés à l'intestin/colon peuvent polluer les imageries de la vessie, prostate ... Dans notre cas, la boîte d'acquisition se voit tout de même légèrement plus petite que pour le cerveau entier, le FOV étant inclus dans le cerveau et les bandes de sur-échantillonnages de part et d'autre où les repliements auront lieu. Ces derniers se feront donc sur les bandes de sur-échantillonnages. Le FOV étant plus petit, et les bandes justes nécessaire pour éviter le repliement, la durée de l'acquisition est alors diminuée.

La démarche d'optimisation des séquences doit répondre à trois critères : 1) la faisabilité en condition clinique, 2) la faisabilité chez différents constructeurs, 3) l'amélioration visuelle et quantitative vis-à-vis des séquences habituelles. Pour l'étude du tronc cérébral, aux vues du chapitre 2 et de ces conclusions, nous nous sommes orientés vers l'amélioration de deux types d'imageries : T2\* et DTI. Pour l'estimation des cartes liées au T2\* les séquences choisies correspondent à la famille des multi-echos (m-FFE/MultiGRE...). La possibilité de plusieurs échos, la BW identique et la même carte de

sensibilité en font des arguments de choix. Bien que le choix de l'écho de gradient dans la zone du tronc est une imagerie très *susceptible*, cette susceptibilité va pouvoir être exploitée comme sensibilité pour l'imagerie de phase et donc la QSM. De plus, l'image de magnitude permettra de réaliser une relaxométrie T2\*. On peut y ajouter la SWI et potentiellement le développement de nouveaux indicateurs grâce aux régressions multi-exponentielles.

Pour continuer sur le choix du champ dédié, aussi bien pour l'imagerie DTI que T2\*, à résolution égale par rapport à un plus grand champ, le champ réduit limite les distorsions car il permet de diminuer le facteur turbo EPI (DTI) et le TE (DTI/T2\*). Le TE réduit en DTI présente l'avantage de proposer des séquences à différentes valeurs de b. Egalement, les distorsions sont amoindries si on choisit une augmentation du b car le TE est plus petit (contrairement à une séquence cerveau dédiée). Par ailleurs, le nombre d'échos recueillis dans la même répétition (durant le temps TR) est appelé Facteur turbo ou Longueur du train d'écho (ETL Echo Train Length). L'utilisation d'un champ réduit donc nous permet d'abaisser ce facteur. Ainsi on va chercher moins loin sur la décroissance T2\*, ce qui limite les artéfacts notamment de susceptibilité magnétique et par voie de conséquence la distorsion. En DTI, l'acquisition du plan de Fourier se fait avec une application continue du gradient de codage de phase. Dès lors, au lieu d'avoir une acquisition ligne par ligne au sein du plan de Fourier, elle se fait « diagonale par diagonale » d'où la distorsion. Limiter le facteur EPI, avec la réduction du champ, permet de limiter les diagonales et donc la distorsion.

Toutefois, un petit FOV augmente les images de fantômes (ghosting). Pour limiter ces artéfacts, l'utilisation du facteur d'accélération est appliqué à ce moment. Par ailleurs, le facteur d'accélération lui aussi permet de limiter la distorsion (typiquement en DTI), car il diminue lui aussi le facteur EPI. Il permet l'acquisition d'un FOV encore plus réduit avant qu'il soit "déplier" à la reconstruction. Cela se traduit par moins de lignes acquises donc moins de diagonales, et par voie de conséquence moins de distorsion.

Pour conclure, effectivement le choix de séquences « sensibles » à la susceptibilité magnétique peuvent être un problème, notamment au niveau des zones à susceptibilités fortes. Au niveau des interfaces présentant une zone de transition abrupte de signal (Ex: rochers, pont et mésencéphale) on retrouve une alternance de striations d'intensité faible et élevée parallèle à la zone de variation brutale du signal. Théoriquement, une image anatomique contient un éventail infini de fréquences, or en en IRM elles sont échantillonnées en utilisant un nombre fini de fréquences. Autrement dit, pour traduire une variation brutale de signal (onde carrée) il faudrait une gamme infinie d'échantillons en phase et fréquence. Le nombre d'échantillons mesurés est défini par les dimensions de la matrice, dans la direction du codage de phase et de fréquence. La limite principale est dans le sens du codage de phase où la taille de la matrice est la plus faible pour limiter le temps d'acquisition. Notre choix ici est d'avoir une matrice carrée, autrement dit autant de directions de codage de phase que de fréquence. Par ailleurs pour éviter

la présence de ces artéfacts, et l'identification plus précise des éléments, on augmente la matrice d'acquisition. Ainsi, augmenter le nombre d'échantillons permet des ondelettes plus rapprochées et moins grandes. L'artéfact est moins visible mais reste présent. Notre choix fut ici d'obtenir une résolution pour la matrice d'acquisition de  $0.7 \times 0.7$  et une bande passante la plus élevée possible, suffisant pour minimiser les artéfacts de troncatures/susceptibilités. L'ensemble de la procédure et les résultats qui en découle est imagé à la partie expérimentale.

### **3.8. TRAITEMENT DES DONNEES**

Les IRM sont normalement affectées par différents types d'artefacts qui doivent être minimisés avant l'estimation quantitative de biomarqueurs. Une fois l'acquisition avec un champ réduit réalisée, un ensemble de traitement est réalisé afin de reconstruire au mieux les images acquises dans les 3 plans. Les étapes de prétraitement sont les suivantes : 1. Filtrage, 2. Correction de l'inhomogénéité, 3. Super résolution, 4. Normalisation de l'intensité, 5. Cartes Paramétriques (R2\* QSM FW FA MD ...) et l'utilisation de filtres spéciaux pour améliorer le contraste (CLAHE). L'ensemble de ces procédures a été synthétisé dans une interface graphique Matlab : Devinette. Elle est présentée en dernière partie de la partie expérimentale.

#### **3.8.1. FILTRAGE - ALGORITHME DE SUPPRESSION DU BRUIT**

Des méthodes de filtrage peuvent être appliquées en prétraitement de nombreuses pipelines d'analyse. On peut les classer en trois grandes catégories (Nyul, Udupa, & Xuan Zhang, 2000) : Les méthodes de filtrages linéaires/non linéaires, les méthodes à bases d'ondelettes ou encore les méthodes reposant sur une approche statistique. Certaines méthodes de filtrage peuvent tout en supprimant le bruit, éliminer des composantes hautes fréquences du signal. Cette suppression rend alors flous les bords des images. Typiquement, il s'agit des filtres passe-bas classiques ou encore les filtres gaussiens. Néanmoins, des méthodes adaptatives de filtrage peuvent atténuer ces effets. L'un des premiers filtres qui a permis une préservation des bords est le filtre de diffusion anisotrope. Ce filtre est capable d'éliminer efficacement le bruit, en étant plus fidèle aux bords des images. Les méthodes actuelles de débruitage sont basées sur des approches de traitement d'image par patch (patch-wise image processing) exploitant les propriétés « sparseness » ou « self-similarity » (autosimilarité) des images médicales ou les deux.

#### **SPARSENESS-BASED METHODS (METHODES BASEES SUR LES FAIBLES DENSITES)**

Ces méthodes réduisent le bruit en supposant que les données bruitées peuvent être représentées dans un espace de dimensionnalité inférieure. Cela signifie que la plupart des signaux peuvent être faiblement représentés en utilisant peu de fonctions de base. En effet, un signal périodique peut être décomposé selon une famille de signaux de base, ce qui permet d'éliminer les composantes liées au bruit ou simplement d'approximer les composantes liées au bruit par leurs modèles correspondants. Un exemple classique de ces techniques est la transformée de Fourier rapide (FFT) ou la transformée cosinus discrète (DCT) où des bases standard telles que les fonctions sin ou cosinus sont utilisées pour représenter les images (Nyul et al., 2000). La réduction du bruit est obtenue en supprimant simplement les coefficients liés au bruit à l'aide de techniques de seuil. Plus récemment, de nouvelles techniques d'apprentissage de bases dites « spécifiques » à l'image ont été proposées. Ces techniques apprennent un

ensemble de bases à partir des images pour créer un dictionnaire (Bruni & Vitulano, 2008; Coifman & Donoho, 1995; Fitzgibbon, Taylor, LeCun, & IEEE Computer Society., 2006; Sun, Wu, & He, 2014). L'avantage de ces dictionnaires par rapport aux méthodes standards tels que ceux utilisés sur DCT ou FFT est qu'ils sont mieux adaptés aux images à traiter. Une représentation plus fiable est ainsi obtenue permettant une meilleure séparation signal/bruit.

### **SELF-SIMILARITY METHODS (MÉTHODES BASÉES SUR L'AUTOSIMILARITÉ)**

D'autre part, les méthodes dites d'autosimilarité réduisent le bruit en tirant profit de la redondance naturelle des motifs des images. Un bon exemple d'une méthode de débruitage basée sur l'autosimilarité est le filtre des moyens non locaux (NLM), introduit par Buades et al (Buades, Coll, & Morel, 2011). Cette méthode permet de réduire efficacement le bruit tout en respectant l'anatomie sous-jacente de l'objet étudié. Les différentes méthodes dérivant de celles de Buades et al, traitent explicitement la nature ricienne du bruit de l'image RM. Concrètement, le filtre NLM restaure chaque pixel  $x_i$  dans l'image en calculant une moyenne pondérée des pixels environnants à l'aide d'une mesure de similarité robuste qui tient compte des pixels voisins entourant le pixel à comparer :

$$NLM(x_i) = \sum_{\forall x_j \in \Omega} w(x_i, x_j) x_j \quad (17)$$

Où  $w(x_i, x_j)$  est un poids assigné à la valeur  $x_j$  représentant la similitude entre les patches locaux  $N_i$  et  $N_j$  du rayon  $r$  centré sur voxels  $x_i$  et  $x_j$ , et  $\Omega$  représente une recherche locale de  $x_i$  :

$$w(x_i, x_j) = \frac{1}{Z_t} e^{-\frac{N_t - N_j^2}{h^2}} \quad (18)$$

Où  $Z_t$  est une constante de normalisation garantissant que :

$$\sum_{\forall x_j \in \Omega} w(x_i, x_j) = 1 \quad (19)$$

Et  $h$  agit comme un paramètre de filtrage contrôlant la décroissance de la fonction exponentielle.

De nombreuses adaptations et améliorations progressives du filtre NLM ont été proposées. La plus pertinente est une version multi-composante du filtre NLM (Manjón, Coupé, Martí-Bonmatí, Collins, & Robles, 2010). L'utilisation de l'imagerie parallèle pour accélérer l'acquisition d'images entraîne une variance du bruit qui est modulée dans l'espace. Cela donne lieu à des modèles de bruit variant dans

l'espace entre les images. L'un des principaux avantages de ce filtre est qu'il peut traiter les bruits stationnaires et non stationnaires. De nouvelles versions de la méthode NLM sont combinées avec des stratégies de pré-filtrage, ce qui a amélioré la précision de la méthode. Dans (Manjón, Coupé, Buades, Louis Collins, & Robles, 2012), un préfiltre à base de DCT a été utilisé avant d'appliquer une version invariante en rotation de la méthode NLM. Récemment, il a été proposé de remplacer le préfiltre à base de DCT par un préfiltre à base de PCA, ce qui a permis d'améliorer de manière significative la performance de débruitage représentant l'état actuel de la technique en matière de débruitage de l'imagerie par RM. Ce filtre, appelé PRI-NLPCA (Manjón, Coupé, & Buades, 2015), est également capable de traiter des modèles de bruit variant dans l'espace.

Par ailleurs, d'autres méthodes de débruitage sont consacrées à d'autres types d'images RM, comme celles utilisées pour l'imagerie pondérée par diffusion pour filtrer chaque image en utilisant les corrélations avec des images d'orientations similaires (Manjón et al., 2015). Ce filtre élimine le bruit dans les données DWI multidirectionnelles en utilisant une analyse en composante principale locale. Cette réduction du bruit est réalisée grâce au niveau élevé de redondance des profils locaux représentant ainsi les profils de diffusion en n'utilisant qu'un petit nombre de composants, ce qui permet d'éliminer efficacement les composants non liés au signal (c'est-à-dire le bruit). De plus, ce filtre que nous réduit non seulement le bruit présent dans les images, mais aussi le biais induit par la nature ricienne du bruit, autrement dit l'estimation des paramètres de diffusions reflètent mieux les caractéristiques du tissu, plutôt que des mesures biaisées par le bruit.

### 3.8.2. CORRECTION DE L'INHOMOGENEITE

Les images RM sont normalement affectées par l'inhomogénéité de l'intensité du signal qui est principalement produite par des imperfections dans les bobines de radiofréquence et des interactions dépendantes de l'objet (Manjón et al., 2007; Sled, Zijdenbos, & Evans, 1998). Un tel artefact est perçu comme une variation basse fréquence de l'intensité du signal à travers l'image. De nombreuses méthodes, comme le recalage et la segmentation des images, reposent sur l'hypothèse qu'un tissu donné est représenté par des intensités voxel similaires dans l'ensemble des données. Par conséquent, la correction des données non homogènes doit être effectuée avant toute analyse quantitative. Le modèle commun d'intensité du signal d'imagerie par résonance magnétique, y compris l'effet d'inhomogénéité, est un modèle multiplicatif avec bruit additif :

$$Y = x\beta + n \quad (20)$$

Où  $Y$  est l'intensité du voxel observée,  $\beta$  est la valeur correspondante du biais du champ supposé être lisse,  $x$  est l'intensité réelle émise, et  $n$  est un bruit additif distribué Ricien (Axel, Costantini, & Listerud, 1987; Belaroussi, Milles, Carme, Zhu, & Benoit-Cattin, 2006; Coupé et al., 2010).

Il existe deux approches principales pour la correction de l'inhomogénéité : les stratégies prospectives et rétrospectives. Les méthodes prospectives tentent d'éviter ce type d'artefact pendant le processus d'acquisition en utilisant du matériel spécial ou des séquences spécifiques. Cependant, ces techniques nécessitent du matériel supplémentaire ou une prolongation du temps d'acquisition. Les méthodes rétrospectives ont été utilisées de façon plus intensive puisqu'elles ne nécessitent pas de protocole d'acquisition spécial et peuvent être appliquées comme étape de prétraitement. Parmi les méthodes de correction rétrospective des biais, il existe deux grandes catégories : celles qui modélisent le biais du champ (pendant la segmentation) et celles qui travaillent directement avec les caractéristiques de l'image.

Les méthodes basées sur la segmentation estiment le biais du champ comme paramètre de modèle d'image pendant la segmentation (R. Guillemaud & Brady, 1997; Régis Guillemaud & Brady, 1996; Meyer, Bland, & Pipe, 1995; Van Leemput, Maes, Vandermeulen, & Suetens, 1999; Wicks, Barker, & Tofts, 1993). Cette estimation des paramètres est habituellement effectuée à l'aide d'un algorithme espérance-maximisation (EM).

Cependant, la méthode la plus utilisée et référencée est probablement la méthode N3 (Sled et al., 1998), qui malgré sa simplicité a gagné une énorme popularité probablement grâce à sa robustesse. Cette méthode estime le champ de polarisation en affinant l'histogramme de l'image à l'aide d'une déconvolution gaussienne. S'ensuit un lissage de l'estimation du biais du champ à l'aide de l'ajustement B-spline.

### 3.8.3. SUPER RESOLUTION

En imagerie par résonance magnétique, les images sont acquises avec une résolution spécifique qui est limitée par plusieurs facteurs, dont le rapport signal/bruit (SNR), des considérations dynamiques, le matériel, les limites de temps et le confort du patient. (Manjón, Coupé, Buades, Collins, & Robles, 2010a). Pour certaines applications, comme celle de l'étude du tronc cérébral, l'échantillonnage spatial de l'image peut être insuffisant pour distinguer certaines structures.

Toujours dans un contexte clinique pour l'étude du tronc cérébral, plusieurs images RM sont obtenues avec des résolutions anisotropes. La résolution dans le plan est plus élevée que la résolution dans la direction de coupes, ce qui donne des tailles de voxel non isotrope. Dans les applications d'images multimodales, comme la segmentation ou encore le recalage d'images, les données à basse résolution (BR) doivent être suréchantillonnées pour correspondre à une taille de voxel spécifique afin de les rendre compatibles avec des données d'image à plus haute résolution (HR). Dans de tels cas, les techniques d'interpolation (Ostuni et al., 1997; Thevenaz, Blu, & Unser, 2000) ont été traditionnellement appliquées. Des techniques telles que l'interpolation linéaire ou les méthodes basées sur les splines ont été largement utilisées pour augmenter la résolution apparente des données. Cependant, ces techniques estiment de nouveaux points en supposant que les points existants (dans l'image BR) ont la même valeur dans les images HR, ce qui n'est valable que dans des régions homogènes. Par conséquent, les images interpolées sont généralement des versions floues des images HR sous-jacentes.

Une meilleure approche pour augmenter efficacement la résolution d'un ensemble de données BR est d'utiliser des techniques de super-résolution (Carmi et al., 2006). La super résolution est un terme utilisé pour désigner le processus d'inférence d'une image HR à partir d'une ou plusieurs images BR. Plus précisément, les voxels d'image dans les données BR, peuvent être reliés aux voxels HR sous-jacents correspondants par le biais d'un modèle de dégradation simple :

$$Y = DHx + n \quad (21)$$

Où D est un opérateur de décimation, H est la matrice de convolution, x est la donnée HR sous-jacente, et n est un bruit aléatoire distribué de Ricien (Coupé et al., 2010).

En IRM, H peut être approximativement approché par des fonctions gaussiennes représentant la fonction d'étalement de points (PSF) du système d'acquisition.

Par conséquent, la valeur  $y_j$  de n'importe quel voxel dans l'image BR peut être exprimée comme suit :

$$Y_j = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i + n \quad (?)$$

Où la valeur du voxel  $y_j$  de BR est la moyenne des  $N$   $x_i$  voxels correspondants dans l'image HR sous-jacente (en supposant des poids égaux pour tous les voxels HR) plus un certain bruit provenant du processus de mesure.

Compte tenu de ce modèle de formation d'images, l'objectif de toute méthode de super résolution est de trouver les valeurs  $x_i$  (HR) à partir des valeurs  $y_j$  (BR). C'est un problème mal posé puisqu'une infinité de valeurs  $x_i$  peuvent répondre à cette condition. Une approche commune pour résoudre ce problème est de minimiser une fonction de mérite tel que :

$$\hat{x} = \operatorname{argmin} y - DHx^2 \quad (22)$$

En raison de la non-unicité de la solution à ce problème, des informations supplémentaires sont nécessaires pour contraindre les solutions possibles afin d'obtenir des résultats plausibles. Une approche couramment utilisée consiste à appliquer des contraintes de lissage dans le processus de reconstruction qui sont basées sur l'hypothèse de lissage des données reconstruites :

$$\hat{x} = \operatorname{argmin} (y - DHx^2 + \lambda R(x)) \quad (23)$$

Où  $R(x)$  est un terme de régularisation et  $\lambda$  est un poids qui équilibre la contribution des termes de lissage et de fidélité des données (Manjón, 2017). Cependant, une telle hypothèse de fluidité pénalise le contenu haute fréquence de l'image reconstruite. Les méthodes actuelles de super résolution utilisent des termes  $R(x)$  qui renforcent la régularité plutôt que la fluidité.

Pour se positionner dans un contexte clinique, le choix géométrique de notre acquisition est simple. Le but ici est de pouvoir obtenir une imagerie RM de haute résolution, accompagnée des différentes cartes paramétriques pouvant être de possibles biomarqueurs diagnostics. Des techniques de super résolution d'image ont déjà montrées leur efficacité en IRM (Carmi et al., 2006; Kornprobst et al., 2003; Peled & Yeshurun, 2001). Néanmoins, la plupart d'entre elles sont basées sur de multiples acquisitions pour augmenter le SNR, et orientées de manière orthogonales entre elles. Cette démarche est très intéressante pour l'évaluation visuelle des tissus cérébraux, étant donné la résolution augmentée, mais est difficilement de pair avec les méthodes quantitatives en IRM. En effet des acquisitions de types échos de gradient, du simple fait de leur définition, de présentent pas le même contraste lorsqu'elles sont acquises dans différents plans. L'idée que nous proposons ici est d'acquérir plusieurs volumes, anisotropes, d'une durée courte (environ 5 minutes), mais avec les mêmes paramètres de séquences (TR, TE, FA, etc ...). La possibilité de plusieurs volumes (5 volumes) permet de contrôler la position du patient, son confort (immobilité pendant 5 minutes avec des pauses si nécessaires), d'avoir plusieurs fois les mêmes cartes paramétriques pour s'assurer de la mesure, de recombinaison ces mêmes cartes pour

augmenter le SNR et plutôt utiliser des algorithmes de super résolution d'image unique, tel que présenté par Manjón, Coupé et al. (Manjón, Coupé, Buades, Fonov, et al., 2010; Manjón, Coupé, Buades, Collins, & Robles, 2010b).

Ces méthodes de reconstructions peuvent être appliquées à n'importe quel type de séquences (sous conditions de qualités de l'images). Elles sont basées sur l'utilisation des patches afin de tirer profit de l'autosimilarité de l'image. Les approches basées sur des patches considèrent qu'il est possible d'extraire des informations similaires en utilisant la redondance non locale dans une seule image et de récupérer les informations de hautes fréquences. Traditionnellement, les techniques d'interpolation d'images appliquées ne sont pas en mesure de récupérer cette l'information à partir des données de résolutions inférieure. C'est la raison pour laquelle un certain flou peut apparaître. L'algorithme de super résolution (Non Local Upsampling) est utilisé pour récupérer une partie de cette information à haute fréquence en utilisant une reconstruction adaptative des images basses résolutions, basée sur ces patches en combinaison avec une contrainte de cohérence de sous-échantillonnage. Il peut aisément s'appliquer dans n'importe quelle direction du champ de vue ( $x, y, z$ ).

La reconstruction non locale basé sur des patches empêche l'apparition de l'effet de flou, en appliquant des structures locales redondantes d'image. En effet, avec la reconstruction non locale, la moyenne de chaque voxel n'est calculée qu'avec ceux qui lui sont similaires (et non pas avec ses voxels voisins, ce qui diffère des interpolations classiques). Ce fait, combiné aux contraintes de cohérence (processus itératif = nombre de voxels à étudier pour trouver les similarités), explique la finesse des résultats. De plus, comme expliqué dans (Manjón, Coupé, Buades, Fonov, et al., 2010), d'autres approches de reconstruction pourraient être utilisées, comme par exemple la régularisation de la variation totale. Toutefois, l'approche de reconstruction non locale offre un meilleur rendement non seulement en raison de ses capacités de préservation des bords, mais aussi en raison de l'utilisation d'échantillons auto-similaires dans la zone de recherche. C'est typiquement cette approche-ci que nous avons utilisé pour les imageries T2\*, présentées à la partie expérimentale.

Pour terminer, une autre approche intéressante a également été proposée par Manjón et al, (Manjón, Coupé, Buades, Collins, et al., 2010b) peut très facilement être utilisée dans un contexte clinique. Dans tous protocoles de recherches des images BR et HR du patient sont acquises au cours de la même séance. Par conséquent, les images HR acquises peuvent être utilisées pour reconstruire les images BR du même patient. Cette démarche est très intéressante, notamment dans le cadre de l'imagerie DWI/DTI, où justement l'acquisition de voxel anisotropes peut être critiquables car pouvant entraîner certains artéfacts pour les cartes paramétriques (FA, ADC ...). La seule difficulté repose sur la méthode d'acquisition, puisque l'efficacité de cette méthode repose sur l'alignement et le recalage entre l'imagerie de haute résolution et l'imagerie de basse résolution. Une fois mis en place, cette approche itérative repose sur

les similarités des données HR qui peuvent être extrapolées pour aider à la reconstruction des données BR.

### **3.8.4. CALCUL DES CARTES PARAMETRIQUES/QUANTITATIVES**

#### **NORMALISATION DE L'INTENSITE**

Généralement, les IRM acquises avec un protocole similaire ne partagent pas les mêmes intensités entre différentes machines. Même à l'intérieur d'un même scanner et d'un même réglage, il y a une variabilité sur les modèles d'intensité des images acquises sur différentes sessions. Cette variabilité de l'intensité sont liées au biais du champ et/ou au bruit. Il est très difficile d'obtenir des mesures quantitatives directement à partir des données IRM. Les techniques de normalisation de l'intensité dans l'imagerie par résonance magnétique tentent de corriger ces variations d'intensité en fonction de la machine. La plupart des approches simples pour normaliser les intensités reposent sur l'utilisation de techniques d'appariement d'histogrammes. L'appariement d'histogramme est la transformation d'une image de sorte que son histogramme corresponde à un histogramme spécifié (Hellier, n.d.; L. Wang, Lai, Barker, Miller, & Tofts, 1998). De plus, les intensités de mise à l'échelle avec une simple transformation linéaire n'ont pas été jugées suffisantes puisque l'influence de l'acquisition de l'IRM sur les intensités d'image est non linéaire (Nyul et al., 2000). Par conséquent, la transformation linéaire par morceaux a été largement utilisée puisqu'elle permet de modéliser l'intensité des histogrammes de manière plus flexible et d'incorporer des informations anatomiques qui peuvent aider au processus de normalisation. Par exemple, fait correspondre les points de repère de l'histogramme d'entrée à un histogramme standard, obtenu au cours d'un processus d'optimisation, en interpolant linéairement les intensités entre les points de repère à l'aide d'une transformation linéaire par morceaux.

## **IRM PAR IMAGERIE PONDEREE PAR DIFFUSION (DWI)**

La diffusion est le processus de mouvement aléatoire des molécules d'eau dans un milieu libre. Pour les tissus humains, la mobilité de l'eau peut être évaluée dans les espaces intracellulaire, extracellulaire et intravasculaire. Tous les milieux ont un degré de structure différent et posent donc un niveau de difficulté variable dans la mobilité de l'eau qu'on appelle « diffusivité ». Une séquence sensibilisée à la mobilité microscopique de l'eau au moyen d'impulsions de gradient peut être utilisée pour fournir un aperçu de la complexité de l'environnement qui, à son tour, peut révéler des informations liées à la microarchitecture tissulaire.

Une exigence majeure en imagerie de diffusion est de sélectionner des séquences d'impulsions ultra-rapides qui peuvent figer le mouvement macroscopique lié à la respiration, le péristaltisme ou encore le mouvement du patient. Pour cette raison, les séquences d'imagerie par écho planaire (EPI) modifiées par l'ajout de deux gradients de diffusion identiques et puissants sont couramment utilisées pour fournir des images de diffusion. L'amplitude et la durée des gradients de diffusion sont représentées par la « valeur b » (mesurée en  $s/mm^2$ ), un indice utilisé pour contrôler la sensibilité de la DWI par rapport à la mobilité de l'eau.

### MODELISATION DWI : GAUSSIEN MONO-EXPONENTIELLE (B = 1000 S/MM<sup>2</sup>)

Le coefficient de diffusion apparente (ADC en anglais) est le plus largement utilisé comme biomarqueur quantitatif associé à la densité cellulaire et à la fraction extracellulaire (Chilla, Tan, Xu, & Poh, 2015). Il correspond à la distance parcourue pour une molécule d'eau dans un certain temps et dans un certain environnement. Le modèle le plus simple suppose une décroissance exponentielle du signal où le coefficient exponentiel est corrélé avec le produit de  $b \cdot ADC$  pour chaque type de tissu. Pour une valeur b donnée, l'intensité du signal de l'image pondérée par diffusion (DWI) dépend de l'ADC du tissu dans chaque pixel. L'ADC peut être estimée à partir de deux mesures ou plus sur différentes valeurs b (une avec une valeur b de zéro et au moins une avec une valeur b plus élevée) comme décrit dans l'équation mono-exponentielle suivante :

$$S_b = S_0 * \exp(-b * ADC) \quad (24)$$

$S_b$  est l'intensité du signal mesuré de la DWI avec atténuation du facteur de gradient b ( $s/mm^2$ ), et  $S_0$  est l'intensité du signal mesuré en l'absence de pondération de diffusion.

### MODELISATION DWI : GAUSSIEN BI-EXPONENTIELLE (B = 500 S/MM<sup>2</sup>)

Dans de nombreux cas, la décroissance mono-exponentielle n'a pas réussi à estimer le signal de décroissance rapide apparaissant dans la zone de faible valeur de b (500 s/mm<sup>2</sup>). A ces endroits, la sensibilité au mouvement lié à la perfusion micro-capillaire induit un écart par rapport à la décroissance initialement supposée. Par conséquent, un modèle plus complexe, le modèle de mouvement incohérent intravoxel (IVIM)(Le Bihan et al., 1988), a été proposé pour tenir compte des phénomènes d'écoulement qui ont contribué au contraste de la DWI. Le modèle IVIM est principalement caractérisé par deux compartiments distincts (un espace intravasculaire et un espace interstitiel) avec un échange d'eau négligeable entre eux, où le signal de diffusion de chaque pixel peut être exprimé à partir de l'équation biexponentielle suivante :

$$S_b = S_0 * ((1 - f) * \exp(-b * D) + f * \exp(-b * D^*)) \quad (25)$$

Comme pour l'équation d'ajustement mono-exponentiel ci-dessus,  $S_b$  est l'intensité du signal mesurée de l'image pondérée par diffusion avec un facteur de gradient d'atténuation b (s/mm<sup>2</sup>), et  $S_0$  l'intensité du signal mesurée en l'absence de pondération de diffusion. Ce modèle tente de mesurer la contamination du signal de diffusion avec le terme ajouté de « microperfusion » ( $D^*$ ), représentant la perte de signal résultant d'autres processus, très probablement la microperfusion des nutriments sanguins au niveau capillaire.  $D^*$  est associé à la vitesse du sang et à la géométrie des vaisseaux capillaires. En ajustant le modèle bi-exponentiel, les valeurs du coefficient de diffusion réelle (D), du coefficient de microperfusion ( $D^*$ ) et de la fraction de perfusion (f) sont calculées. Si le modèle est appliqué à un niveau basé sur les pixels, les coefficients IVIM sont dérivés pour chaque pixel et affichés sous forme de cartes paramétriques. IVIM est un modèle étendu du modèle de diffusion mono-exponentielle conventionnel qui équivaut à une forme mono-exponentielle en l'absence de la fraction de perfusion (f).

### MODELISATION DWI : NON GAUSSIENNE MONO-EXPONENTIELLE (B = 2000 S/MM<sup>2</sup>)

Les modèles mono-exponentiel et bi-exponentiel reposent sur l'hypothèse que la mobilité de l'eau suit un modèle aléatoire et sans restriction qui peut être considéré comme une distribution gaussienne de déplacement. Cependant, dans les tissus biologiques, la présence de barrières physiques comme les membranes cellulaires ou les compartiments (espaces intracellulaire et extracellulaire) restreint le mouvement brownien de l'eau. En incorporant l'hypothèse d'un environnement restrictif, la distribution de probabilité de déplacement des molécules d'eau s'écarte de la forme gaussienne, et le degré de cet écart est quantifié par le kurtosis. Le Kurtosis est une métrique sans dimension exprimant la différence d'une distribution arbitraire d'une distribution gaussienne avec la même variance en termes de poids plus ou moins important sur le centre et les queues de la courbe :

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

Où  $M_n$  est le nième moment de la distribution arbitraire. De même que l'ADC, l'indice du kurtosis de diffusion (K) n'est spécifique d'aucune propriété tissulaire, et donc son interprétation en termes de structure tissulaire n'est pas toujours bien définie. Par exemple, les changements de K peuvent être le résultat global de plus d'un processus complexe dans les tissus et sont incapables d'identifier les mécanismes biologiques précis derrière ce changement. Plusieurs modèles ont été proposés afin d'étudier la valeur des paramètres de kurtosis dans la pratique clinique.

Le modèle de kurtosis le plus répandu provient de l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) où la décroissance exponentielle du signal est analysée par la série de Taylor :

$$\ln(S_b) = \ln S_0 - b * D(t) + O(b^2) + \dots \quad (26)$$

Avec l'introduction de valeurs élevées ( $b > 1000$ ), la contribution du terme du deuxième ordre ne peut pas être considérée comme négligeable, comme dans le cas des calculs DTI à  $b = 1000$ , et l'expression ci-dessus peut être réécrite sous la forme :

$$\ln(S_b) = \ln S_0 - b * D + \frac{1}{6} * b^2 * D^2 * K \quad (27)$$

De même, lorsque  $b$  dépasse une certaine limite supérieure, cette dernière expression peut également souffrir d'erreurs systématiques dans le calcul de  $D$  et  $K$  à cause de l'omission de termes d'ordre encore plus élevé (Manikis, Kontopodis, Nikiforaki, Marias, & Papanikolaou, 2017).

### **3.8.5. EFFET PARAMAGNETIQUE DU FER : RELAXATION T2\***

Contrairement à la quantification des graisses, l'imagerie par résonance magnétique ne quantifie pas directement le fer, mais décrit plutôt l'effet paramagnétique du fer sur les protons du voisinage. Le fer accélère la relaxation T2 et principalement la diminution du signal T2\*, entraînant une perte de signal reconnaissable sur les images pondérées T2 et T2\*, qui est proportionnelle à la teneur en fer.

On peut distinguer trois principales familles de techniques pouvant amener à la quantification du fer intracérébrale :

- La mesure de la dépendance du R2 au champ magnétique
- L'imagerie de susceptibilité et de phase
- La relaxométrie R2\*, R2 et R2'

### **DEPENDANCE DU R2 AU CHAMP MAGNETIQUE**

La première approche, appelée FDRI (Field Dependent Relaxation Rate Increase) est robuste et montre des très bons résultats comparée aux autres techniques (Pfefferbaum, Adalsteinsson, Rohlfing, & Sullivan, 2009). Cette technique donne une image dont les valeurs de voxels indiquent la différence de R2 (inverse du T2) entre des acquisitions faites avec deux champs magnétiques différents. Cette technique peut être observée et quantifiée à la fois in-vitro et in-vivo, avec des IRM cliniques. L'image FDRI de diverses structures cérébrales est en corrélation très étroite avec les concentrations de fer non hématopoïétique publiées. L'inhomogénéité de champ créée par la distribution hétérogène d'atomes paramagnétiques de fer augmente le R2/R2\* observé dans une plus grande mesure pour les instruments d'intensité de champ supérieur qu'inférieur. Cette différence est fortement corrélée avec la concentration en fer à l'intérieur du voxel (Bartzokis, Aravagiri, Oldendorf, Mintz, & Marder, 1993). L'inconvénient de cette technique est qu'elle est complexe. Elle nécessite un long temps d'acquisition et la possession de deux IRM avec un champ magnétique différent. Ces contraintes ont limité l'essor de la méthode qui a été mise au point en 1993. Rappelons que notre but ici est d'avoir un outil facilement adaptable en clinique et reproductible entre les différents centres. Notre attention se portera donc essentiellement sur l'imagerie de susceptibilité et les techniques de relaxométrie.

## IMAGERIE DE SUSCEPTIBILITE ET DE PHASE : LE SIGNAL COMPLEXE

L'imagerie de susceptibilité diffère des traditionnelles imageries pondérées en densité de proton (DP), T1 ou T2. Cette méthode va directement exploiter les différences de susceptibilités des tissus qui seront détectées grâce à l'image de phase.

### SUSCEPTIBILITY WEIGHTED IMAGING

L'imagerie pondérée en susceptibilité (SWI, Susceptibility Weighted Imaging) utilise des séquences écho de gradient pour ensuite combiner l'image de magnitude pondérée T2\* et l'image de phase. Cette combinaison est multiplicative. L'imagerie T2\* donne déjà du contraste lié à la susceptibilité, d'où les méthodes de relaxométrie, mais la combinaison avec l'image de phase va accentuer ce contraste et ainsi maximiser la sensibilité aux substances paramagnétiques, mais aussi diamagnétiques (C. Liu et al., 2015a). En effet, dans les deux cas, le champ magnétique est modifié au niveau local et cela va entraîner des déphasages, que ce soit des déphasages de *retard* (diamagnétique) ou d'*avance* (paramagnétique). L'intérêt est que plus une substance a une susceptibilité élevée, plus les déphasages seront importants. Or, quand on compare à celle de l'eau, les variations de la susceptibilité de la majorité des tissus du cerveau sont très faibles, de l'ordre de plus ou moins 0,1 ppm. L'imagerie de susceptibilité va donc essentiellement faire ressortir les substances, peu nombreuses, ayant une susceptibilité significativement différente des autres tissus. Le fer super paramagnétique, évidemment, mais également la désoxyhémoglobine qui est faiblement paramagnétique. La première application de la SWI fut d'ailleurs la veino-graphie (Cho, Ro, & Lim, 1992). C'est également sa principale utilisation actuelle.

Au niveau des noyaux gris centraux, comme le putamen ou la substance noire, cette imagerie va permettre d'avoir des informations sur la surcharge en fer. Son utilité pour Parkinson fut confirmée dans plusieurs études notamment en facilitant la discrimination des pathologies et l'établissement de diagnostics différentiels (Z. Wang, Luo, & Gao, 2016).

Mais bien que sensible au fer, on ne peut pas parler de quantification avec cette technique. Il n'y a pas de relation linéaire de proportionnalité entre l'intensité du voxel et la susceptibilité et donc le fer.

Ceci a très vite donné lieu au développement de techniques d'imagerie quantitatives de la susceptibilité (QSM, Quantitative Susceptibility Mapping).

## QUANTITATIVE SUSCEPTIBILITY MAPPING

Le but est d'établir une relation linéaire entre l'intensité du voxel et sa susceptibilité. En IRM, comme expliqué dans la partie sur la susceptibilité, le champ local ( $\delta B$ ) n'est pas égal au champ magnétique global ( $B_0$ ), bien qu'il soit dans sa direction. Le champ local est modifié par la susceptibilité des tissus. Mais cette influence de la susceptibilité sur le champ local ne se limite pas au voxel lui-même. En effet la susceptibilité à l'intérieur d'un voxel ( $\chi$ ) influe sur le champ présent dans le voxel lui-même, mais également au-delà de celui-ci. Cette influence est représentée par l'équation de dipôle (d), et les contributions de chaque voxel se superposent.

En d'autres termes, le champ local ( $\delta B$ ) est égal à la convolution de la distribution spatiale de la susceptibilité ( $\chi$ ) à l'équation de dipôle (d) aussi appelé noyau de dipôle (kernel) :

$$\delta B = \chi * d \quad (28)$$

Ce qui revient à une multiplication dans le domaine de Fourier, le noyau de dipôle n'ayant pas de dépendance spatiale :

$$\Delta B = X.D \quad (29)$$

En calculant l'image de phase, on obtient une mesure du champ local. Remonter à la susceptibilité revient à résoudre l'équation. Or, de nombreux éléments font de ce problème inverse un problème mal posé. Parmi eux, on peut citer les divisions par zéro dans des zones précises du cône du dipôle et les effets des inhomogénéités globales non-biologiques du champ magnétique  $B_0$  sur l'image de phase (C. Liu et al., 2015a). La régularisation du problème s'y retrouve complexifiée et les méthodes conventionnelles de résolutions directes ne sont pas applicables.

Les données d'imagerie de phase, bien que possiblement filtrées depuis longtemps, souffrent encore des caractéristiques non locales inhérentes associées à toutes les susceptibilités magnétiques environnantes, l'association dépendant de l'orientation, de la distance, du temps d'écho et de l'intensité du champ. Idéalement, le désir serait de voir la source même du champ magnétique plutôt que le biomarqueur indirect de la présence d'un objet ayant une valeur de susceptibilité différente de celle de son environnement.

Néanmoins, récemment, une approche de reconstruction inverse a été proposée pour cartographier la phase (ou, de façon équivalente, le champ magnétique) en une image source (Deville, Bernier, & Delrieux, 1979; Salomir, de Senneville, & Moonen, 2003), que l'on appelle aujourd'hui cartographie quantitative de susceptibilité (QSM).

On trouve dans ces méthodes une approche, nommée COSMOS (Calculation Of Susceptibility through Multiple Orientation Sampling) nécessite plusieurs acquisitions avec des orientations du champ

magnétique différentes, et donc pour une IRM classique à  $B_0$  fixe, plusieurs orientations de l'objet. Cette méthode n'est pas envisageable en clinique mais montre de très bons résultats ce qui en fait une technique de référence (T. Liu, Spincemaille, de Rochefort, Kressler, & Wang, 2009).

Une autre approche, nommée MEDI (Morphology Enabled Dipole Inversion) ne nécessite qu'une seule acquisition et est applicable en clinique. Contrairement à COSMOS, cette technique possède un a priori obtenu grâce à l'image de magnitude sur le résultat final (J. Liu et al., 2012). Cette technique fut néanmoins validée sur fantôme en la comparant à COSMOS (T. Liu et al., 2011).

Une étude réalisée avec un algorithme nommé HEIDI montra que la méthode QSM se montre plus sensible que le  $R2^*$  pour la détection de modifications des tissus des noyaux gris centraux pour les malades atteints de sclérose en plaque (Langkammer et al., 2013). HEIDI (pour Homogeneity Enabled Incremental Dipole Inversion) est similaire à MEDI dans le sens où elle utilise un a priori sur la distribution de la susceptibilité grâce à l'image de magnitude.

Pour la quantification du fer, les méthodes QSM et  $R2^*$  montrent des corrélations similaires pour l'étude des noyaux gris centraux (Langkammer et al., 2012). Cependant, des différences sont retrouvées dans les zones de faibles concentrations comme la myéline où la relaxométrie  $R2^*$  arrive à ses limites et ne peut pas différencier les substances diamagnétiques des substances paramagnétiques.

La QSM possède pour avantage sa simplicité théorique au niveau de l'acquisition : elle ne nécessite qu'une image de phase qui peut très bien être obtenue à posteriori à partir des données brutes de n'importe quel écho de gradient.

Mais au sujet de la quantification du fer, des auteurs mettent en avant l'extrême précaution avec laquelle les résultats procurés par les images de phases et QSM doivent être abordés (Schweser, Deistung, Lehr, & Reichenbach, 2011). En effet les nombreuses étapes de prétraitement des images de phases et les différentes approches de résolution font de l'imagerie quantitative de la susceptibilité une imagerie très dépendante des machines, des conditions expérimentales et des algorithmes utilisés. Par exemple, simplement pour le côté machine, les données brutes constituées des espaces complexes  $K$  et de l'ensemble des paramètres d'acquisitions ne sont pas toujours accessibles. Les images de phases peuvent être directement générées par le reconstituteur associé à l'IRM mais celui-ci procédera à des traitements et des filtrations inaccessibles à l'utilisateur susceptibles de biaiser la future quantification. On peut également ajouter que dans notre cas, sur une IRM Philips Achieva 3T R5, les images de phases calculées par le reconstituteur sont différentes des images calculées à partir des données brutes. Des investigations plus profondes ont permis de voir que de nombreux paramètres avancés sont en lien avec la filtration de l'image de phase. Précisons que ces paramètres ne sont fournis avec aucune documentation et relèvent certainement du secret industriel.

Au niveau de l'élaboration d'une méthode robuste pour la QSM, il faut donc prendre en compte un certain nombre d'étapes (Fig. 10), notamment l'acquisition et la reconstruction de la phase, l'« unwrapping » de la phase, l'élimination des champs d'arrière-plan, le traitement des images, la résolution du problème inverse mal posé, le rapport signal/bruit, la visualisation des données, l'interprétation des résultats en termes de mesures absolues du fer.

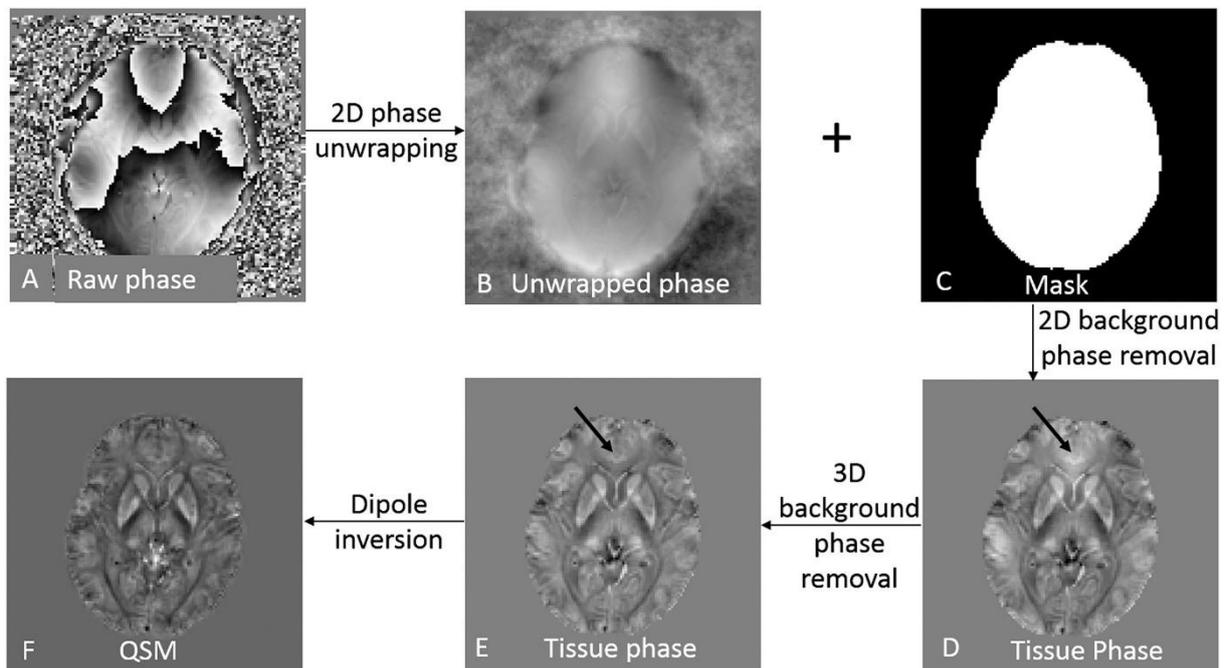


FIGURE 10 - PROCESSUS DE POST-TRAITEMENT D'IMAGE AMENANT A LA REALISATION D'UNE CARTOGRAPHIE QSM - ISSU DE WEI ET AL 2017

La question pratique pour la QSM est celle posée par Haacke et al., (Buch et al., 2018) : " Dans quelle mesure la susceptibilité peut-elle être cartographiée avec précision par rapport à la teneur totale en fer ? La relation entre le  $\Delta\chi$  en ppm et le fer dépend de l'imagerie de la ferritine, la ferritine du cerveau du cadavre (Haacke et al., 2010; Langkammer et al., 2012) ou d'autres sources in vivo du fer. Seuls les deux premiers peuvent être validés, bien que de nombreux groupes utilisent les résultats de Hallgren et Sourander pour estimer la précision d'une méthode de mesure du fer donnée.

La relaxométrie R2\* reste donc une technique plus abordable et tout aussi efficace pour la quantification du fer. De plus les techniques QSM peuvent toujours s'y greffer vu qu'elles ne nécessitent pas d'acquisitions supplémentaires.

## RELAXOMETRIE T2\*

Les phénomènes de relaxation en résonance magnétique nucléaire (RMN) comme en IRM sont modélisés par des lois exponentielles. Pour la relaxation transversale (spin-spin) sans impulsion de rephasage :

$$S(t) = S_0 \cdot e^{-t/T_2^*} = S_0 \cdot e^{-t \cdot R_2^*} \quad (30)$$

$S_0$  l'ordonnée à l'origine<sup>1</sup>

$T_2^*$  la constante de temps (s) et  $R_2^*$  son inverse ( $s^{-1}$ )

Le  $T_2^*$  reflète la vitesse de décroissance de l'aimantation transversale couplée aux inhomogénéités du champ magnétique ( $\Delta B_i$ ).

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \cdot \Delta B_i \quad (31)$$

$\gamma$  le rapport gyromagnétique ( $MHz \cdot T^{-1}$ )

Il est important de différencier le paramètre  $T_2^*$  ou son inverse  $R_2^*$  de l'imagerie pondérée  $T_2^*$ . Le  $T_2^*$  est une quantité physique mesurable (la constante) alors que l'imagerie pondérée  $T_2^*$  correspond à une image des tissus en un instant  $t$  dépendant de  $t$ , du  $T_2^*$ , du  $T_1$ , de la densité en proton, du traitement d'image etc.

---

<sup>1</sup>  $S_0$  dépend du  $T_1$ , de la DP, du TR (temps de répétition) et du FA (angle de bascule)

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

Les résultats présentés ici concernent essentiellement les imageries de susceptibilités, soit les séquences échos de gradients. Les résultats concernant les imageries de diffusion sont également présentés mais en moindre mesure. De nombreux tests sont encore à effectuer pour l'harmonisation des techniques d'« oversampling » et « multishell ». La difficulté reposant sur le choix entre la résolution spatiale ou angulaire. Ils seront approfondis avec une étude concernant une vingtaine de personnes, qui est en cours, ayant pour but de comparer les imageries cerveau entier vs les imageries tronc cérébral dédiées.

La première partie aura pour but d'illustrer la méthode du champ de vue dédié directement sur la console IRM ainsi que les résultats des différents algorithmes présentés plus haut et les raisons de leur choix.

Une fois l'acquisition mise en place, présentant peu de distorsions et d'artéfacts, ainsi que le post-traitement validé sur des sujets sains, l'optimisation de la séquence a été testée sur un ensemble de sujets sains (n=20). Cette seconde partie, confronte la méthode avec un champ de vue dédié vs l'acquisition cerveau entier classique pour l'imagerie de susceptibilité et illustre la possibilité d'identification de structures avec certitudes tel que le nigrosome-1 ou encore le locus cœruleus.

Pour terminer, la dernière partie de cette démarche expérimentale est la présentation de l'interface utilisateur, conçu au laboratoire UMR 1214 - INSERM/UPS – ToNIC, au sein de l'équipe DEVIN, avec les contributeurs suivant : Sarah Blossé, Germain Arribarat, Maxime Michaud, Samuel Boucher et Patrice Péran. Cette interface résume l'ensemble des algorithmes vus précédemment. Elle est le fruit d'un travail collaboratif au sein de l'unité, un projet d'équipe qui a pour but de proposer une boîte à outils de traitements d'images dédiée aux différentes méthodes mise en place.

### **3.9.PARTIE 1 : MISE EN PLACE DE LA SEQUENCE ET TEST DES ALGORITHMES DE TRAITEMENTS DE DONNEES**

#### **3.9.1. CONTEXTE**

Le choix du type de séquence est préférentiellement l'imagerie de susceptibilité et de diffusion. L'idée générale est de développer un protocole d'imagerie dédié à l'étude du tronc cérébral permettant de mesurer des susceptibilités tissulaires et d'évaluer la diffusion des molécules d'eau pour obtenir des informations microstructurales. Cette démarche fait suite directement aux conclusions du chapitre 2.

Dès lors, deux points sont essentiels à la définition des séquences TC dédiées (i) un (des) contraste(s) susceptible(s) d'identifier des constituants anatomiques spécifiques (ii) une haute résolution spatiale afin d'améliorer la précision et la sensibilité.

La première démarche fut des expérimentations sur fantômes, pour tenter de répondre à des choix géométriques, typiquement le type d'antenne puis la recherche d'une méthode d'acquisition. Néanmoins, des limites sont vite apparues quant à la grande différence entre le tissu biologique et la matière plastique. La recherche d'optimisation de paramètres IRM étant intrinsèquement liée à la géométrie et à l'objet à imager, nous avons préféré continuer nos démarches sur des sujets sains afin d'implémenter les séquences candidates. En effet, pour l'IRM quantitative, ce sont les propriétés biophysiques qui régissent le signal RMN.

Il existe de nombreuses façons pour répondre aux besoins d'augmentation de la résolution spatiale en imagerie RM. Nous avons choisi avant tout d'entreprendre une démarche de faisabilité en condition clinique, c'est-à-dire présenter une méthode facilement réalisable. Les nombreuses méthodes combinant des acquisitions selon des plans de coupes différents ont donc été exclues après tests, ceux-ci liés aux positionnements bien particulier des boîtes d'acquisitions.

Le point de base de notre réflexion fut avant tout de réduire au mieux les artefacts liés à l'imagerie de susceptibilité ou de diffusion. Pendant 6-7 mois, plusieurs aller-retour ont été faits sur l'optimisation des acquisitions avec sujets sains, jusqu'à aboutir à un choix, celui du champ de vue dédié. Cette démarche nous semble pertinente quant aux problèmes de l'imagerie de la fosse postérieure.

A propos de la durée d'acquisition, toujours en partant des séquences du chapitre 2 comme point de repère, nous nous sommes positionnés dans un cadre où le perfectionnement des séquences monomodales ou multimodales est avant tout la reproduction en condition clinique. C'est l'une des principales raisons qui nous a poussé à faire le choix de séquences « courtes », c'est-à-dire dans des temps cliniques, plutôt que longues. L'intérêt ici est avant tout le confort du patient. Cet élément clé est gage de reproductibilité et par voie de conséquence de qualité. Répéter plusieurs fois la séquence permet

non-seulement de moyenner le signal, ce qui est nécessaire pour l'imagerie haute résolution, mais aussi de prendre en compte la capacité d'immobilité d'un patient pendant un certain temps.

Cette première partie illustre donc le choix final de l'imagerie avec un champ de vue dédié, ainsi que le traitement de données nécessaire à l'imagerie paramétrique qui en découle. La séquence présentée ici est essentiellement l'imagerie de susceptibilité. Toutefois, certains points à propos du traitement de l'imagerie de diffusion sont abordés.

### 3.9.2. CHAMP DE VUE DEDIE.

Les acquisitions classiquement mis en place pour l'étude du cerveau, utilisent généralement une boîte qui se positionne à partir de repères anatomiques dédiés à l'étude de l'encéphale entière. Du fait de l'orientation de la boîte, on peut retrouver des artefacts de susceptibilités et de troncatures dans certaines zones autour du tronc cérébral, c'est-à-dire dans la fosse postérieure. Ces difficultés sont majorées dans les imageries échos de gradient (Fig. 11) et en particulier pour les séquences visant à la mesure d'un paramètre physique à partir de séquence écho de gradient.

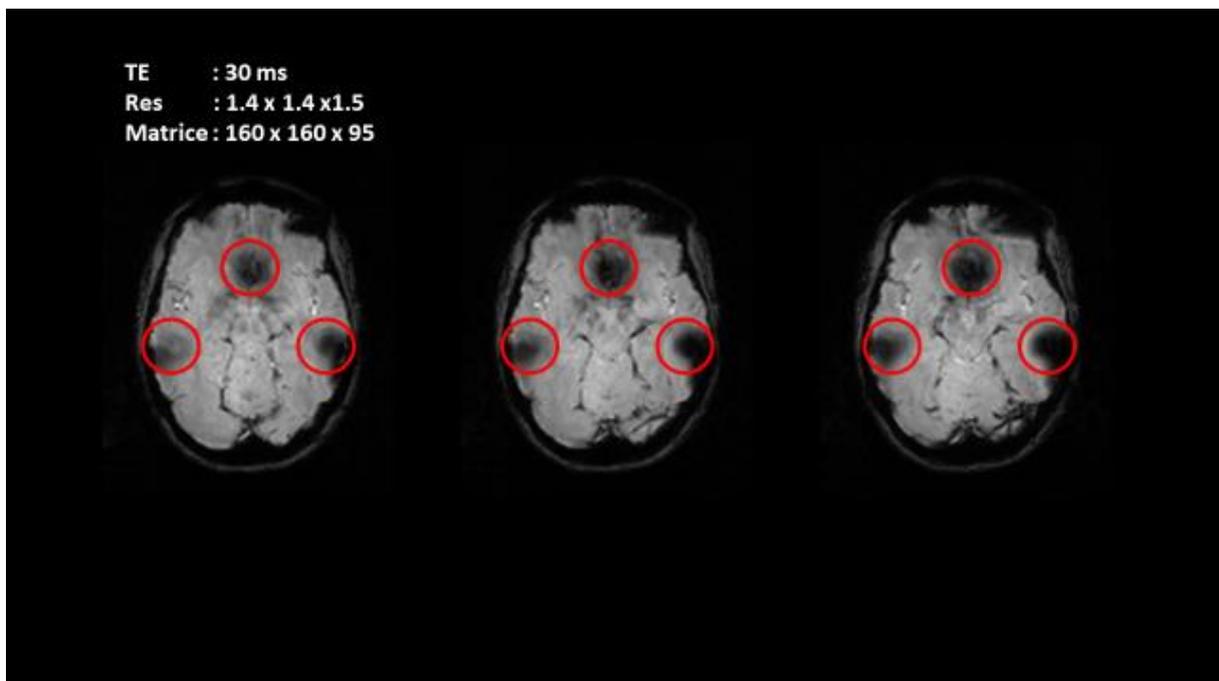


FIGURE 11 - TE 30 MS. ARTEFACTS

Plus la matrice d'acquisition est petite plus les voxels sont gros et par conséquent une croissance de ce types d'artefacts. Notre démarche a donc été de réfléchir à augmenter le nombre d'échantillons,

permettant aux ondelettes du signal d'être plus rapprochées et moins grandes, pour avoir une représentation plus fiable de ces zones. Augmenter la taille de la matrice entraîne directement une augmentation du temps d'acquisition et une diminution du rapport signal/bruit. Pour pallier cette perte de signal, sans avoir à augmenter le temps d'acquisition, un moyen simple est celui de répéter la séquence puis de moyenner l'ensemble des images. Cette démarche est peu conventionnelle en clinique mais peut être très facilement mise en place. De plus, la répétition de séquence est un bon moyen pour contrôler le mouvement du sujet. Pour une acquisition de plusieurs dizaines de minutes, sans pause, l'immobilité de ce dernier devient très difficile à assurer, or le moindre mouvement au cours d'une séquence longue perturbe grandement la qualité de l'image. Exactement, différentes parties de l'espace réciproque sont acquises pour une position du sujet différente, ce qui entraîne un flou (ghosting) dans l'image reconstruite. Bien que des systèmes existent pour mesurer et compenser le mouvement en temps réel durant l'acquisition, très peu de machines cliniques en possèdent.

La figure ci-dessous illustre l'utilisation de l'oversampling (boîte bleue) permettant d'avoir une boîte d'acquisition plus petite. Le « Sur-échantillonnage » (Oversampling) dans le sens d'encodage de la fréquence ne change pas le temps d'acquisition. La boîte jaune correspond au FOV réellement acquis.

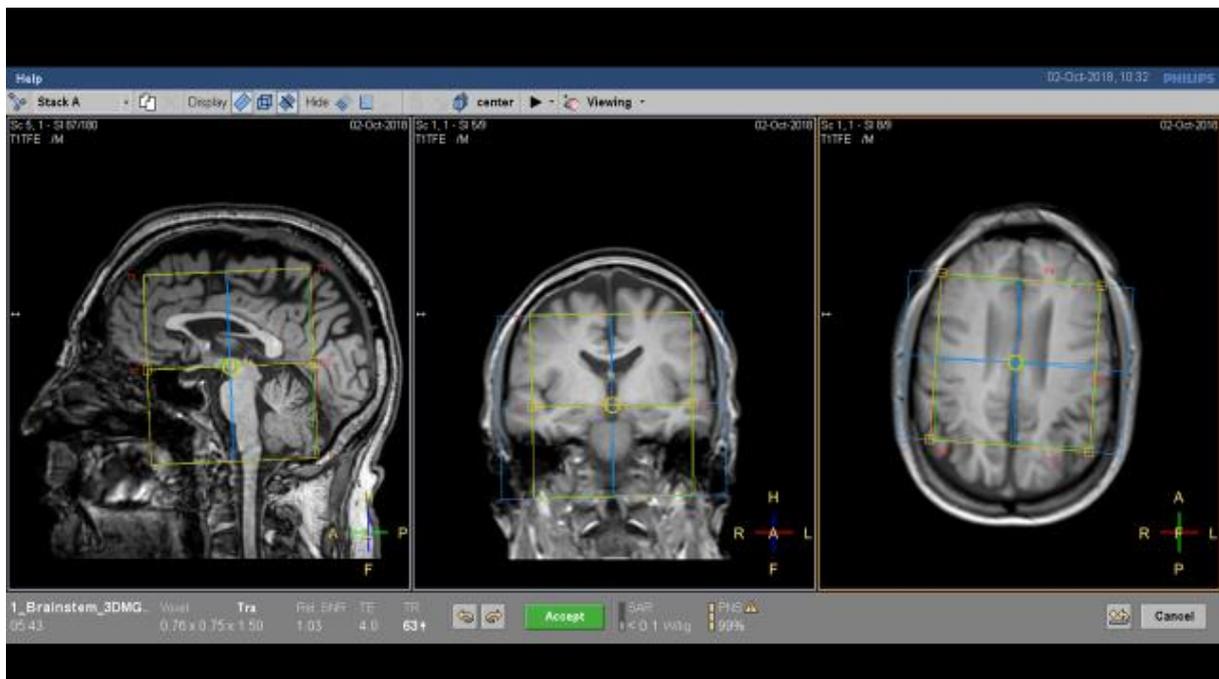


FIGURE 12 - BOITE D'ACQUISITION ET OVERSAMPLING

Les étapes de la mise en place sont les suivantes :

T2\*

- Position de la boîte d'acquisition stricte (acquisition classique tête). Le FOV choisi peut-être celui utilisé classiquement en clinique, c'est-à-dire 240 ou 220. Une fois positionné, il faut le réduire le plus possible, qu'il soit totalement inclus dans l'encéphale (boîte bleue figure 12).
- Nombre d'échos : 10
- L'ensemble des paramètres (TR, TE etc ...) est réglé à la valeur minimale. Le facteur SENSE est égale à 1. Si besoin, enlevé le facteur EPI.
- Le Delta TE est réglé en fonction du dernier TE : 30 ms
- La matrice d'acquisition est augmentée : taille du pixel : 0.7 x 0.7
- Ajustement du TR, TE ... pour minimiser le temps d'acquisition + contraste désiré
- Position de l'oversampling.
- Ajustement de la position de la boîte. Le FOV plus petit via l'oversampling permettra un TR et TE plus bas.
- Bande passante au maximum (diminue SNR, limite distorsions – susceptibilité magnétique)
- Calcul de l'angle pour maximiser le SNR en fonction de la substance blanche (1000 ms)
- Ajustement du TR, TE ... pour minimiser le temps d'acquisition.

En dernier

- SENSE : 1.4 (limite artefact également) + Position de la boîte de SHIM qui doit recouvrir l'ensemble du FOV.

Le plus grand TE est de 30 ms. Ce choix est essentiellement lié (vu après) au faible rapport signal/bruit qu'offre les TE tardifs, de plus les composantes rapides ne sont plus présentes au-delà de cette valeur.

DTI

Les étapes de la mise en place sont les suivantes :

- Position de la boîte d'acquisition stricte (acquisition classique tête).
- Nombre de directions : 22 ou 32 ou 64
- B0 et B 1000
- L'ensemble des paramètres (TR, TE ...) est réglé à la valeur minimale.
- Le facteur d'accélération est enlevé.
- La matrice d'acquisition est augmentée : taille du pixel : 1.25 x 1.25
- Epaisseur de coupe : 1.5
- Ajustement du TR, TE ... pour minimiser le temps d'acquisition.
- (Position de l'oversampling) Pas nécessaire. Permet d'avoir TE et Facteur EPI plus bas

- Ajustement de la position de la boîte (fait varier le TR)
- Bande passante au maximum (diminue SNR, améliore distorsions)
- Calcul de l'angle pour maximiser le SNR
- Ajustement du TR, TE pour minimiser le temps d'acquisition, en fonction du facteur EPI
- Facteur EPI : 52

En dernier

- SENSE : 2 / Multiband : 2+ Position de la boîte de SHIM qui doit recouvrir l'ensemble du FOV.

La valeur du TE est à 50.

La technique « d'oversampling » utilisée ici, permet de mieux maîtriser les différents artefacts de l'image mais également d'avoir un temps d'acquisition respectable (environ 5 minutes) pour une acquisition avec un facteur SENSE bas, donc potentiellement réduite encore. Toutefois, dans notre cas, le gain de temps provient directement de la position du FOV original.

Le FOV est positionné dans un premier temps de manière classique puis réduit de façon à être contenu dans la tête du patient (boîte jaune figure 12). En faisant attention de bien mettre le sens d'encodage de la phase, et à mettant les bandes de sur-échantillonnages à droite et à gauche, les repliements auront lieu, mais en dehors du FOV acquis.

La Figure ci-dessous montre les résultats préliminaires pour l'imagerie multi-écho T2\* au travers des différentes cartes calculées au post-traitement, détaillés ci-après.

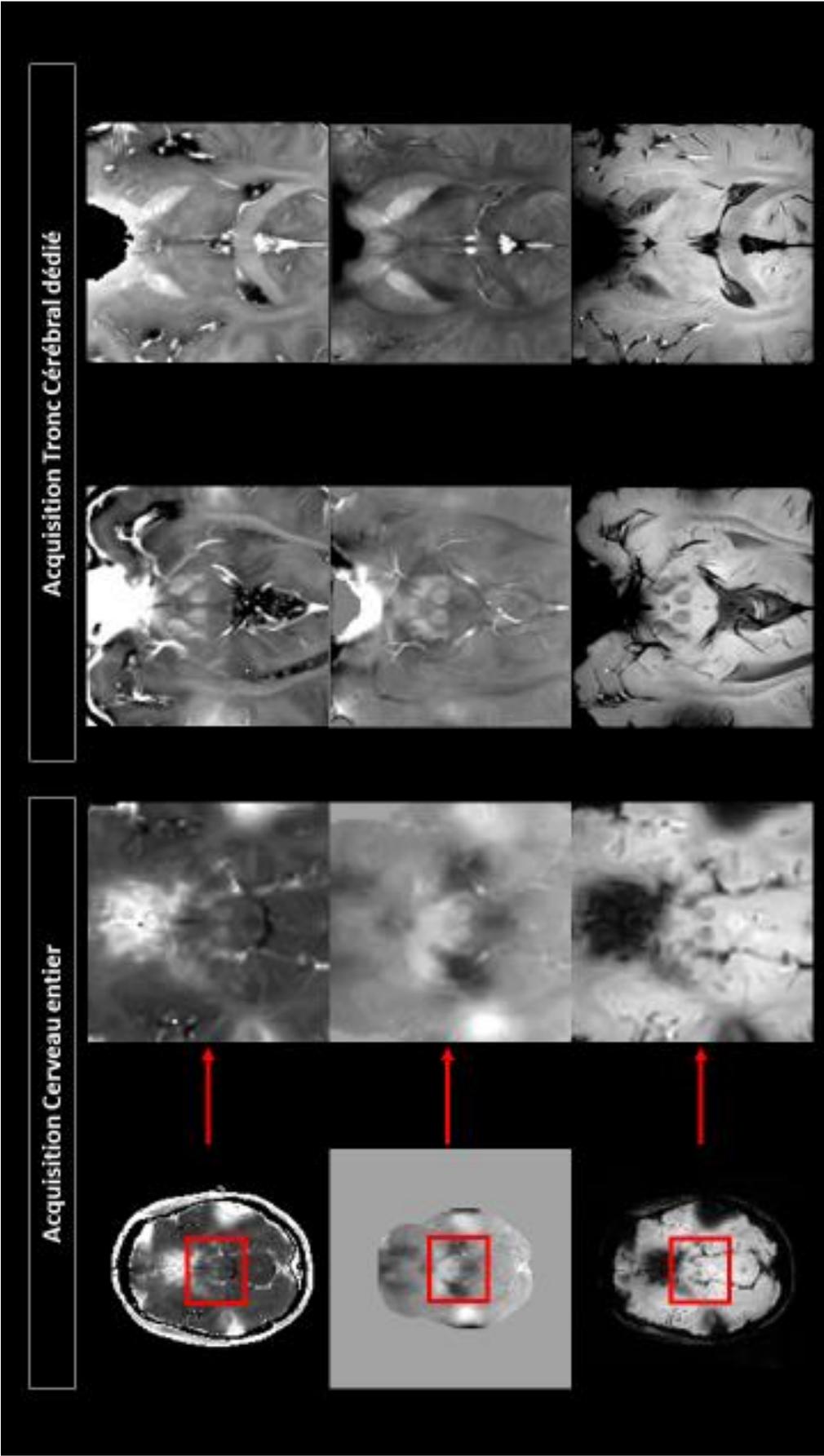


FIGURE 13 - ACQUISITION CERVEAU ENTIER VS TRONC CEREBRAL DEDIEE

### 3.9.3. FILTRAGE DU BRUIT.

#### MOYENNE DES ECHOS

Le bruit peut compromettre le niveau de détail de l'image. Le réduire permet d'améliorer la qualité de l'image finale ou de l'impression mais généralement cela s'accompagne d'une perte de netteté. Dans notre protocole d'acquisition, nous réalisons plusieurs fois la même séquence, pour plusieurs raisons.

Premièrement lorsque l'on calcul un paramètre physique tel que le  $R2^*$  ou la QSM par exemple, il est clairement nécessaire de posséder plusieurs acquisitions pour évaluer une certaine précision de la mesure. De plus, l'imagerie utilisée ici, est une imagerie de « susceptibilité », où le besoin de deux ou trois séquences permet de compenser cet artefact global.

Deuxièmement, l'utilité de plusieurs séquences permet des temps d'acquisition respectables (environ 5 minutes par séquences), et également le suivi des mouvements de la tête. Le patient n'étant pas forcément à la même position à la première séquence qu'à la dernière. La durée étant conventionnelle, l'immobilité sollicitée pour sa part reste acceptable à chaque acquisition.

Troisièmement, la possibilité de moyenner les images pour augmenter le rapport signal sur bruit. Le « moyennage » repose sur le principe que le bruit est réellement aléatoire. De fait, les légères variations aléatoires (supérieures, inférieures au niveau moyen - centré) seront graduellement lissées, en fonction du nombre d'images utilisées. Ainsi, en prenant la valeur de chaque voxel et en faisant la moyenne avec celle des autres images (même voxel, même position), on peut réduire la variation du bruit. Autrement dit, cette méthode de traitement de la réduction du bruit repose sur la stationnarité des séquences IRM, et applique la moyenne de l'ensemble pour réduire l'effet du bruit : la valeur moyenne d'un signal corrompu (typiquement l'imagerie de susceptibilité) par ce type de bruit converge vers la valeur réelle (Fig. 14). Cette méthode, simple bien que peu conventionnelle en clinique peut s'appliquer très facilement sur n'importe quel type de console d'acquisition IRM.

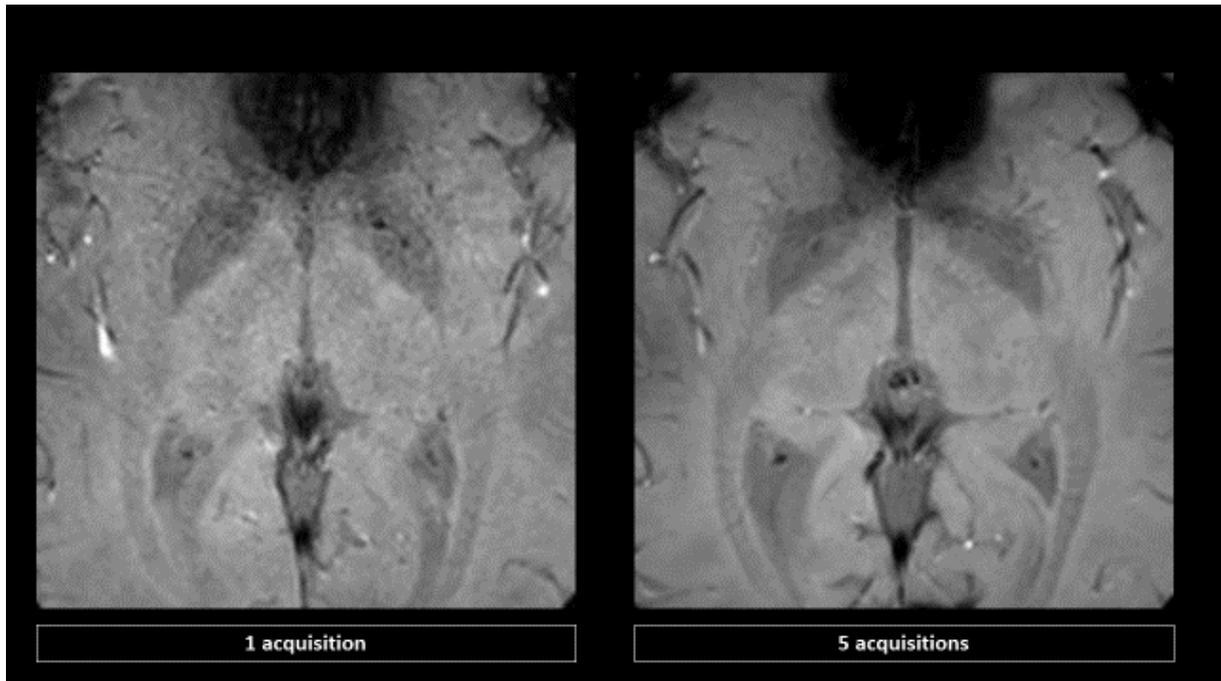


FIGURE 14 - AUGMENTATION DU SNR EN FONCTION DU NOMBRE D'ÉCHOS POUR LE TE 26 MS - MAGNITUDE

Une fois l'image moyenne, pour chaque écho, réalisée, on obtient une seule séquence avec 8 échos respectivement. Concernant l'imagerie de phase, le principe reste le même, mais il faut rajouter une étape de prétraitement. Pour que le moyennage soit réalisable il faut dans un premier temps « unwrap », c'est-à-dire déplier, les imageries de phases, puis dans un deuxième temps filtrer la phase de chacun des échos. Une fois ces opérations réalisées, il est alors possible de moyennner les imageries de phases puis de calculer les différentes cartographies de susceptibilité (Fig. 15).

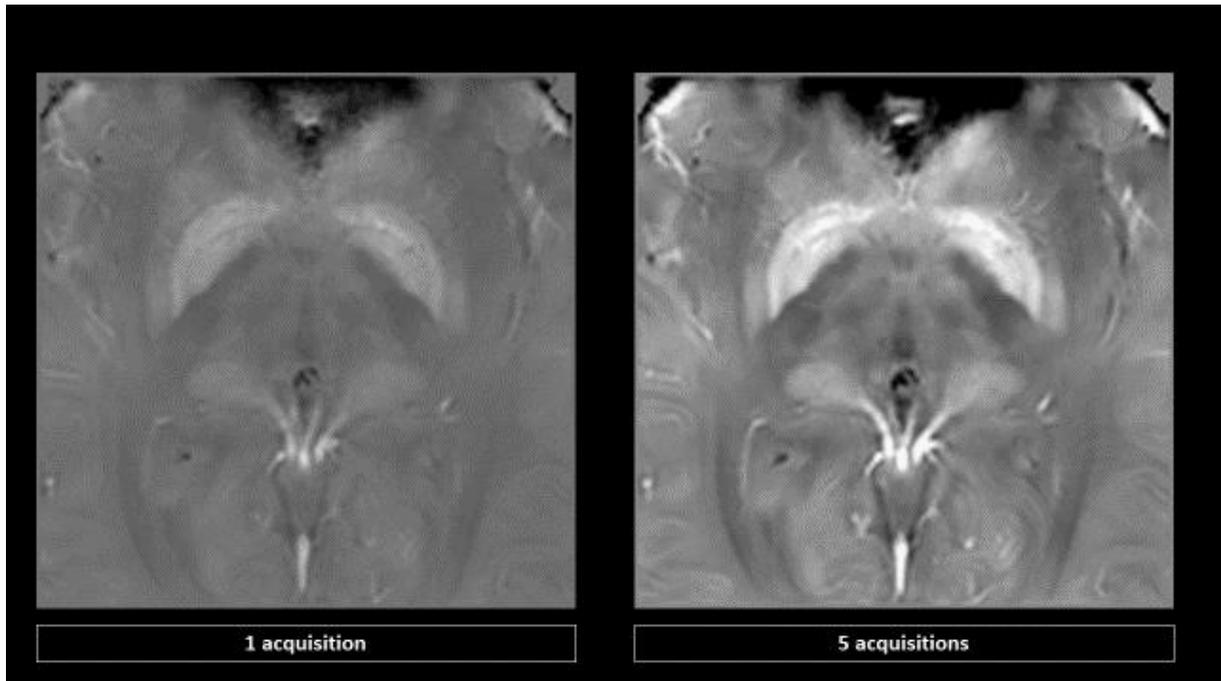


FIGURE 15 - AUGMENTATION DU SNR EN FONCTION DU NOMBRE D'ÉCHOS POUR LA QSM

La moyenne des échos se fait en première étape, directement sur les données brutes de magnitudes et de phases. C'est également le même principe pour l'imagerie de diffusion (Fig. 16). Une fois réalisé, l'ensemble des cartes sont calculées (SWI, R2\*, QSM, FA, MD, FW etc.).

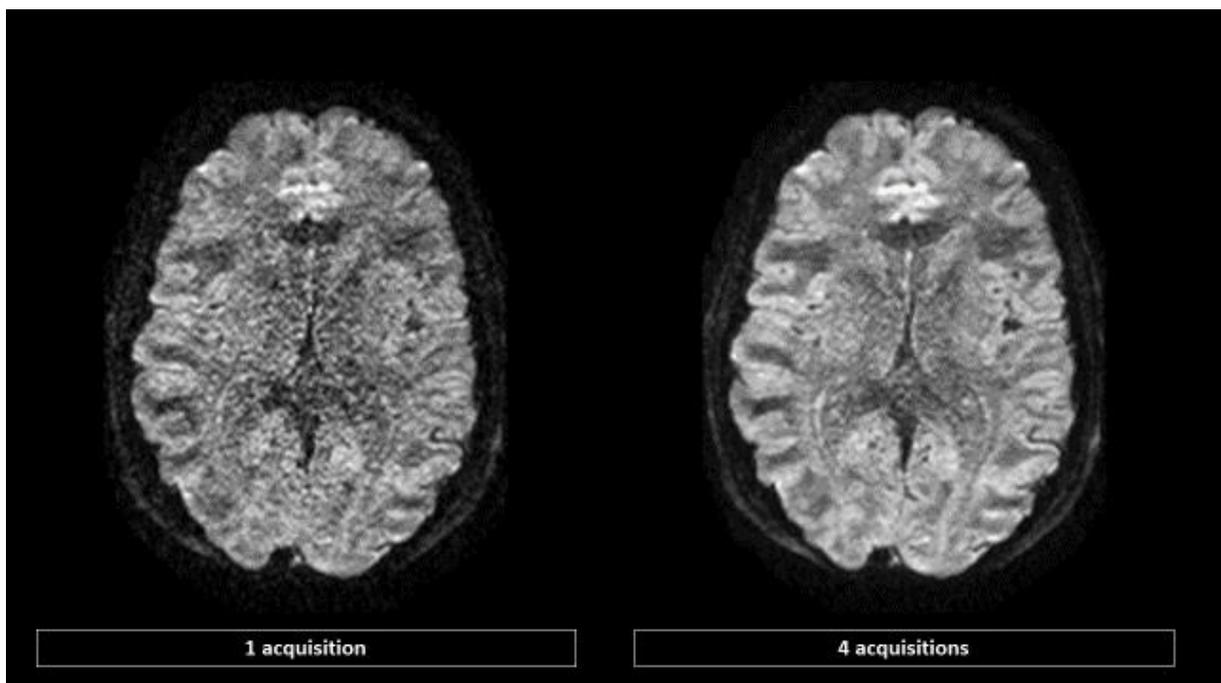


FIGURE 16 - DIRECTION DE DIFFUSION AVEC ET SANS MOYENNE

## ALGORITHME DE SUPPRESSION DU BRUIT

L'idée général de ce type d'acquisition présenté plus haut, est de pouvoir réaliser la répétition des séquences toujours dans un cadre convenable, c'est-à-dire une durée d'examen inférieure à 30 minutes, à la fois pour l'imagerie de susceptibilité ou celle de diffusion. Ceci en respectant l'inclusion de séquences anatomiques tel que le T1. Ainsi, le nombre de répétition peut être au nombre de 4 avec l'imagerie de diffusion, voir plus avec l'utilisation du Multiband. Concernant l'imagerie de susceptibilité le nombre de répétition est également un minimum de 4 (Tableau 5). Ce minimum est essentiellement lié à l'imagerie de quantification de la susceptibilité, qui est une technique relativement récente, expliquant ainsi le besoin de répétition pour s'assurer du résultat. En effet, après les nombreux post-traitement nécessaire à ce type d'image, le rapport signal sur bruit diminue. La moyenne des images permettant ainsi de récupérer plus de contraste (Fig.14,15,16).

Pour continuer l'amélioration de ce type d'images, l'utilisation d'algorithme de suppression de bruit est judicieuse, pouvant également compenser le nombre d'acquisition. C'est dans ce cadre-là que nous avons décidé de comparer différents algorithmes de filtrage du bruit.

Pour comparer l'ensemble des algorithmes nous avons d'abord choisis au travers des TE, celui qui présentait le plus grand rapport contraste/bruit. Ceci afin de vérifier d'une part si les algorithmes affectés le rapport contraste sur bruit et donc l'identification de structure, puis deuxièmement bien sur les rapport signal sur bruit. Le tableau ci-dessous présente les différents CNR des TE respectifs :

| TE 1        | TE 2        | TE 3       | TE 4       | TE 5       | TE 6       | TE 7       | TE 8       |
|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 0,003464587 | 0,112352576 | 0,18335142 | 0,26262594 | 0,23759218 | 0,28337856 | 0,33983204 | 0,29160562 |

TABLEAU 4 – CNR EN FONCTION DU TE

Le TE choisis est le numéro 07, soit 26 ms (Fig. 14).

Pour le TE 26 ms, le tableau si dessous résume l'ensemble des analyses SNR.

| nombre volumes | SNR (dB) |           |         |            |         |         |         |
|----------------|----------|-----------|---------|------------|---------|---------|---------|
|                | Native   | Diffusion | AONLM   | multi-ONLM | ODCT    | ONLM    | PRNINLM |
| 1              | ND       | 13,6511   | 14,5472 | 14,312     | 14,5254 | 14,5058 | 14,2966 |
| 2              | 27,9058  | 13,7711   | 14,8748 | 14,6873    | 14,8539 | 14,8447 | 14,6849 |
| 3              | 31,6268  | 13,896    | 14,997  | 14,8382    | 14,9693 | 14,9624 | 14,8379 |
| 4              | 34,1806  | 14,222    | 15,1413 | 15,0018    | 15,1154 | 15,1096 | 15,0005 |
| 5              | 35,7612  | 14,0567   | 15,2245 | 15,1035    | 15,2003 | 15,1951 | 15,1015 |
| 6              | 36,9478  | 14,1668   | 15,2998 | 15,1909    | 15,2772 | 15,2727 | 15,1877 |

TABLEAU 5 - SNR VIA NOMBRE DE VOLUMES ET ALGORITHMES DE SUPPRESSION DU BRUIT

Dans un premier temps, la croissance du SNR en fonction du nombre de volume, montre l'intérêt de ne pas aller au-delà de 4 volumes si on fait le rapport SNR par unité de temps, c'est-à-dire en fonction du temps d'acquisition.

Toutefois, ici le calcul est fait sur les imageries dites de magnitudes, et dans le cas on le souhaite obtenir également les imageries de phases, il peut être intéressant de cumuler un à deux volumes de plus. Les imageries de phases étant particulière, les nombreux post-traitement qui sont appliqués peuvent expliquer les difficultés de reproduction des cartes qui en découlent.

Parmi l'ensemble des algorithmes utilisés, celui qui présente la meilleure augmentation en termes de rapport signal sur/bruit est l'algorithme AONLM (Fig. 18).

Les algorithmes PRI-NLPCA et PRNINLM peuvent être intéressants, mais leurs paramètres sont difficiles à régler, entraînant très rapidement une image très lisse, comme vu après (Fig. 17) avec le R2\* qui découle des imageries de magnitudes. Dans ce cas-là, malgré une augmentation du SNR supérieur au AONLM, l'image résultante nous apparaît visuellement avec une perte d'information de détails. Toutefois, ces algorithmes présentes les meilleurs résultats pour les imageries T1 ou T2, avec ou sans oversampling, comme illustré à la Figure 19.

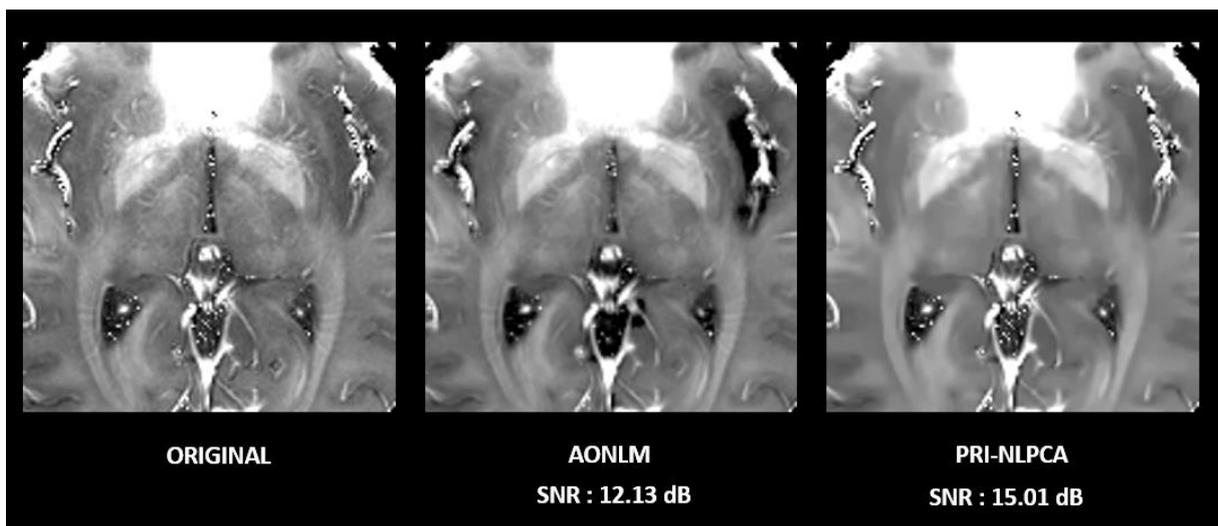


FIGURE 17 - R2\* ET ALGORITHME DE SUPPRESSION DU BRUIT

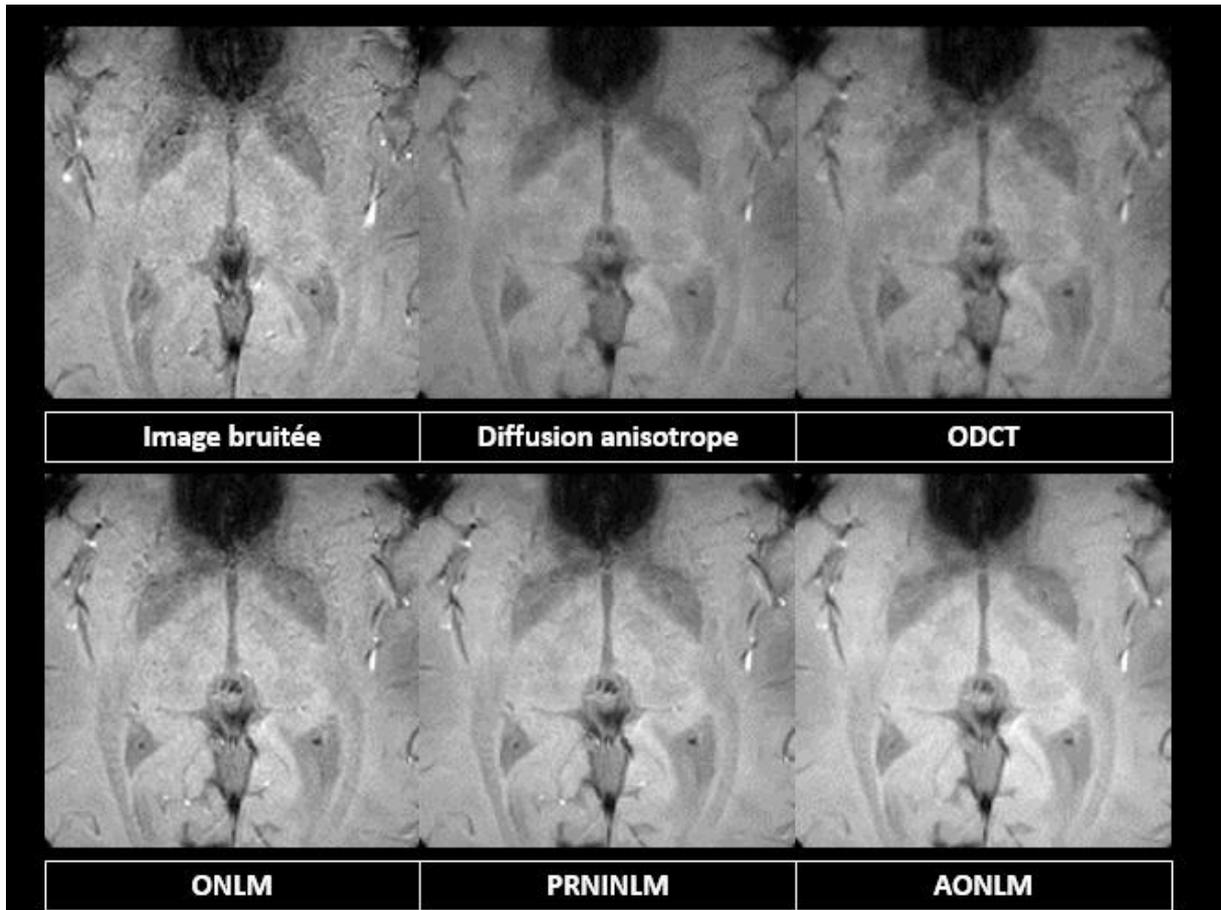


FIGURE 18 - ALGORITHMES DE SUPPRESSION DE BRUIT

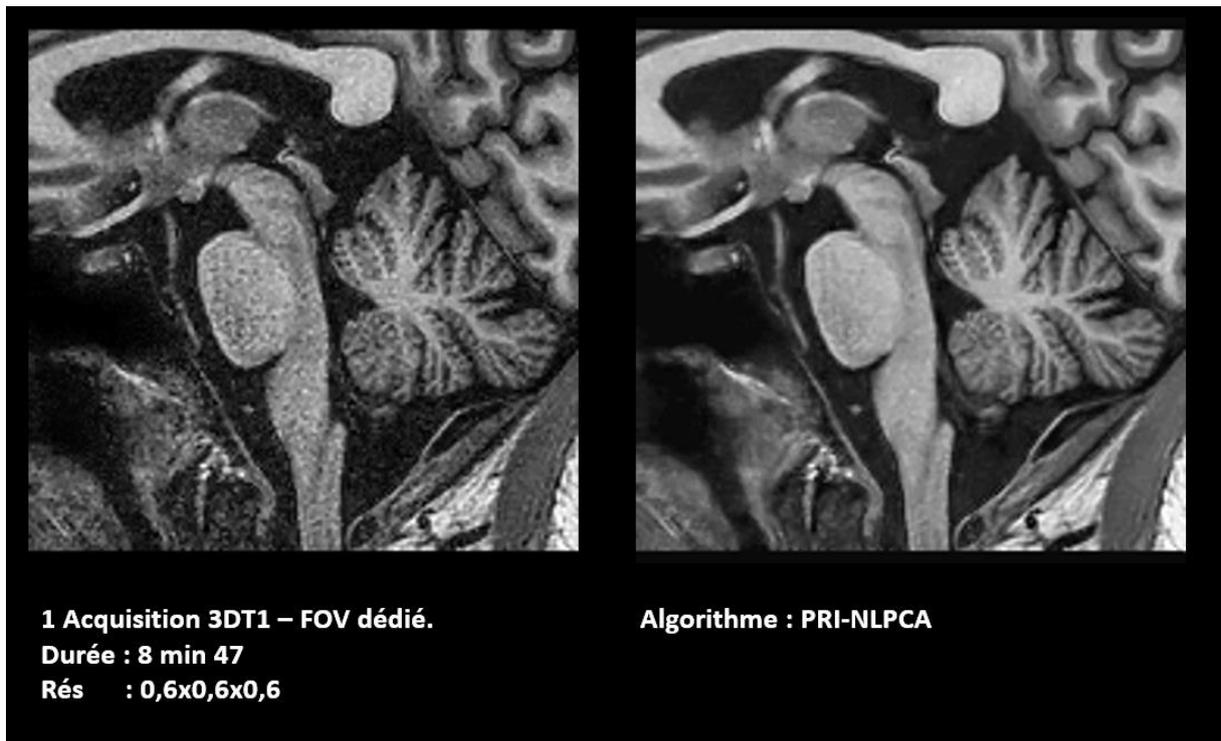


FIGURE 19 - 3D T1 FOV DEDIE

L'algorithme PRI-NLPCA présente donc un véritable intérêt pour l'imagerie haute résolution, avec FOV dédié, pour le 3D T1. De plus étant donné que ce type d'image est de l'écho de spin, la plupart des artéfacts que l'on rencontre avec l'imagerie de susceptibilité et de diffusion sont très faibles. Ceci nous permet d'acquérir directement une imagerie avec des voxels isotropes.

L'ensemble des algorithmes utilisés ici possèdent différents paramètres qui peuvent plus ou moins optimiser de filtrage du bruit. Les paramètres utilisés, pour la comparaison sont restés fixes. Ils sont présentés dans la tableau ci-dessous :

| Diffusion          | NLM                | AONLM | multi-ONLM | ODCT | ONLM | PRNINLM |
|--------------------|--------------------|-------|------------|------|------|---------|
| Kappa : 2          | Rayon du Patch     | 1     | 1          | 1    | 1    | 1       |
| Lamba : 0,1        | Volume voisin      | 3     | 3          | 3    | 3    | 3       |
| Nb, Itérations : 3 | Valeur de filtrage | 1     | 1          | 1    | 1    | 1       |

TABLEAU 6 - PARAMETRES ALGORITHMES

La plupart des algorithmes ne prennent pas en compte le bruit non-stationnaire, c'est-à-dire résultant d'une acquisition avec un facteur d'accélération (SENSE/GRAPPA). Pour chacun des algorithmes l'estimation du bruit Ricien est fait au préalable, cela lié au SENSE de Philips. Sur une machine Siemens, avec le facteur GRAPPA, le bruit suis une loi du Chi non centré. Le choix de l'algorithme AONLM est donc préférentiel, en raison de la possibilité d'utiliser le Facteur SENSE et prendre en compte le bruit non-stationnaire (Tableau 7).

| Conditions Acquisitions | AONLM  | multi-ONLM | ODCT   | ONLM   | PRNINLM |
|-------------------------|--------|------------|--------|--------|---------|
| Bruit stationnaire      | Oui    | Oui        | Oui    | Oui    | Oui     |
| Bruit Non stationnaire  | Oui    | Non        | Non    | Non    | Non     |
| Espace de Fourier       | Entier | Entier     | Entier | Entier | Entier  |

TABLEAU 7 - PARAMETRES D'ACQUISITIONS

Les méthodes de réduction du bruit introduisent souvent d'autres perturbations, tel qu'un effet de lissage ou une perte des contours, mais celles-ci peuvent être moins importantes dans les applications médicales que le bruit original. Comme vu à la partie théorique, l'utilisation d'un facteur d'accélération est utile pour le temps d'acquisition mais entraîne une baisse automatique du SNR. Que ce soit pour une optimisation ou non des séquences, l'utilisation des algorithmes de suppression du bruit avec comme modèle de distribution Ricien ou Chi non centré, sont de plus en plus recommandé. Notons également, du fait que certaines autres acquisitions tel l'ASL ou fMRI utilisent des facteurs d'accélération très élevés, ces types d'algorithmes peuvent être également utilisés.

Concernant les images pondérées en fonction de la diffusion (DWI), elles présentent normalement un faible rapport signal/bruit (SNR) en raison de la présence de bruit provenant du processus de mesure. Ceci est dans la définition même de l'imagerie de diffusion qui recherche le signal lié aux molécules d'eau diffusant au sein du tissu. Cela complique et biaise l'estimation des paramètres quantitatifs de diffusion. En effet, des niveaux de bruit élevés faussent les mesures en raison de la nature non gaussienne du bruit, ce qui peut à son tour conduire à une estimation fautive et biaisée des paramètres quantitatifs de diffusion. De plus, comme vu plus haut, l'utilisation de techniques d'accélération pendant l'acquisition conduit à une distribution du bruit variant dans l'espace, qui dépend de la méthode d'accélération parallèle mise en œuvre sur l'IRM.

J. V. Manjon et al (2014) ont proposé une méthode de débruitage « LPCA » lié à l'imagerie 4D. Cette méthode tient compte de la nature multidirectionnelle des ensembles de données tels que ceux utilisés en imagerie par diffusion. En effet, si des données de haute dimension ont une structure multiple, alors elles peuvent être approximées dans un espace de dimension inférieure. L'analyse en composantes principales (ACP) est la méthode linéaire standard pour cette tâche. Ce filtre réduit le bruit aléatoire en diminuant localement les composantes principales moins significatives en utilisant une approche « overcomplete ».

Samuel St Jean et al (2016), ont proposé un algorithme « NLSAM », où ils appliquent un cadre statistique pour convertir le bruit distribué de Chi/Ricien et non central, stationnaire et non stationnaire, en bruit distribué gaussien, en supprimant le biais. Globalement, cette méthode restaure les informations perceptuelles, supprime le biais de bruit dans les métriques communes de diffusion, restaure la cohérence des pics extraits et améliore la reproductibilité de la tractographie sur l'ensemble des données synthétique.

| <b>b 500</b>       |                 |                  |
|--------------------|-----------------|------------------|
| <b>Algorithmes</b> | <b>SNR (dB)</b> | <b>PSNR (dB)</b> |
| LPCA               | 22,9358         | 24,4819          |
| NLSAM              | 22,8799         | 24,5144          |

| <b>b 900</b>       |                 |                  |
|--------------------|-----------------|------------------|
| <b>Algorithmes</b> | <b>SNR (dB)</b> | <b>PSNR (dB)</b> |
| LPCA               | 21,6563         | 25,5193          |
| NLSAM              | 21,7741         | 25,5032          |

| <b>b 2000</b>      |                 |                  |
|--------------------|-----------------|------------------|
| <b>Algorithmes</b> | <b>SNR (dB)</b> | <b>PSNR (dB)</b> |
| LPCA               | 19,4821         | 27,3179          |
| NLSAM              | 20,021          | 28,0367          |

TABLEAU 8 - SNR ALGORITHME DE SUPPRESSION DE BRUIT DTI

Ces deux algorithmes reposent sur la quantité du nombre de directions. Plus elle est élevée, plus la suppression du bruit au travers des volumes sera viable. Dans notre cas le nombre de direction est resté à 32. Les deux algorithmes présentent des résultats équivalents pour des valeurs b entre 1000 et 500. Néanmoins, à mesure que cette valeur augmente, l'algorithme NLSAM présente un meilleur rapport diffusion sur bruit (Tableau 8, Fig. 20&21).

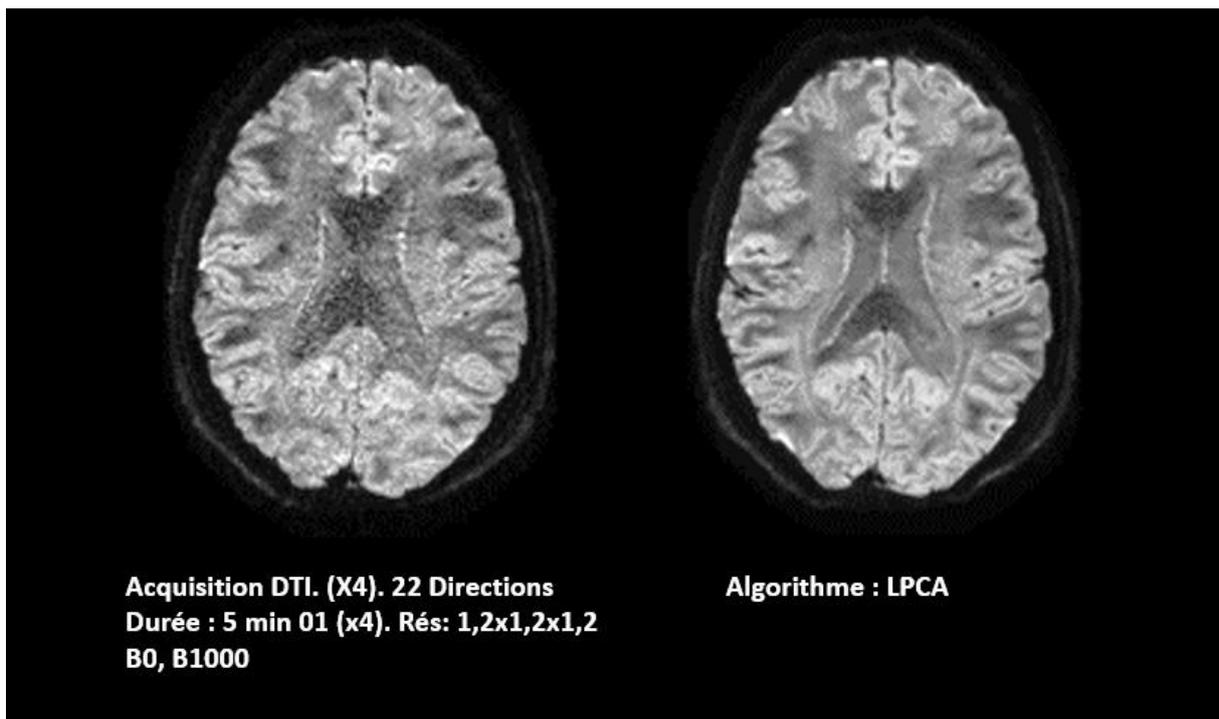


FIGURE 20 - ALGORITHME LPCA

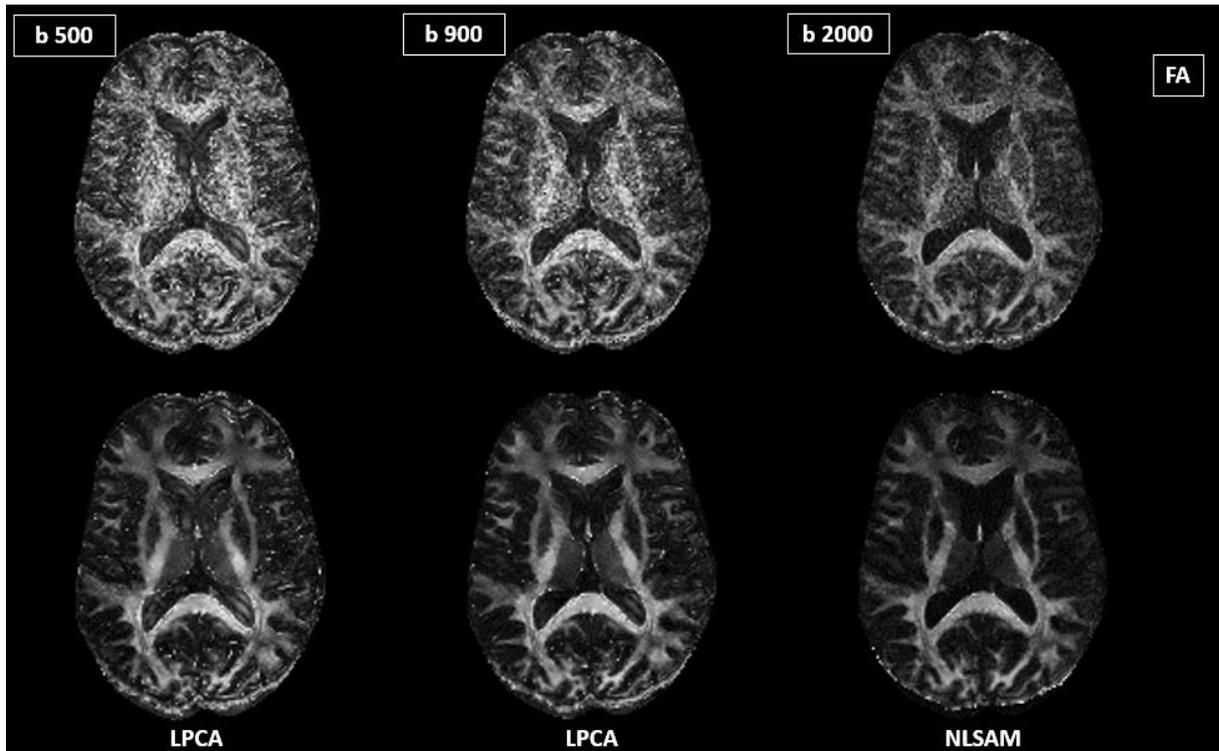


FIGURE 21 - FRACTION D'ANISOTROPIE EN FONCTION DE L'ALGORITHME DE SUPPRESSION DE BRUIT ET VALEUR DE B

Pour en revenir à l'imagerie de susceptibilité, les algorithmes de suppression de bruit peuvent également être appliqués sur les images pondérées en susceptibilité (SWI). C'est justement sur ce type d'images, non quantitative, que l'identification de structures se fera par la suite (Fig.22).

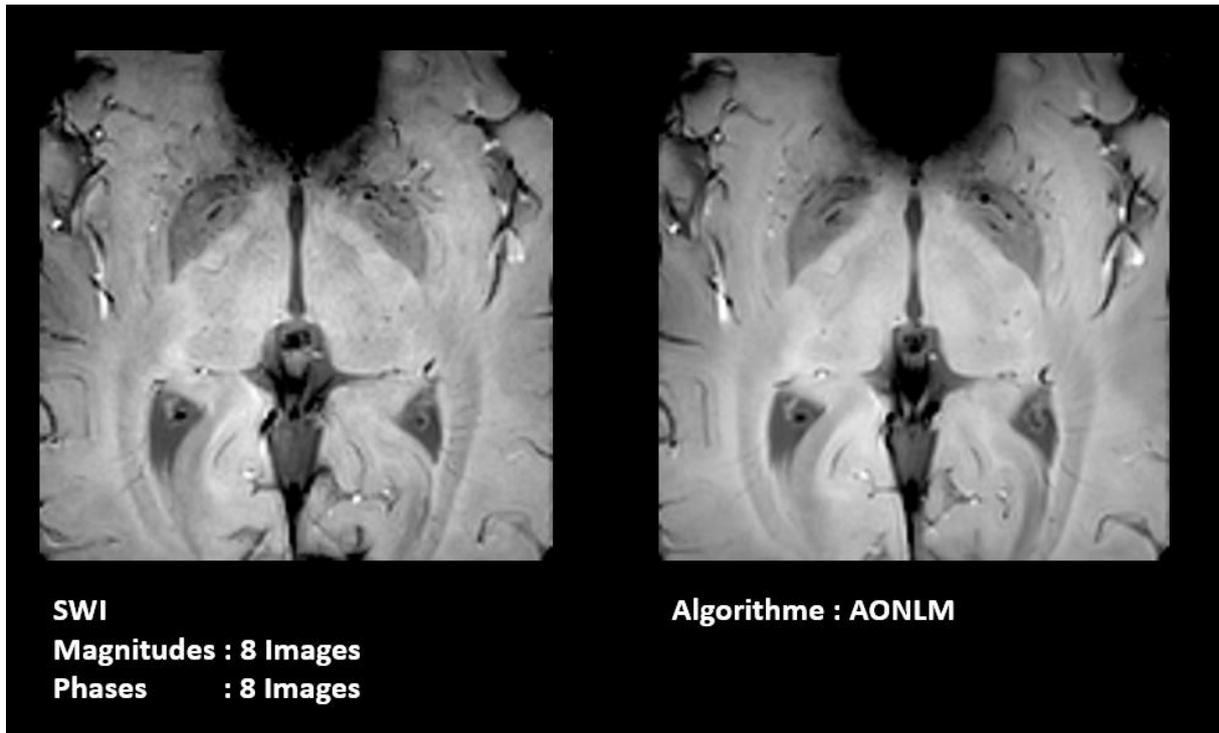


FIGURE 22 – SWI A GAUCHE, SWI FILTREE AVEC AONLM

L'imagerie SWI présente déjà un très bon rapport signal sur bruit du fait qu'elle utilise l'ensemble des TE (8 dans notre cas) aussi bien de magnitude que de phase pour être construite. C'est le filtrage de la phase qui est responsable d'une imagerie SWI ressortant les vaisseaux, ou favorisant le contraste tissulaire. Les étapes d'obtention de l'imagerie SWI sont décrites à la fin de ce chapitre. La figure 22 représente une SWI avec amélioration du contraste tissulaire puis filtrée avec l'algorithme AONLM.

En conclusion, les résultats obtenus suggèrent que l'application de ces types de filtres améliorent grandement la qualité visuelle des images sans pertes de détails significatifs, et peuvent être bénéfique à de nombreuses techniques quantitatives qui reposent sur la bonne qualité des données. En ce sens, des applications telles que la segmentation, la tractographie, le recalage, ou encore la relaxation peuvent tirer profit des données améliorées produites, surtout qu'un très grand ensemble des imageries en clinique ou recherche aujourd'hui utilisent des facteurs d'accélération permettant de diminuer le temps d'acquisition au détriment d'une augmentation du rapport signal/bruit.

### CORRECTION DE L'INHOMOGENEITE.

La correction d'inhomogénéité dans notre cas concerne principalement les imageries de type écho de gradient. Lors de l'acquisition d'images, l'inhomogénéité présente dans la bobine de radiofréquence se manifeste généralement sur l'image reconstruite par un effet d'ombrage lisse (Fig.23). De plus au fur et à mesure que la valeur du TE augmente, l'inhomogénéité croit.

Bien que ce ne soit pas un problème grave pour le diagnostic radiologique qualitatif, la plupart des méthodes quantitatives automatisées, reposent sur l'hypothèse qu'un tissu donné est représenté par des intensités voxel similaires dans toutes les données. Par conséquent, tout paramètre estimé à partir de données non homogènes sera fortement influencé par la présence de cet artefact. La correction des données artéfactuelles non homogènes doit être une étape obligatoire dans l'application de toute analyse IRM quantitative. Autrement dit, cet artefact peut détériorer considérablement la performance de tout algorithme de traitement d'image qui utilise des intensités comme caractéristique.

Dans le cas des imageries sur cerveau entier, l'ensemble du cerveau est affecté par ce biais, pouvant notamment fausser les calculs des cartes paramétriques (Fig.23 et 25). On retrouve également cet artefact, en moindre mesure, sur les imageries du tronc avec un FOV dédié (Fig.24).

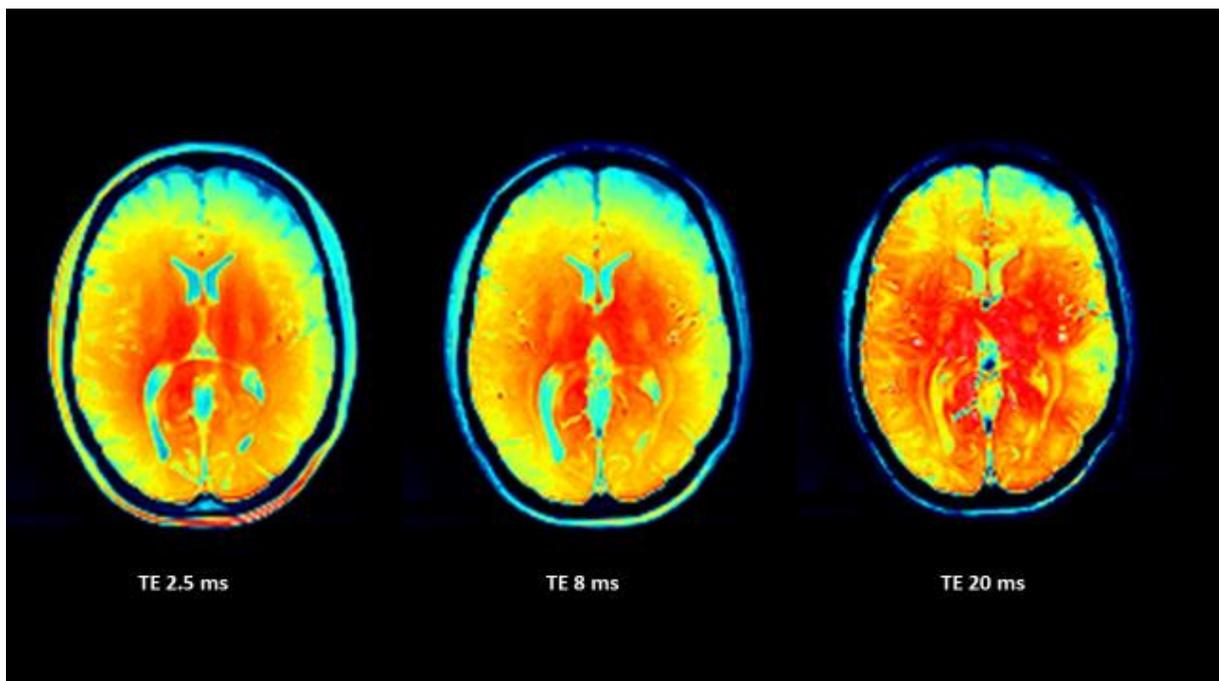


FIGURE 23 - INHOMOGENEITE EN FONCTION TE

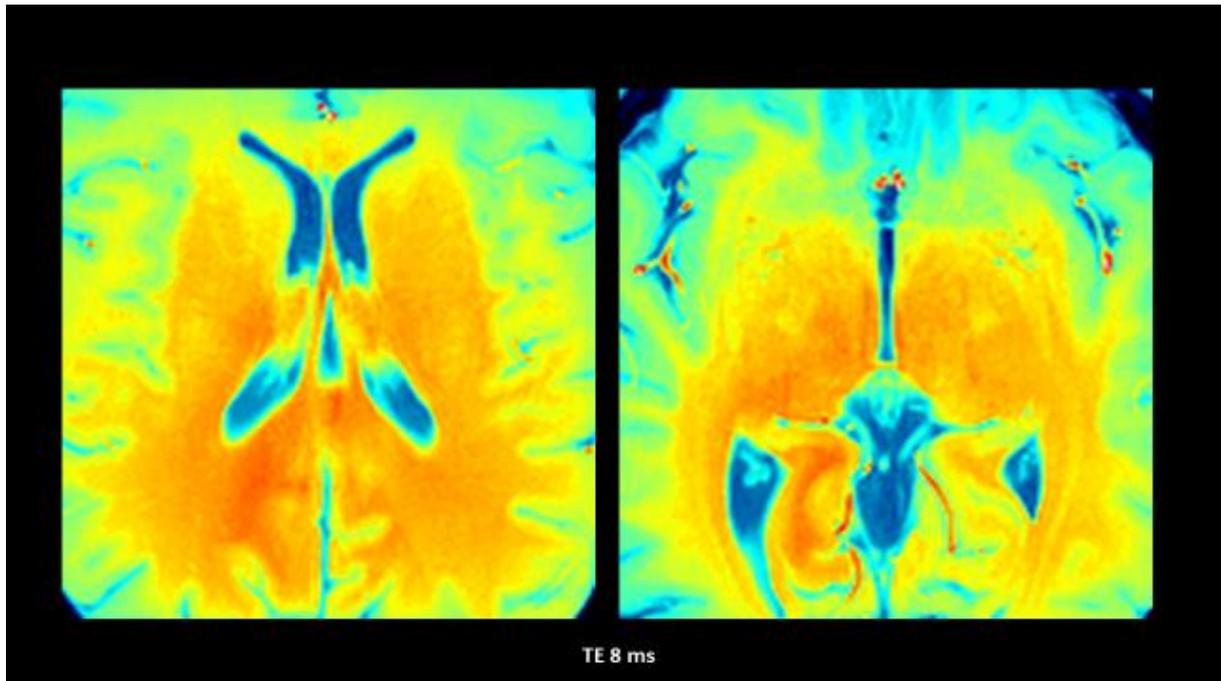


FIGURE 24 - INHOMOGENEITE EN FONCTION TE – TC

José V. Manjón et al, ont proposé une méthode de correction automatique de cet artefact à l'aide d'une approche non paramétrique, allant d'une approximation grossière à fine, qui permet de modéliser des champs de polarisation avec différentes gammes de fréquences sans supervision de l'utilisateur. Associée à fonction de coût liée à l'entropie basée sur la combinaison des caractéristiques d'intensité et de gradient de l'image, elle permet une mesure plus robuste de l'homogénéité. De plus, l'intérêt pour nous de cette méthode est sa facilité à pouvoir être utiliser dans un environnement clinique. En effet, elle est entièrement automatique et ne comporte aucun paramètre d'entrée, autre que ceux contenu dans un fichier DICOM.

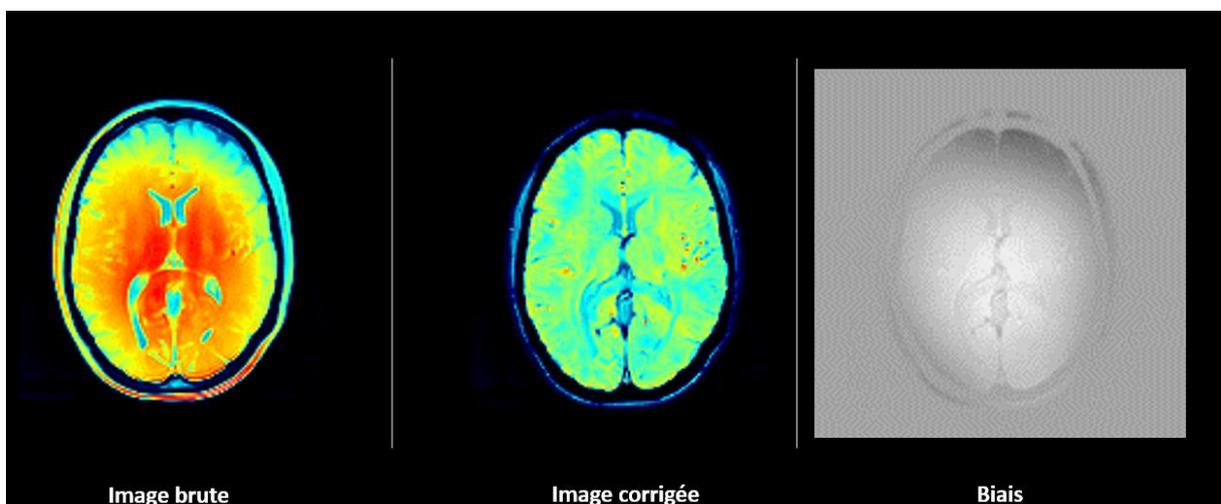


FIGURE 25 - CORRECTION DE L'INHOMOGENEITE - ACQUISITION CERVEAU

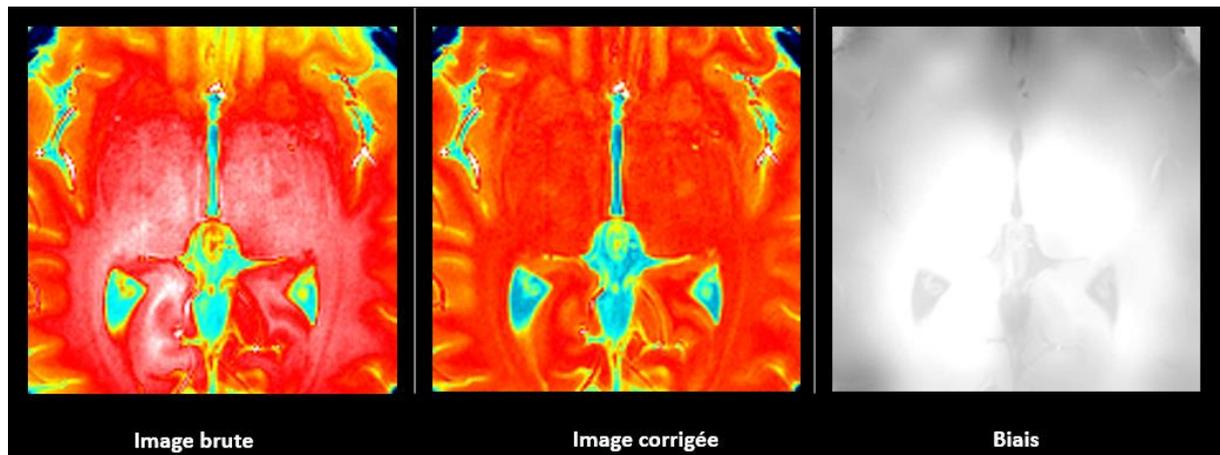


FIGURE 26 – CORRECTION DE L'INHOMOGENEITE. ACQUISITION TRONC CEREBRAL DEDIEE

Cette algorithme basé sur l'entropie du gradient d'intensité a été comparée, dans les travaux de J.V. Manjon, et s'est montré compétitif, à deux méthodes largement utilisées pour la correction d'inhomogénéité : N3 (Sled et al., 1998) et la méthode de correction de biais du logiciel SPM basée sur la minimisation de l'entropie (Ashburner, 2002). La comparaison reposée sur l'étude du coefficient de variation normalisé de la substance blanche, de la substance grise pour les 13 sujets. La méthode utilisant l'entropie du gradient a obtenu les meilleurs résultats dans tous les cas (Manjón et al., 2007). Par ailleurs, aucune hypothèse n'est faite concernant la distribution de l'intensité ou la structure des données, ce qui permet de l'utiliser également sur une acquisition tel que la nôtre.

La figure 27 permet de visualiser un histogramme d'une acquisition tronc cérébral dédiée, avant et après correction de l'inhomogénéité. Les intensités des voxels après correction sont retrouvées, expliquant sur l'image de la figure 26, l'homogénéité directement perceptible au travers de l'ensemble des tissus.

De plus, dans notre cas où nous cherchons directement des paramètres physiques que l'on souhaite attribuer aux tissus, l'application de cet algorithme sur chacun des échos, montre une grande différence d'homogénéité sur les cartes paramétriques. La figure 28 illustre ces propos en montrant une cartographie du taux de relaxation  $T2^*$  avant et après correction. La quantification des structures au travers de ROI/Labels spécifiques et de l'indice moyen qui en ressort en sont plus renforcés. La distribution des valeurs liées à l'inhomogénéité du champ entre moins en compte, (la distribution est plus resserrée – Fig. 27) permettant ainsi l'amélioration de la mesure d'un potentiel marqueur.

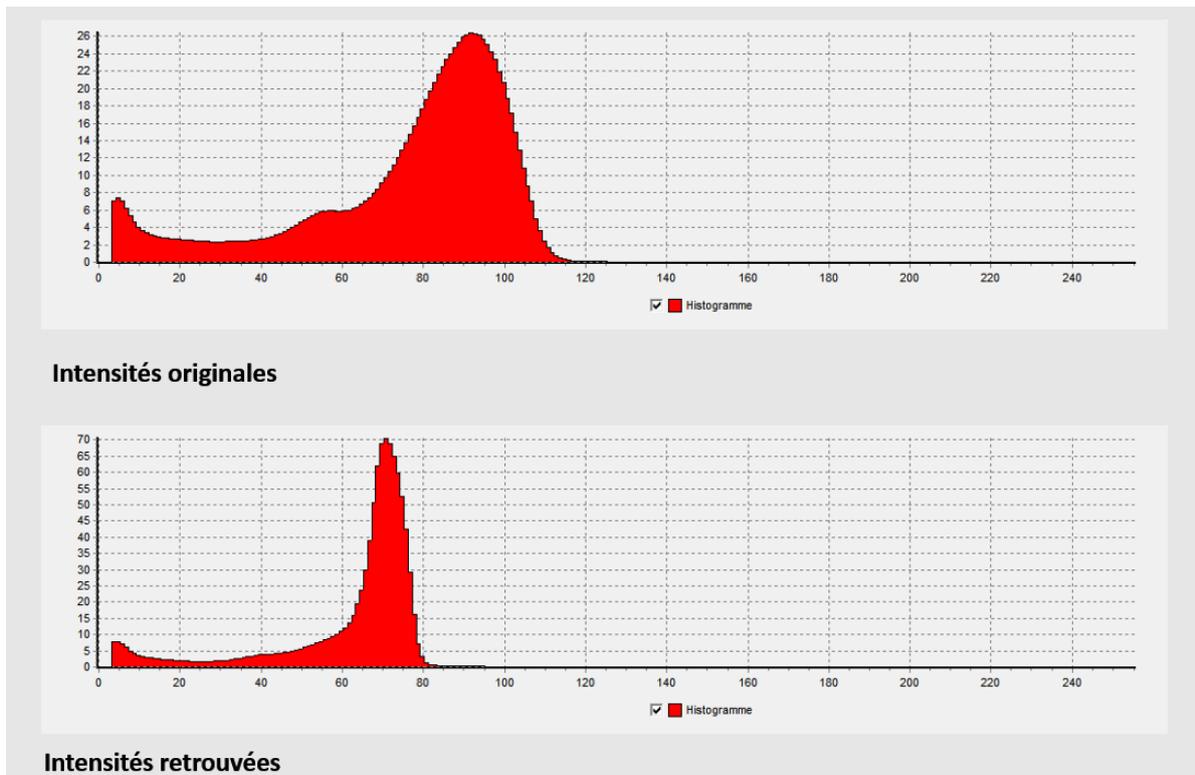


FIGURE 27 - HISTOGRAMMES DES DONNEES DU TRONC AVANT ET APRES LA CORRECTION

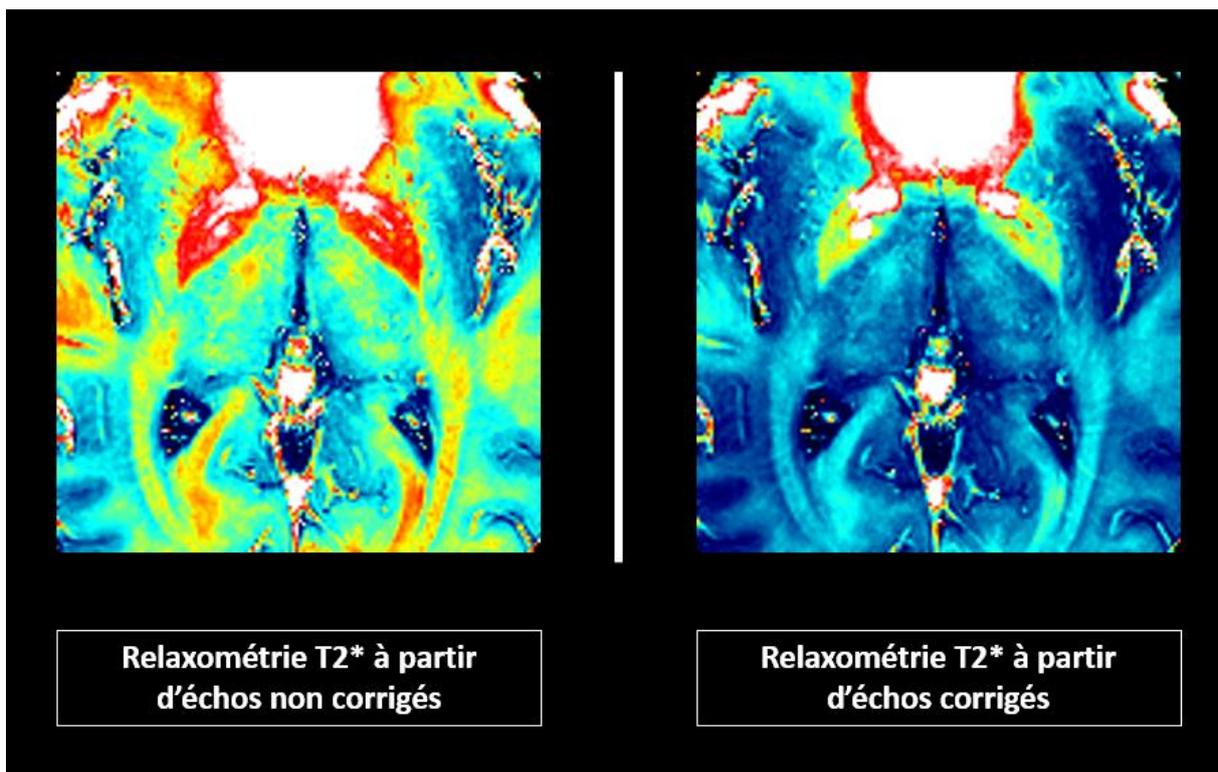


FIGURE 28 - R2\* AVEC ET SANS ECHOS CORRIGES DE L'INHOMOGENEITE

## SUPER RESOLUTION + FILTRE D'AMELIORATION LOCAL DU CONTRASTE

Une fois les étapes de suppression de bruit puis de correction de l'inhomogénéité appliquées sur les images RM brutes, l'ensemble des cartes paramétriques est calculé. Dans le cas présenté ici, l'imagerie du fer, les types de cartes produites sont la relaxométrie T2\*, la QSM puis la SWI.

La SWI n'est pas une carte paramétrique, sur laquelle on peut réaliser des mesures quantitatives. Toutefois, du fait de sa réserve de signal et de la combinaison des différentes imageries de magnitudes et de phases, elle possède un véritable intérêt pour l'identification de structure. Elle permet de faire plus ou moins ressortir, en fonction des paramètres de filtrage des imageries de phases, certains tissus.

C'est sur ce type d'imagerie que nous allons utiliser pour comparer l'algorithme de Non Local MRI upsampling, avec les interpolations classiques. Dans de nombreuses acquisition IRM, les images obtenues doivent être suréchantillonnées pour correspondre à une résolution spécifique, ce qui est notre cas. La dimension des images dans la direction z étant plus grande que pour la dimension planaire. La plupart du temps, les techniques d'interpolation d'images sont traditionnellement appliquées. Cependant, l'interpolation traditionnelle n'est pas en mesure de récupérer l'information à haute fréquence de la haute résolution. La méthode de sur-échantillonnage ici permet de récupérer une partie de cette information à haute fréquence, en utilisant une reconstruction adaptative par patch basée sur les données propres, en combinaison avec une cohérence de sous-échantillonnage.

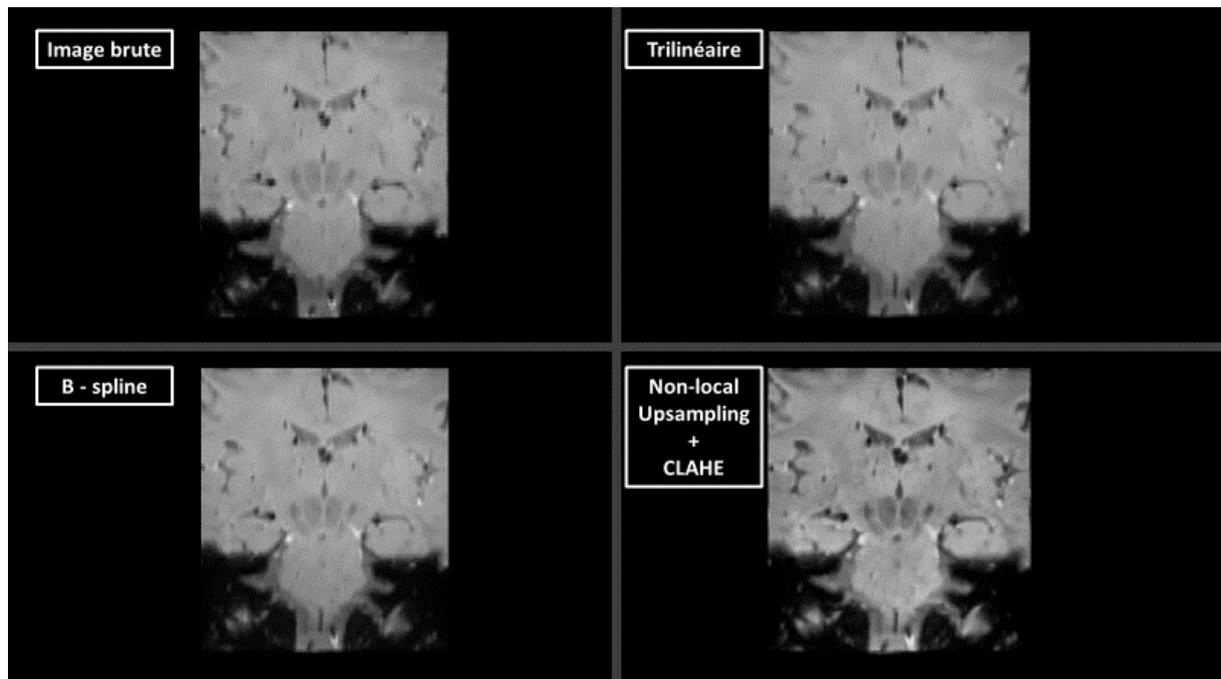


FIGURE 29 - COMPARAISON INTERPOLATION

De plus, afin d'accentuer le contraste des structures dans l'images nous procédons à un filtre d'amélioration local du contraste (CLAHE). Le but étant de procéder à une égalisation adaptative de l'histogramme. Ce filtrage supplémentaire n'est appliqué que sur l'imagerie SWI et non sur les cartes paramétriques. La justification est simple, la modification des cartes paramétriques peut fausser les mesures à partir d'elles.

L'idée générale ici, est de comparer avec des interpolations classiquement utilisées, tel l'interpolation plus proche voisin, trinéaire ou encore l'interpolation B-Spline avec la technique de super-résolution. La figure 29 présente un résultat global, en vue coronale, de l'imagerie du tronc. La technique « non-local Upsampling » combinée avec la technique CLAHE présente visuellement le meilleur rendu. La figure 30 montre l'évolution du PSNR pour chacun des algorithmes. Ce terme technique permet de d'illustrer le rapport entre la puissance maximale possible d'un signal et la puissance du bruit corrompu qui affecte la fidélité de sa représentation. Le meilleur résultat ici est pour le « non-local Upsampling », sans l'application du filtre CLAHE.

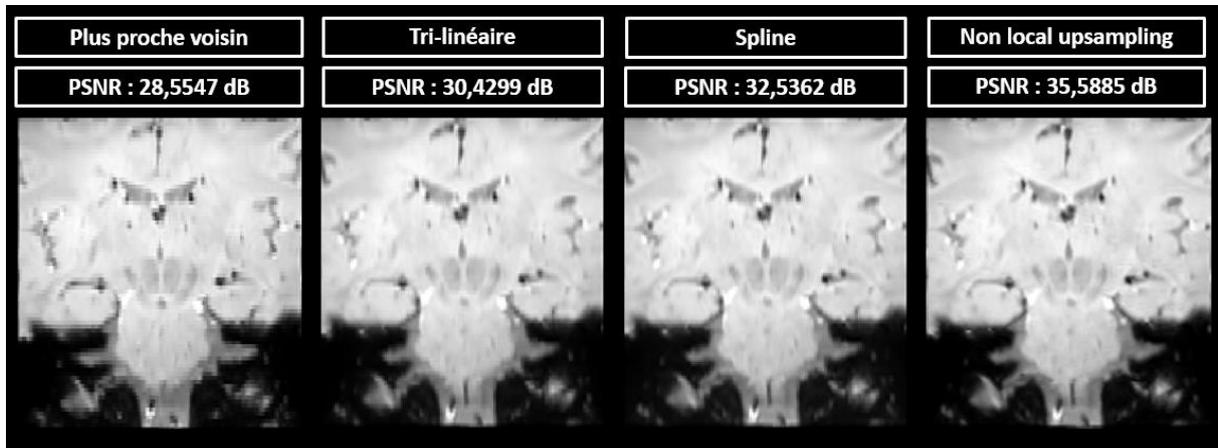


FIGURE 30 - EVOLUTION DU PSNR EN FONCTION DES INTERPOLATIONS

La méthode « non-local Upsampling » utilisée ici nécessite une interpolation initiale pour lancer le processus de reconstruction. Dans nos expériences, conformément au travaux de J.V. Manjon et P. Coupé, nous avons utilisé l'interpolation B-spline de 4ème ordre telle qu'implémentée dans MATLAB 7.4 (Mathworks Inc.) (Fig. 31).

Le schéma de reconstruction non locale basé sur des patches a trois paramètres libres. Il s'agit notamment du rayon  $v$  du volume de recherche  $X$ , du rayon  $f$  du patch 3D utilisé pour calculer la similitude entre les voxels et du degré de filtrage  $h$ . Les paramètres  $v$  et  $f$  ont été fixés à 3 et 1, ce qui représente respectivement  $7 \times 7 \times 7$  et  $3 \times 3 \times 3$  fenêtres de voxels. Ces valeurs de paramètres ont été choisies pour permettre le meilleur compromis en le PSNR, qui est une mesure de distance invariante, couramment utilisée dans le traitement des images, la mesure rapport signal sur bruit, et pour terminer le temps de calcul.

En ce qui concerne le paramètre  $h$ , une approche décrementielle a été utilisée pour fixer sa valeur de la même manière que Buades et al. (2005), et J.V. Majon (2010). Un ensemble d'indicateurs décroissants, notés  $h$ , ont été utilisées jusqu'à ce qu'aucune différence significative n'ait été constatée entre les valeurs des résultats et les valeurs  $h$  consécutives ( $h = [r/2, r/4, r/8, \dots]$ ). Chaque valeur de  $h$  est utilisée jusqu'à ce qu'aucune différence significative ne soit constatée, ceci pour deux itérations consécutives. A l'étape suivant la valeur de  $h$ , soit le degré de filtrage, est diminuée de moitié.

Dans nos expériences, nous retrouvons également que la différence d'image n'était pas significative lorsque le MAD entre les itérations est inférieur à une valeur donnée seuil :  $tol = 0,002r$  (soit  $r$  l'écart-type d'intensité de l'objet imagé). Autrement dit, l'évolution du PSNR se fait en fonction des itérations (il augmente de manière non linéaire avec les différentes valeurs de  $h$ ), et la valeur du MAD entre chaque itération diminuera au fur et à mesure de l'incrémentation (ceci pour une valeur  $h$  donnée).

Toutefois, pour un meilleur résultat visuel, il intéressant de noter que lorsque l'on utilise moins de 4 répétitions pour une moyenne par écho, cette valeur seuil doit être ajustée. Elle doit être moins importante. Néanmoins, dans notre cas nous avons toujours tenu à garder au moins 4 répétitions, justifiant le rapport signal sur bruit.

Pour terminer l'ensemble des paramètres utilisés ici sont choisis en fonction de nos paramètres d'image, c'est-à-dire la résolution et la matrice.

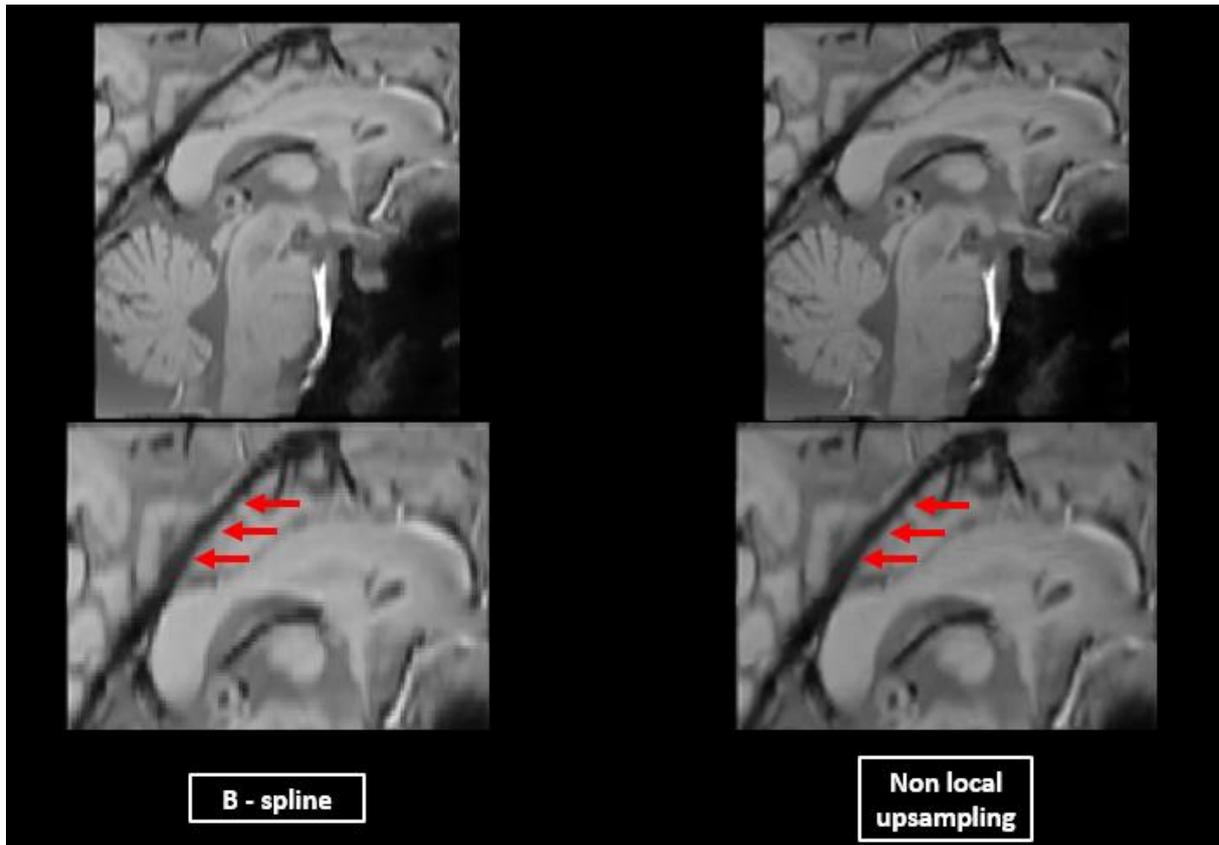


FIGURE 31 - COMPARAISON B-SPLINE 4EME ORDRE VS NON LOCAL UPSAMPLING

La figure 31 ci-dessus, illustre les différences visuelles, dont une symbolisée par des flèches rouges, entre les deux méthodes. Ici, n'est pas appliqué l'algorithme CLAHE, ce qui permet de vérifier le processus de reconstruction vs l'interpolation. En revanche pour la figure 32, la technique CLAHE, présentée ici sur l'image en coupe, montre l'amélioration de l'identification visuelle de certaines structures.

L'égalisation adaptative d'histogramme à contraste limité (CLAHE) permet d'améliorer le contraste des images. Elle diffère de l'égalisation d'histogramme classique en ce sens. La méthode adaptative calcule plusieurs histogrammes, chacun correspondant à une section distincte de l'image, et les utilise pour redistribuer les valeurs de clarté de l'image. Cette méthode permet d'améliorer le contraste local et la définition des contours dans chaque région d'une image.

Comme CLAHE fonctionne sur de petites régions de l'image, plutôt que sur l'image entière, la fonction de transformation du contraste pour chaque petite région est individuelle. Le contraste de chaque petite région est amélioré. Les petites régions voisines sont ensuite combinées par interpolation bilinéaire pour éliminer les frontières artificiellement induites.

L'algorithme CLAHE est appliqué que sur l'imagerie SWI qui permettra de faire des régions d'intérêt plus précises, qu'on appliquera a posteriori aux cartes paramétriques. C'est ce qui est montré dans la partie suivante avec l'identification de structures qui sont habituellement non-visible sur les acquisitions cerveau entier, mais que nous pouvons distinguer avec la méthode mise en place ici.

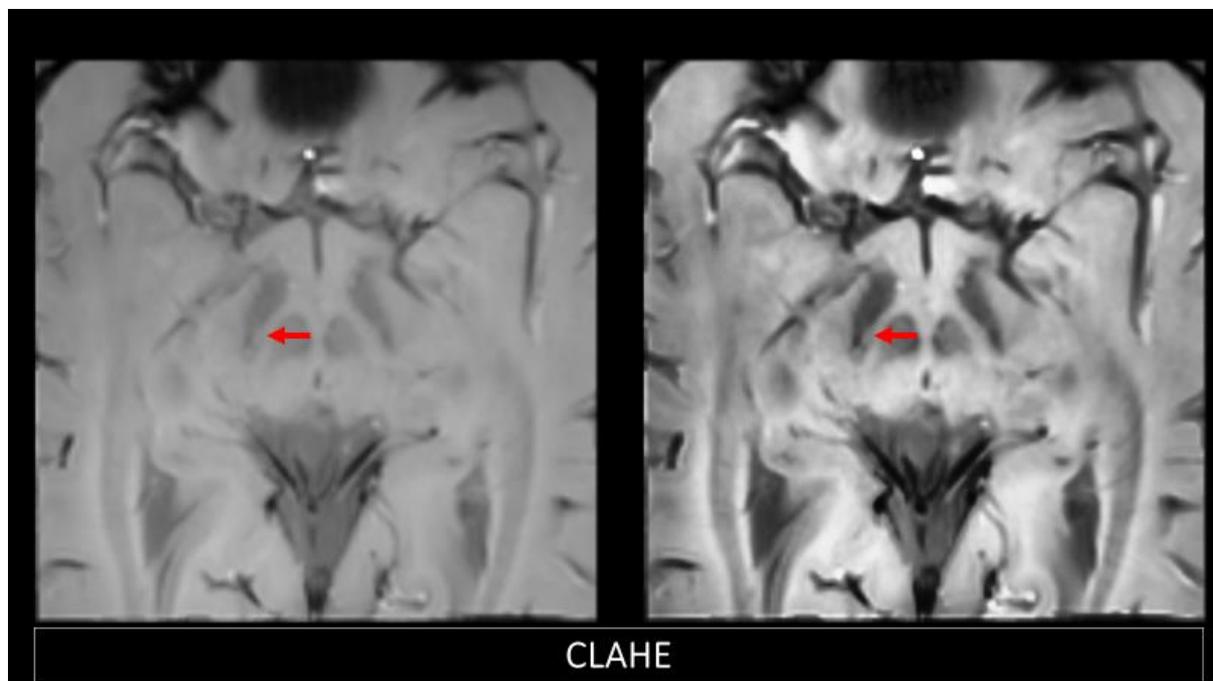


FIGURE 32 - ILLUSTRATION DE LA TECHNIQUE CLAHE

### 3.10. PARTIE 2 : TEST DES SEQUENCES OPTIMISEES SUR UNE POPULATION DE SUJETS

SAINS.

## Comparaison Cerveau entier vs Tronc cérébral

### 3.10.1. CONTEXTE

La *substantia nigra pars compacta* est une structure du mésencéphale contenant une population dense de neurones dopaminergiques (Björklund & Dunnett, 2007). La topographie et la dynamique de la perte de cellules dopaminergiques dans la substantia nigra est la marque distinctive de la maladie de Parkinson (MP) (FEARNLEY & LEES, 1991). Cette région présente également une concentration accrue de fer chez les patients atteints de MP comparativement aux témoins sains (Sofic, Paulus, Jellinger, Riederer, & Youdim, 1991). Récemment, une sous-région de la SN pars compacta connu sous le nom de nigrosome-1 (Damier, Hirsch, Agid, & Graybiel, 1999c) a été visualisée sur des images de contraste de susceptibilité magnétique à haute résolution chez des sujets sains (Blazejewska et al., 2013; Kwon et al., 2012). Le contraste entre le nigrosome-1 et les régions environnantes peut s'expliquer par des différences dans la concentration en fer. Chez les patients atteints de MP, cependant, il a été démontré que le contraste de susceptibilité magnétique entre les deux régions diminue de façon marquée (Blazejewska et al., 2013; Kwon et al., 2012). Également, les modèles de Braak amènent à attendre une forte corrélation avec la perte neuronale entre le locus cœruleus (LC) et la *substantia nigra* (SN) (Cosottini et al., 2014).

Dans des études antérieures, la structure du nigrosome-1 a été délimitée avec succès sur une IRM 7T à l'aide d'une imagerie à haute résolution (p. ex. résolution dans le plan de 0,3 mm) en pondération T2 ou bien en pondération en fonction de la susceptibilité (SWI) (Blazejewska et al., 2013). Cependant, à une intensité de champ inférieure (3T), cette structure était observée avec un contraste considérablement réduit sur les images 3D à haute résolution en pondération T2 (Schwarz et al., 2014). Ces limites ont nui à la fiabilité et à l'applicabilité de l'imagerie du nigrosome-1 à l'IRM 3T, malgré quelques études réussies qui ont démontré l'utilité de cette approche (Cosottini et al., 2014; Schwarz et al., 2014; Sung, Noh, Lee, & Kim, 2016). Pour la structure du locus cœruleus, une IRM sensible à la neuromélanine utilisant un système 3-Tesla permet de visualiser les changements associés à la perte neuronale du LC et de la SN chez les patients atteints de la maladie de Parkinson avec une sensibilité élevée.

Récemment, de nouvelles méthodes ont été proposées pour améliorer les contrastes de susceptibilité magnétique. Une première approche consiste à combiner des images de magnitude d'écho de gradient (GRE) au lieu d'utiliser une seule image d'écho pour améliorer le SNR. Cette approche a démontré une précision relativement élevée dans le diagnostic de PD à 3T (Noh, Sung, Lee, & Kim, 2015). Une alternative aux images de magnitude est l'imagerie pondérée en fonction de la susceptibilité (SWI), qui

utilise l'information de phase comme masque de pondération pour augmenter les contrastes de susceptibilité (Haacke, Xu, Cheng, & Reichenbach, 2004). D'autres approches liées au contraste de susceptibilité sont les images de phase (ou de fréquence) GRE et la cartographie quantitative de susceptibilité (QSM), qui ont toutes deux montré une bonne sensibilité aux contrastes de susceptibilité magnétique et sont de plus en plus appliquées ces dernières années (C. Liu, Li, Tong, Yeom, & Kuzminski, 2015b).

Toutefois, pour ces différentes méthodes, la résolution spatiale et les rapports signal/contraste sur bruit limités, peuvent ne pas fournir de marqueurs morphologiques et quantitatifs fiables de la dégénérescence neuronale dans la SN pour visualiser des changements, dans au moins deux plans de l'espace. L'optimisation de l'imagerie est donc primordiale pour l'exploration du tronc à 3T. La grande majorité des séquences traditionnelles ne permettent pas son exploration et la différenciation des structures. La résolution spatiale est généralement peu élevée et les divers réglages qui visent à maximiser le contraste du reste du cerveau ont l'effet contraire sur le pont en favorisant la présence des artefacts et le manque de contraste. L'imagerie du tronc, qu'elle soit anatomique pour différencier les structures ou quantitative pour la définition de biomarqueurs, nécessite donc une optimisation spécifique.

Dans cette étude, notre but est de démontrer l'utilité potentielle des différents algorithmes dont les résultats ont été présentés ci-dessus, pour visualiser et quantifier les structures du nigrosome-1 et du locus cœruleus. L'objectif ici est avant tout d'évaluer les nouvelles séquences mis au point, de montrer leur utilité vis-à-vis des séquences cerveau entier proches de celles précédemment utilisées notamment dans l'étude du chapitre 2.

Dans un premier temps une analyse qualitative est réalisée reposant sur l'identification de structures qui sont habituellement difficiles à visualiser sur les imageries cerveau entier. Ainsi, un anatomiste et une neuroradiologue ont identifié, sur les différentes images SWI reconstruites, les nigrosomes droit et gauche contenu dans la substance noire pars-compacta, ainsi que les locus cœruleus droit et gauche.

Dans un second temps une analyse quantitative est réalisée reposant sur la comparaison de valeurs moyennes (QSM et R2\*) de différents labels (ROI) segmentés automatiquement sur le T1 de chaque sujet. Les imageries cerveau et tronc dédiés sont recalés dans l'espace du T1 du sujet.

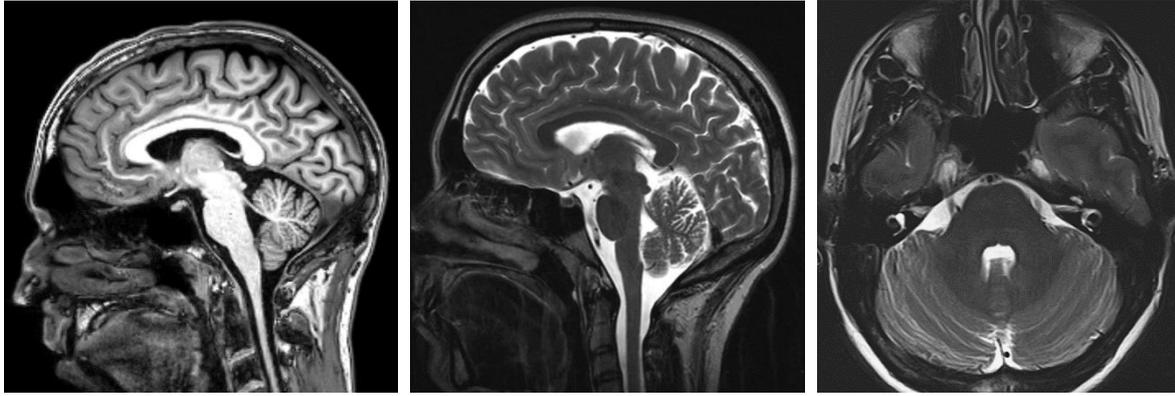


FIGURE 33 - SEQUENCES CERVEAU ENTIER

### 3.10.2. MATERIELS ET METHODES

#### ACQUISITION D'IMAGES

A partir des séquences échos de gradient présentées ci-dessus, une acquisition IRM 3T (Philips ACHIEVA dStream à aimant court et de diamètre 60 cm, bobine de tête à 32 canaux à réseau phasé) portant uniquement sur des volontaires sains, âgés de 18 à 40 ans, a été réalisée. 20 volontaires sains ont été amenés à passer le même protocole avec les séquences optimisées. Une étape de reproductibilité à également était mis en place. Ainsi, 5 volontaires sains parmi les 20 furent amenés à passer un nouvel examen d'IRM strictement identique à celui de l'étape précédente.

La carte d'acquisition de ce protocole se compose des séquences suivantes :

- 3D T1 cerveau entier. Imagerie anatomique légalement obligatoire et nécessaire pour certains recalages et délimitations de structures cérébrales. De plus la position des boîtes d'acquisitions se font à partir de cette image. Résolution :  $1.0 \times 1.0 \times 1.0 \text{ mm}^3$ . Durée : 4min30
- 3D multi-échos de gradients (3D-MGE) cerveau entier. Résolution :  $1.475 \times 1.475 \times 1.5$ . Durée : 5min32
- 3D multi-échos de gradients (3D-MGE) tronc cérébral dédié. Cette séquence est répétée 6 fois pour son évaluation. Les résultats présentés ci-dessous reposent sur la combinaison de 4 volumes. Résolution :  $0.67 \times 0.67 \times 1.5 \text{ mm}^3$ . Durée : 5min45. Répétée 6 fois.

La qualité de la quantification dépend étroitement de la qualité de l'échantillonnage (chap.3), c'est-à-dire le nombre de TE et du delta TE. L'échantillonnage doit avant tout être quantitatif c'est-à-dire que les effets des grandeurs d'influence sur le signal doivent être minimisés. Ceci est nécessaire pour que le signal recueilli soit directement proportionnel à la vraie valeur du signal de décroissance. Ce n'est pas directement le cas avec les séquences d'IRM car celles-ci sont dédiées à l'imagerie qualitative clinique.

Les principaux paramètres optimisés ici sont similaires pour l'imagerie cerveau entier et tronc cérébral dédié, afin de permettre une véritable comparaison. On retrouve comme paramètres similaires :

- Les paramètres de pondération et de niveau du signal : TR, angle de bascule, gradients spoiler, ordre de remplissage dans Fourier.
- Les paramètres d'échantillonnage temporel et des gradients : 1<sup>er</sup> TE, nombre de TE, delta-TE, sens de lecture.
- SENSE.
- Bande passante.

Seuls les paramètres de résolution spatiale X, Y, Z et sur-échantillonnage en phase diffèrent entre les deux séquences.

### TRAITEMENT D'IMAGES

Toutes les étapes de post-traitement ont été réalisées avec Devinette (MathWorks, Natick, MA).

- A partir des images complexes de chaque canal, les images d'amplitude et de phases par canaux ont été générées puis recombinaées [REF Phillips].
- Les images de magnitude des différents échos ont été combinées en une seule image par la racine de la somme des carrés. Elles ont été préalablement corrigées du bruit et de l'inhomogénéités. La cartographie T2\* est générée après ces corrections.
- Les images de phase des différentes TE ont été déroulées à l'aide d'un laplacien. Une fréquence combinée ( $\psi$ ) a été calculée dans chaque voxel [REF Philips].
- Sur les images de fréquence, le champ d'arrière-plan a été supprimé à l'aide d'un opérateur laplacien via la méthode HARPELLA, qui consiste simplement à éliminer les phases harmoniques de l'arrière-plan.
- La cartographie de susceptibilité (QSM) a été reconstruite à l'aide de la méthode améliorée des équations linéaires éparses et des moindres carrés (iLSQR). (Paramètres de reconstruction : tol 0.01 et seuil pour le masque 0.1).
- La QSM résultante a ensuite été traité pour générer un masque pour la pondération du contraste de la susceptibilité (création de la SWI). Le schéma suivant a été utilisé pour la génération du masque:

$$S_{masque}(\chi) = \begin{cases} 0, & \chi_{seuil} < \chi \\ (\chi_{seuil} - \chi) / \chi_{seuil}, & 0 < \chi < \chi_{seuil} \\ 1, & \text{sinon} \end{cases}$$

Où  $\chi$  est la valeur quantitative de susceptibilité (en unités ppm) calculée avant (étape numéro 4), et  $\chi_{seuil}$  est une valeur seuil paramétrique. Le seuil est déterminé visuellement pour obtenir un CNR optimal.

- L'image SWI a été générée en multipliant les images de magnitude combinées par le masque QSM.

$$SWI = (S_{masque})^m \times mag$$

Où  $m$  est le nombre de multiplications pour la pondération de susceptibilité et  $mag$  est l'image combinée de magnitude. Ce processus génère une image SWI. Les valeurs de  $m$  et de  $\chi_{seuil}$  ont été choisies en fonction des meilleurs contrastes. Après cette étape, est réalisée une égalisation non locale de l'histogramme (CLAHE) afin d'améliorer les bords de l'image.

Ces étapes décrites avant ont été réalisées aussi bien pour l'imagerie cerveau entier que tronc dédiée.

Un anatomiste et une neuroradiologue ont identifié deux régions d'intérêts (gauche et droite) correspondant au nigrosome-1 et au locus cœruleus sur les imageries SWI générées pour les volontaires sains. Dans cette étape, les coupes autour des parties inférieures du noyau rouge ont été évaluées et deux coupes consécutives ont été sélectionnées sur l'image reformatée orthogonalement via l'algorithme de super-résolution (Fig.34), pour l'identification du nigrosome-1. Dans les coupes sélectionnées, les régions ayant des hypo-intensités relatives ont été assignées comme régions voisines substantia nigra (Fig.36). Des coupes plus basses ont été sélectionnées pour l'identification des locus via leur hyper-intensités, qui se situent sous le plancher du 4<sup>ème</sup> ventricule (Fig.37).

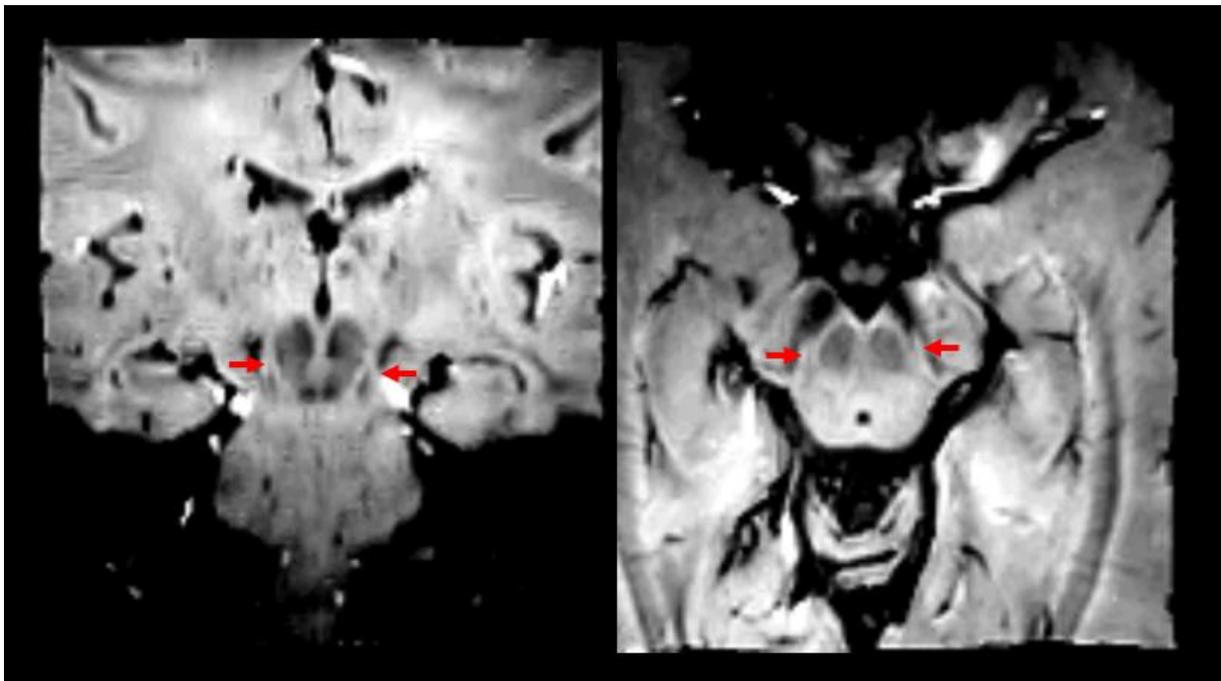


FIGURE 34 - LOCALISATION CORONALE ET AXIALE DU NIGROSOME-1

### **3.10.3. RESULTATS**

L'ensemble des résultats ici, reposent sur l'utilisation de 4 séquences TC-dédiées, en raison du choix expliqué dans la première partie. En effet, la combinaison d'images ajoutée aux différents traitements permet de se limiter à 4 séquences TC-dédiées sur les 6 acquises.

#### **ANALYSE QUALITATIVE**

Le premier résultat de l'analyse quantitative est une analyse visuelle entre l'imagerie basée sur cerveau entier et l'imagerie du tronc cérébral. Les artefacts que l'on retrouve habituellement sur l'imagerie cerveau entier sont moins présents, diminués, sur l'imagerie TC-dédiée. L'apport du champ de vue plus petit combiné à une haute résolution permet d'amoindrir les artefacts localisés dans la fosse postérieure.

La figure 35 se positionne dans les meilleures conditions pour comparer les phénomènes de distorsions. Ils sont matérialisés par des cercles rouges sur l'imagerie cerveau entier. Ces hyposignaux sont amoindries sur les imageries SWI. Ils sont accentués en revanche sur les échos les plus tardifs. Exactement ils croient à mesure que la valeur du TE augmente. Pour des calculs de cartographies paramétriques ( $R2^*$  ou QSM), ces déformations poseront un problème au niveau de l'ajustement de la décroissance mono-exponentielle. Typiquement, même si le sujet ne bouge pas durant l'acquisition, les artefacts de la fosse postérieure, quand la boîte d'acquisition est positionnée sur l'ensemble du cerveau, seront majorés entraînant des déplacements des structures anatomiques étudiées. Cette majoration aura un impact direct sur l'estimation paramétrique. Du fait des différentes distorsions qui croient à mesure de l'augmentation du TE, elles entraînent directement un artefact de représentation de l'anatomie. Autrement dit, les voxels qui dessinent un tissu dans les premiers échos, n'ont plus la même localisation spatiale à mesure de l'augmentation de la valeur du TE. Ainsi l'ajustement de courbe voxel à voxels en est perturbé. Même si des corrections peuvent être utilisées pour la prise en compte des distorsions, leurs propagations dans l'espace étant très variables, il convient plutôt d'optimiser l'acquisition afin d'identifier puis de minimiser ces artefacts.

L'utilisation d'une boîte plus petite permet simplement de ne pas acquérir la totalité du cerveau. Bien positionnée elle permet de ne pas encoder les zones où la susceptibilité est maximale du fait des gradients locaux au sein des interfaces tissulaires. Combinée avec une augmentation de la matrice et de la bande passante ces artefacts de susceptibilités magnétiques sont diminués, les zones vides de signal amoindries et les distorsions plus petites, garantissant un meilleur ajustement du signal de décroissance exponentiel.

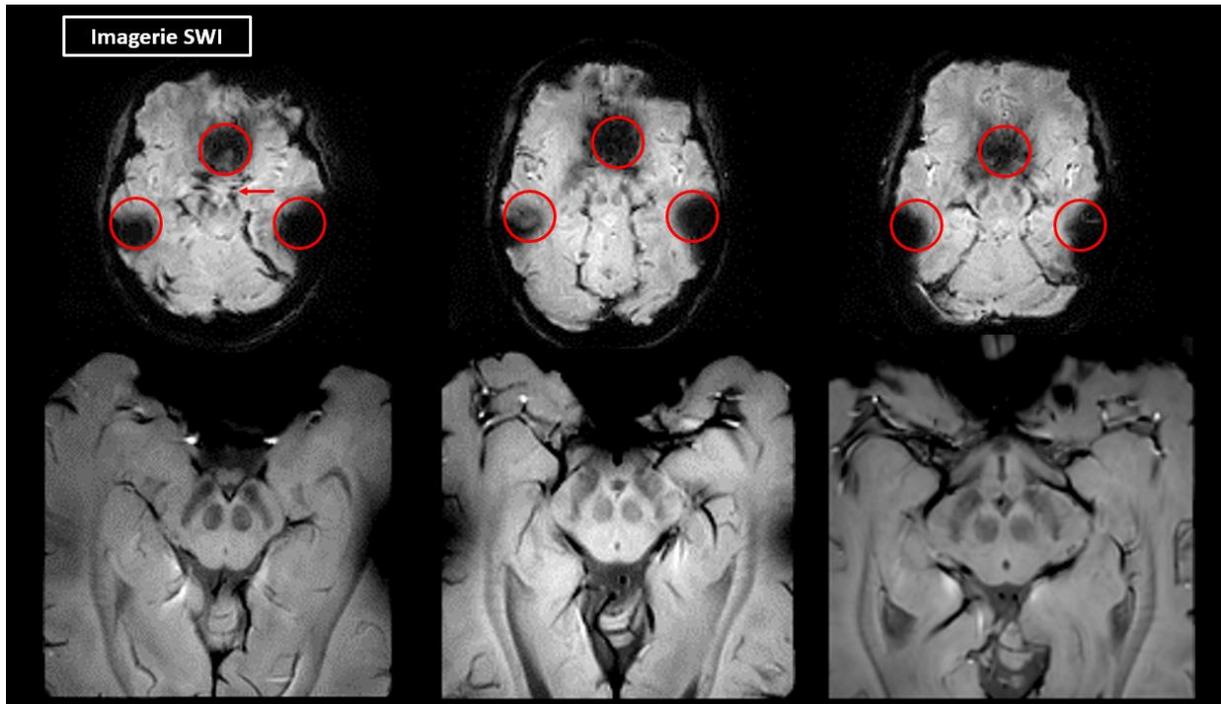


FIGURE 35 - IMAGERIE SWI SUR CERVEAU ENTIER ET TRONC CEREBRAL

Le Tableau 6, regroupe les résultats des analyses visuelles par deux opérateurs. Elles ont été réalisées sur l'imagerie tronc cérébral dédiée. Les résultats sur l'imagerie du cerveau dédiée ne sont pas présent dans la tableau ci-dessous. En effet, aucunes des structures (nigrosome-1 ou locus coeruleus) n'a été visualisé.

**Légendes :**

- + : 1-2 coupes
- ++ : 3-4 coupes
- +++ : 5-6 coupes
- : 0 coupes

|          | Opérateur 01 |        |                |        | Opérateur 02 |        |                |        |
|----------|--------------|--------|----------------|--------|--------------|--------|----------------|--------|
|          | Nigrosome-1  |        | Locus Cœruleus |        | Nigrosome-1  |        | Locus Cœruleus |        |
|          | Droite       | Gauche | Droite         | Gauche | Droite       | Gauche | Droite         | Gauche |
| Sujet 01 | +++          | +      | ++             | ++     | +++          | ++     | ++             | ++     |
| Sujet 02 | ++           | ++     | +++            | +++    | ++           | ++     | +++            | +++    |
| Sujet 03 | +++          | +++    | ++             | ++     | +++          | +++    | ++             | ++     |
| Sujet 04 | -            | +      | +++            | +++    | +            | +      | +++            | +++    |
| Sujet 05 | +++          | +++    | ++             | +++    | +++          | +++    | +++            | ++     |
| Sujet 06 | +            | ++     | ++             | ++     | +            | +      | ++             | ++     |
| Sujet 07 | ++           | ++     | ++             | ++     | ++           | ++     | ++             | ++     |
| Sujet 08 | ++           | -      | ++             | ++     | +            | +      | ++             | ++     |
| Sujet 09 | ++           | ++     | +++            | +++    | ++           | ++     | ++             | ++     |
| Sujet 10 | ++           | ++     | ++             | ++     | ++           | ++     | ++             | ++     |
| Sujet 11 | +            | ++     | ++             | ++     | -            | ++     | ++             | ++     |
| Sujet 12 | +++          | ++     | ++             | ++     | +++          | ++     | ++             | ++     |
| Sujet 13 | +++          | +++    | ++             | ++     | +++          | +++    | ++             | ++     |
| Sujet 14 | +++          | +++    | ++             | ++     | +++          | +++    | ++             | ++     |
| Sujet 15 | ++           | ++     | ++             | ++     | ++           | ++     | ++             | ++     |
| Sujet 16 | ++           | +++    | ++             | ++     | +++          | +++    | ++             | ++     |
| Sujet 17 | ++           | ++     | ++             | ++     | ++           | ++     | ++             | ++     |
| Sujet 18 | +            | ++     | ++             | ++     | +            | -      | ++             | ++     |
| Sujet 19 | ++           | ++     | ++             | ++     | ++           | ++     | ++             | ++     |
| Sujet 20 | ++           | ++     | ++             | ++     | ++           | ++     | ++             | ++     |

TABLEAU 9 - ANALYSE VISUELLE DU NIGROSOME ET DU LOCUS CŒRULEUS

| <b>Opérateur 01 :</b>                           | <b>Opérateur 02 :</b>                           |
|---|---|
| Sensibilité Nigrosome-1 droit : <b>95%</b>      | Sensibilité Nigrosome-1 droit : <b>95%</b>      |
| Sensibilité Nigrosome-1 gauche : <b>95%</b>     | Sensibilité Nigrosome-1 gauche : <b>95%</b>     |
| Sensibilité Locus Cœruleus droit : <b>100%</b>  | Sensibilité Locus Cœruleus droit : <b>100%</b>  |
| Sensibilité Locus Cœruleus gauche : <b>100%</b> | Sensibilité Locus Cœruleus gauche : <b>100%</b> |

| <b>Pourcentage de coupes par structures :</b> |   |  |  |
|---|---|--|--|
| Nigrosome-1 droit 1-2 coupes : <b>15%</b>     | Nigrosome-1 gauche 1-2 coupes : <b>10%</b>    |  |  |
| Nigrosome-1 droit 3-4 coupes : <b>55%</b>     | Nigrosome-1 gauche 3-4 coupes : <b>65%</b>    |  |  |
| Nigrosome-1 droit 5-6 coupes : <b>35%</b>     | Nigrosome-1 gauche 5-6 coupes : <b>25%</b>    |  |  |
| Locus Cœruleus droit 1-2 coupes : <b>0%</b>   | Locus Cœruleus gauche 1-2 coupes : <b>0%</b>  |  |  |
| Locus Cœruleus droit 3-4 coupes : <b>85%</b>  | Locus Cœruleus gauche 3-4 coupes : <b>85%</b> |  |  |
| Locus Cœruleus droit 5-6 coupes : <b>15%</b>  | Locus Cœruleus gauche 5-6 coupes : <b>15%</b> |  |  |

On retrouve majoritairement le nigrosome-1 et le locus sur 4 à tranches IRM sans erreur, ceci aussi bien en vue axiale que coronale.

Le Tableau 10 montre les résultats identiques des 5 personnes ayant repassé l'examen IRM quelques mois après. Le nombre de coupes pour les différentes structures ainsi que la sensibilité sont inchangés.

|          | Opérateur 01 |        |                |        | Opérateur 02 |        |                |        |
|----------|--------------|--------|----------------|--------|--------------|--------|----------------|--------|
|          | Nigrosome-1  |        | Locus Cœruleus |        | Nigrosome-1  |        | Locus Cœruleus |        |
|          | Droite       | Gauche | Droite         | Gauche | Droite       | Gauche | Droite         | Gauche |
| Sujet 03 | +++          | +++    | ++             | ++     | +++          | +++    | ++             | ++     |
| Sujet 04 | -            | +      | +++            | +++    | +            | +      | +++            | +++    |
| Sujet 12 | +++          | ++     | ++             | ++     | +++          | ++     | ++             | ++     |
| Sujet 15 | ++           | ++     | ++             | ++     | ++           | ++     | ++             | ++     |
| Sujet 20 | ++           | ++     | ++             | ++     | ++           | ++     | ++             | ++     |

TABLEAU 10 - ANALYSE VISUELLE DES 5 SUJETS REPASSANT L'EXAMEN



FIGURE 36 - LOCALISATION DU NIGROSOME-1 SUR 3 COUPES IRM SWI CLAHE

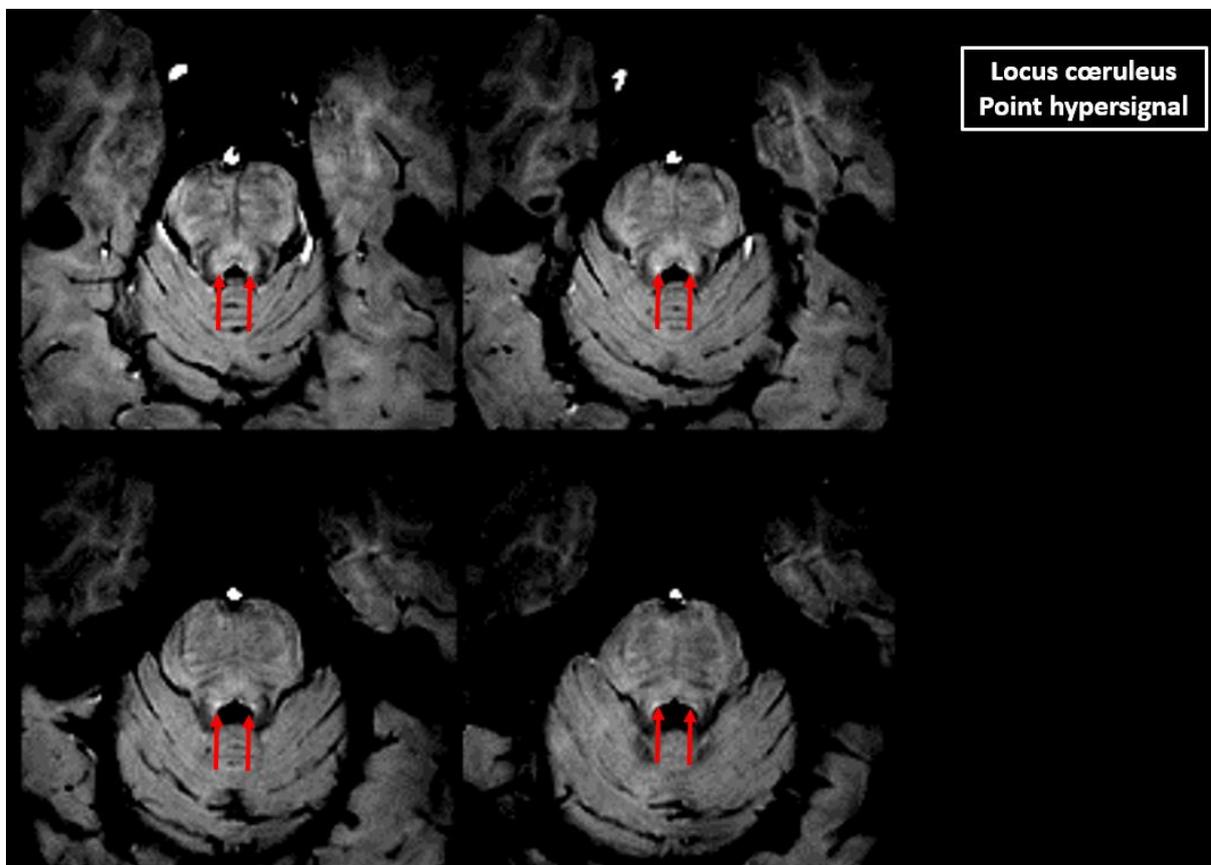


FIGURE 37 - LOCALISATION DU LOCUS COERULEUS SUR 4 COUPES IRM SWI CLAHE



FIGURE 38 - LOCALISATION DU NIGROSOME-1 (HYPERSIGNAL) SUR LA SWI ET R2\*/QSM (HYPOSIGNAL)

## **ANALYSE QUANTITATIVE**

L'analyse quantitative repose sur deux critères. Le premier consiste à comparer la valeur du  $R2^*$  et de la QSM dans des structures classiques, à la fois sur l'imagerie cerveau entier et sur l'imagerie tronc cérébral dédiée. Le but ici est de vérifier que la méthode utilisée, c'est-à-dire l'utilisation d'un champ de vue dédiée, ne modifie pas la valeur des cartes paramétriques. Les techniques de suppression du bruit et de correction d'inhomogénéité ont été appliqués à la fois sur l'imagerie cerveau entier et l'imagerie tronc cérébral dédiée. La méthodologie est simple. Elle consiste à recalcr l'imagerie cerveau entier et tronc cérébral dédiée sur le T1 du sujet. Une segmentation automatique de structures sous-corticales est alors réalisée. La valeur moyenne de chaque label obtenu est calculée ainsi que la déviation standard. Le deuxième critère consiste à vérifier la reproductibilité des valeurs de  $R2^*$  et de la QSM sur les 5 sujets sélectionnés.

### **Comparaison cerveau entier versus tronc cérébral dédié**

Concernant la comparaison cerveau entier vs tronc cérébral, les deux séquences possèdent le même nombre de TE ainsi que les mêmes valeurs de TE. Les labels utilisés sont les suivants, illustrés sur la Figure 39 :

- Globus Pallidus Externe, droit et gauche (Indigo et Rouge)
- Globus Pallidus Interne, droit et gauche (Bordeaux et Vert clair)
- Putamen, droit et gauche (Vert foncé et Jaune)
- Noyaux rouges, droit et gauche (Beige et Bleu)
- Substance noire + Noyau sous thalamique (tout l'hyposignal), droite et gauche (Rose et Violet)

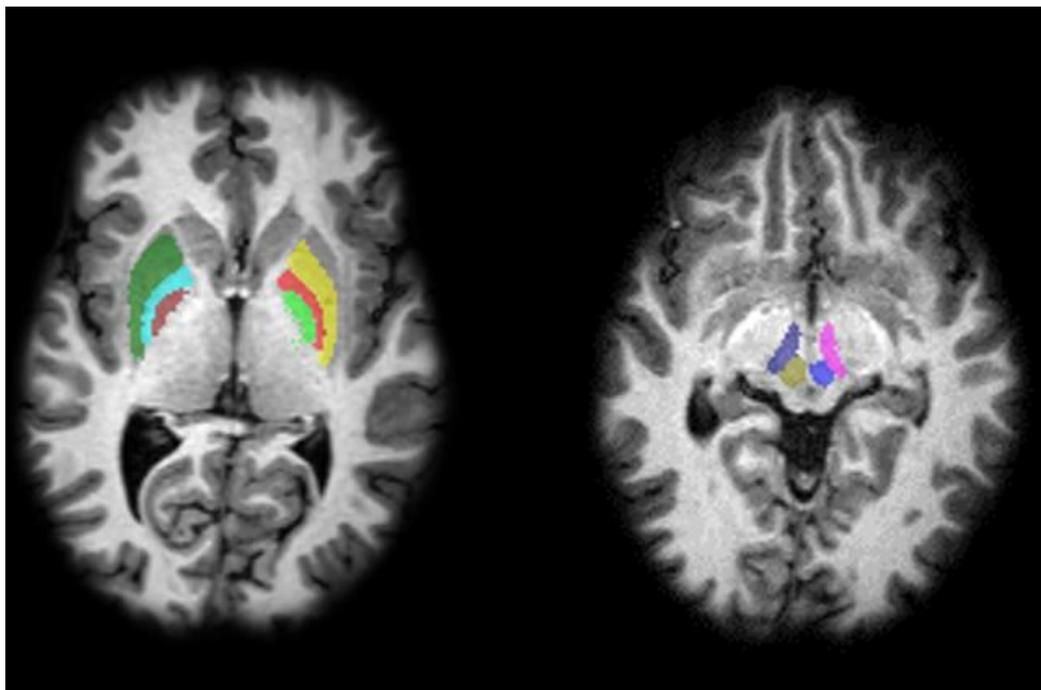


FIGURE 39 - LOCALISATION DES DIFFERENTES REGIONS SOUS-CORTICALES

La figure 40, illustre la valeur moyenne du  $R2^*$  et de la QSM pour tous les sujets et également pour chaque labels. Les valeurs mesurées pour l'imagerie du tronc cérébral sont légèrement plus élevées, quelle que soit la zone étudiée. Cette différence coïncide avec la différence de résolution entre les deux types d'imagerie. Ce résultat montre que pour des mêmes paramètres de machine (TR, TE etc ...) mais des paramètres de résolution spatiale et de sur-échantillonnage en phase différent, les valeurs des cartes paramétriques sont cohérentes.

Par ailleurs nous nous sommes posé la question d'une éventuelle différence concernant ces mêmes paramètres machines à propos du choix des TE. De nombreuses études portant sur l'utilisation de cartes paramétriques choisissent arbitrairement cette valeur. Ainsi nous avons réalisé, pour l'imagerie du cerveau uniquement, une acquisition de 22 TE en sus. Le but ici est de comparer le  $R2^*$  et la QSM chez un même groupe de personne mais avec uniquement la valeur du TE qui diffère (08 vs 22). La figure 41 illustre cette comparaison. Afin de rester cohérent dans notre démarche, nous avons fait en sorte de garder l'espace inter-écho ainsi que le TR identique. Les valeurs des TE sont les mêmes pour les 8 premiers. Le facteur SENSE est identique ainsi que la bande passante.

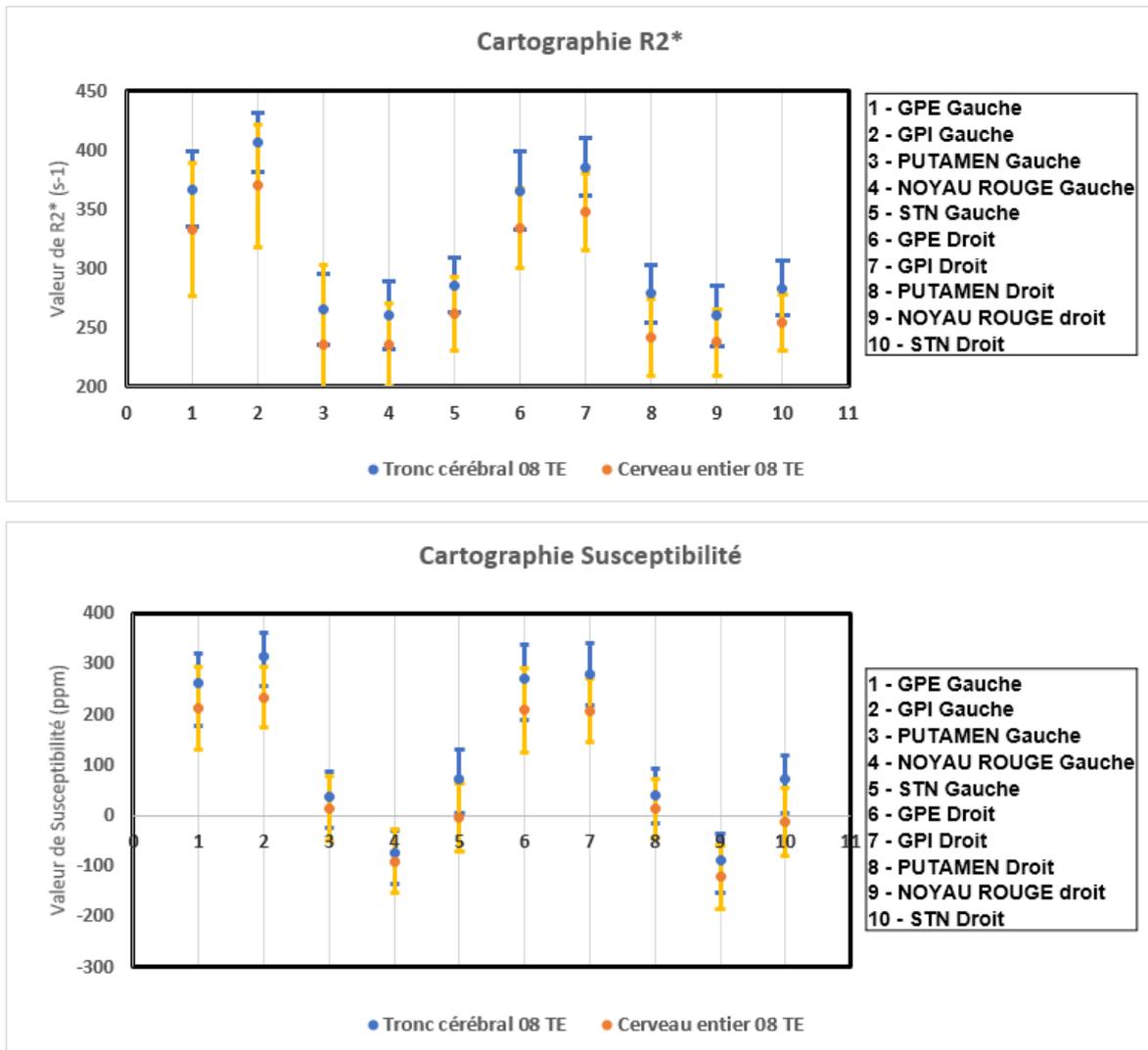


FIGURE 40 - VALEURS MOYENNES DU R2\* ET QSM DES SUJETS, POUR LES DIFFERENTS LABELS ETUDIES. ACQUISITION CERVEAU ENTIER ET TRONC CEREBRAL.

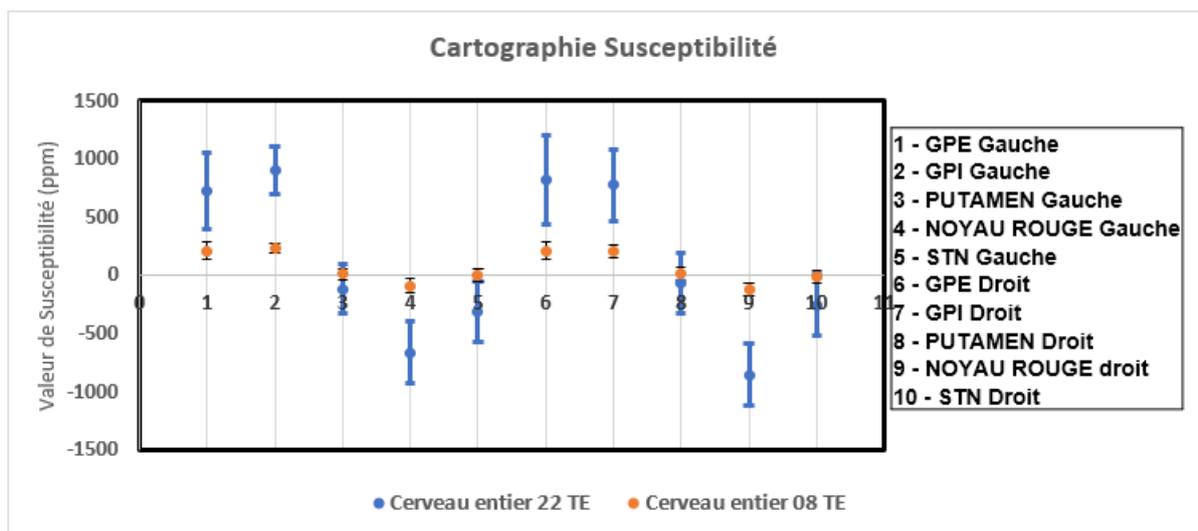
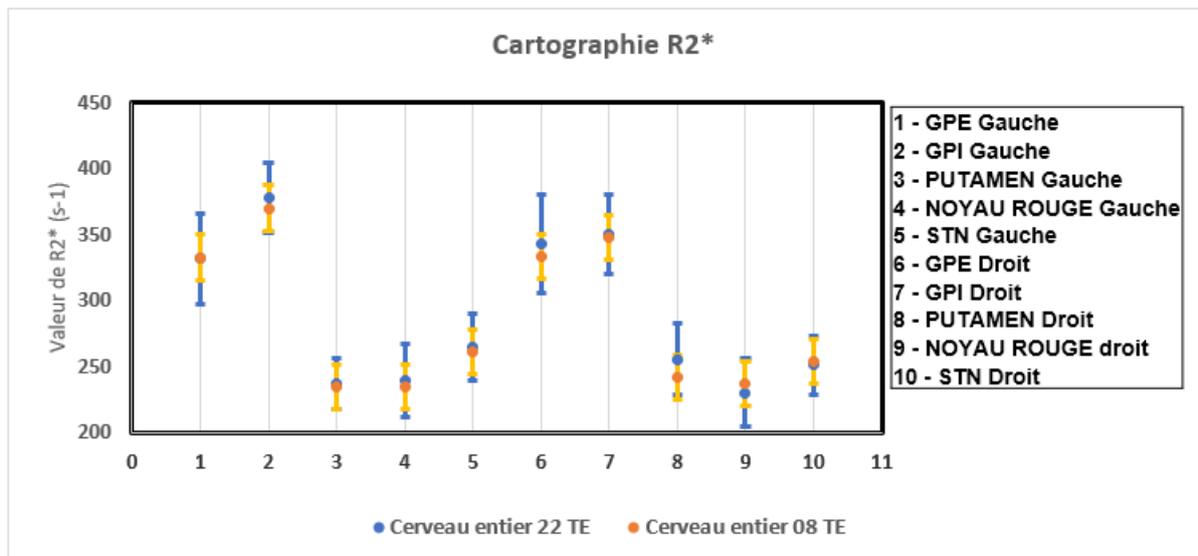


FIGURE 41 - VALEURS MOYENNES DU R2\* ET QSM DES SUJETS, POUR LES DIFFERENTS LABELS ETUDIES. DEUX VALEURS DE NOMBRE D'ECHOS DIFFERENTS (08 ET 22)

La figure 41 reprend les mêmes sujets que la figure 40. Il est très intéressant de noter la robustesse du R2\*, où les valeurs moyennes des différentes Labels ne varient pas ou très peu en fonction du nombre d'écho. Ce n'est toutefois pas le cas la cartographie de susceptibilité, soit la QSM. Les valeurs de TE montre des différences importantes, aussi bien de surestimation ou de sous-estimation. Ceci peut s'expliquer par la propagation des artéfacts très importants sur l'imagerie de phase à mesure que la valeur des TE augmente. On trouve donc dans cette comparaison, un véritable intérêt à choisir une valeur

de TE maximale très peu élevée. Dans notre comparaison, nous avons remarqué que les valeurs de QSM et R2\* diffèrent peu après la valeur de TE : 30 ms. Au-delà de cette valeur le bruit prépondérant, perturbent le calcul des cartes paramétriques.

### **Comparaison inter-examens**

Concernant la reproductibilité du type d'acquisition avec « oversampling », elle est évaluée sur 5 sujets du premier groupe qui sont amenés à réaliser un nouvel examen IRM. Les valeurs moyennes des différents labels sont relevées à nouveaux pour les deux types de cartes paramétriques. Les séquences avec « oversampling » montrent une reproductibilité équivalente aux séquences cerveau, pour les deux types de cartes paramétriques (Tableau 11).

Les valeurs de susceptibilités au niveau de la substance noire et noyau sous-thalamiques montrent toutefois des différences notoires entre l'acquisition cerveau entier et tronc cérébral dédiée. Les deux valeurs sont opposées, une négative et une positive. Cette différence peut s'expliquer par la présence du noyau rouge, très rapprochée de cette zone sur l'imagerie cerveau entier et donc perturbant les valeurs moyennes des différents labels.

Toutefois ici, cette méthode d'évaluation quantitative présente certaines limites. Certes, il faut confirmer les résultats en comparant les séquences sur les mêmes sujets mais la validité de ces dernières serait renforcée sur un test multicentrique. La comparaison d'une méthode sur différents centres, constructeurs différents, reste la plus pertinente pour une évaluation quantitative mais aussi qualitative. L'intérêt bien sûr étant de retrouver les mêmes structures identifiées plus haut, et par la suite permettre des mesures quantitatives de ces structures.

|                                    | Cerveau entier |                |              | Tronc cérébral dédié |                |              |
|------------------------------------|----------------|----------------|--------------|----------------------|----------------|--------------|
| <b>Cartographie R2*</b>            | Acquisition 01 | Acquisition 02 | Différence % | Acquisition 01       | Acquisition 02 | Différence % |
| 1 - GPE Gauche                     | 333            | 339            | -1,83        | 347                  | 338            | 2,59         |
| 2 - GPI Gauche                     | 370            | 361            | 2,50         | 407                  | 398            | 2,21         |
| 3 - PUTAMEN Gauche                 | 235            | 247            | -5,07        | 275                  | 277            | -0,73        |
| 4 - NOYAU ROUGE Gauche             | 235            | 226            | 3,96         | 260                  | 256            | 1,54         |
| 5 - STN Gauche                     | 262            | 263            | -0,45        | 285                  | 293            | -2,81        |
| 6 - GPE Droit                      | 334            | 325            | 2,59         | 377                  | 365            | 3,18         |
| 7 - GPI Droit                      | 348            | 331            | 4,92         | 386                  | 391            | -1,30        |
| 8 - PUTAMEN Droit                  | 242            | 251            | -3,64        | 278                  | 281            | -1,08        |
| 9 - NOYAU ROUGE droit              | 237            | 223            | 6,03         | 260                  | 263            | -1,15        |
| 10 - STN Droit                     | 254            | 259            | -1,79        | 283                  | 289            | -2,12        |
|                                    |                |                |              |                      |                |              |
| <b>Cartographie Susceptibilité</b> | Acquisition 01 | Acquisition 02 | Différence % | Acquisition 01       | Acquisition 02 | Différence % |
| 1 - GPE Gauche                     | 212            | 223            | -5,25        | 261                  | 264            | -1,15        |
| 2 - GPI Gauche                     | 234            | 231            | 1,31         | 314                  | 321            | -2,23        |
| 3 - PUTAMEN Gauche                 | 14             | 13             | 4,36         | 38                   | 37             | 2,63         |
| 4 - NOYAU ROUGE Gauche             | -91            | -92            | -1,32        | -72                  | -74            | -2,78        |
| 5 - STN Gauche                     | -10            | -9             | 5,90         | 73                   | 72             | 1,37         |
| 6 - GPE Droit                      | 209            | 215            | -2,84        | 276                  | 282            | -2,17        |
| 7 - GPI Droit                      | 207            | 191            | 7,90         | 280                  | 277            | 1,07         |
| 8 - PUTAMEN Droit                  | 13             | 15             | -15,38       | 40                   | 41             | -2,50        |
| 9 - NOYAU ROUGE droit              | -122           | -132           | -8,27        | -87                  | -86            | 1,15         |
| 10 - STN Droit                     | -13            | -14            | -11,30       | 71                   | 69             | 2,82         |

TABLEAU 11- COMPARAISON DES VALEURS DE R2\* ET QSM POUR LES DIFFERENTS LABELS, POUR DEUX ACQUISITIONS REPETEES STRICTEMENT IDENTIQUES (CERVEAU ENTIER ET TRONC CEREBRAL) – VALEURS MOYENNES 5 SUJETS.

### 3.11. PARTIE 3 : DEVINETTE

La susceptibilité magnétique offre un nouveau contraste pour l'imagerie « anatomique ». Utilisée à haute résolution, comme ici, elle fournit des informations importantes sur la composition chimique des tissus, en particulier la myéline et le fer, et les microstructures de la substance blanche. La haute résolution en IRM et le traitement des cartes paramétriques nécessitent encore une expertise technique de pointe. L'application croissante et l'acceptation plus large de ces nouvelles techniques a engendré le besoin d'un logiciel complet qui peut facilement effectuer toutes ces analyses.

Nous présentons ici un tel outil, l'interface Devinette (DEVIN'ette), qui regroupe l'ensemble des post-traitements expliqués dans la partie théorique. Elle est le fruit d'un travail collaboratif au sein de l'unité DEVIN (UMR 1214 - INSERM/UPS – ToNIC). Ce travail d'équipe propose l'ensemble des outils nécessaires pour le traitement d'image d'un protocole conçu selon les acquisitions présentées plus haut, c'est-à-dire combinant une résolution spatiale élevée et un contraste important susceptible d'identifier des constituants anatomiques spécifiques. Devinette contient à la fois des fonctions en ligne de commande Matlab et des interfaces utilisateur graphiques (GUI). Ainsi, elle est dotée de pipelines de traitements permettant de filtrer, corriger l'inhomogénéité, interpoler, calculer des cartes paramétriques ... détaillées ci-après. Le choix du développement sous forme d'interface graphique permet à l'utilisateur lambda, éclairé en neuroimagerie, d'utiliser facilement la plupart des algorithmes. L'interface, dans la version présentée ici, est entièrement en français.

L'usage de ce logiciel est libre et sa licence est Open Source en raison de l'utilisation de bibliothèques non - commerciales. Il s'agit d'une version alpha toujours en cours de développement. En effet, le futur de cette interface se verra doté d'un espace stéréotaxique haute résolution afin de permettre des normalisations, segmentations des composants spécifiques de la fosse postérieure. Également la possibilité de traiter des acquisitions multi-shell pour l'imagerie de diffusion sera installé.

L'objectif de travail de programmation est donc de proposer un outil de traitement d'image dans le cadre de protocoles de haute résolution, mono ou multimodales.

L'ensemble des scripts utilisés ont été refait et réadaptés. L'ensemble des articles de ces scripts sont présentés dans le bouton **ABOUT**, et à citer en cas d'utilisation de cette boîte outils.

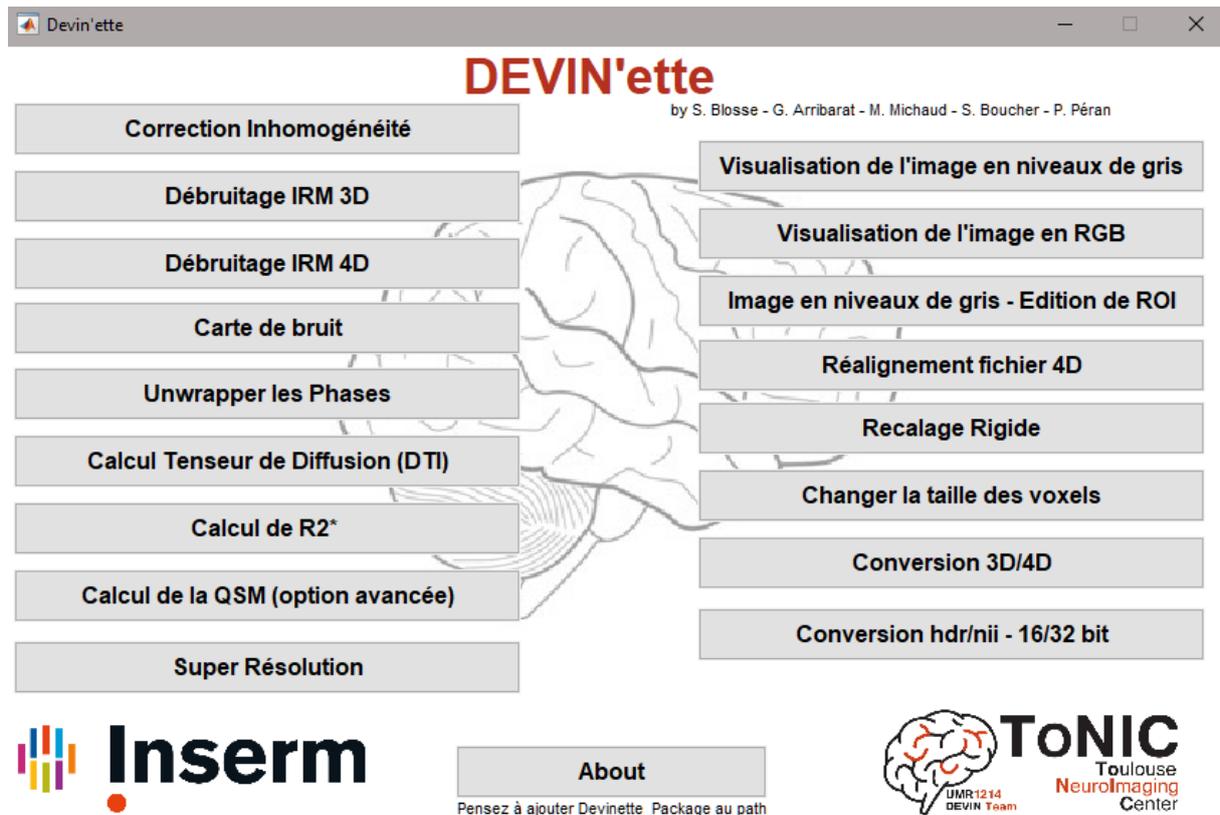


FIGURE 42 - INTERFACE UTILISATEUR DEVINETTE

La présente version propose les fonctionnalités suivantes :

- Conversion et import de la plupart des formats d'imagerie médicale DICOM 2.0 et 3.0, ANALYZE, fichiers Matfile (\*.mat) Matlab\* (The Mathworks inc\*), NIfTI. Export des volumes aux même formats. Possibilité d'importer images au formats TIFF (Histologie).
- Visualisation en coupe, multi planaire, 3D et 4D en temps réel.
- Visualisation RGB.
- Gestion des ROI (déplacement, utilisation d'un pinceau).
- Segmentation par seuillage. Création de masque binaire
- Recalage automatique intramodalité et intermodalité par algorithme itératif multi-résolution proposant un choix de différentes méthodes d'optimisation (Simplexe, Powell), fonctions de similarité (écart quadratique, information mutuelle, corrélation croisée, coefficient de corrélation), sens de calcul (flottant vers référence).
- Méthodes de rééchantillonnage (Plus proche voisin, Trilinéaire et Spline cubique).
- Méthodes de rééchantillonnage Super-résolue
- Réalignement de séries temporelles.

- **Post-traitements d'IRM :**
  - Relaxométrie T2\* Mono-exponentielle
  - Calcul de cartes de susceptibilité (QSM), fréquentielles, déroulement des phases ...
  - Tenseur de diffusion
  - Tenseur de diffusion corrigé de l'eau libre
  - Calcul de cartographies de trace, index d'anisotropie, diffusion parallèle, perpendiculaire, index de linéarité, planéité et sphéricité du tenseur, RGB de direction principale.
- Filtrages 3D et 4D :
  - Gaussien, médian, diffusion anisotrope, AONLM, PRNLM, NLSAM, LPCA, ODCT, Ondelettes ...
- Gestionnaire de LUT.
- Ensemble de scripts/Bash pour l'utilisation de l'ensemble des fonctions, dont également :
  - CLAHE
  - SNR
  - CNR
  - PSNR

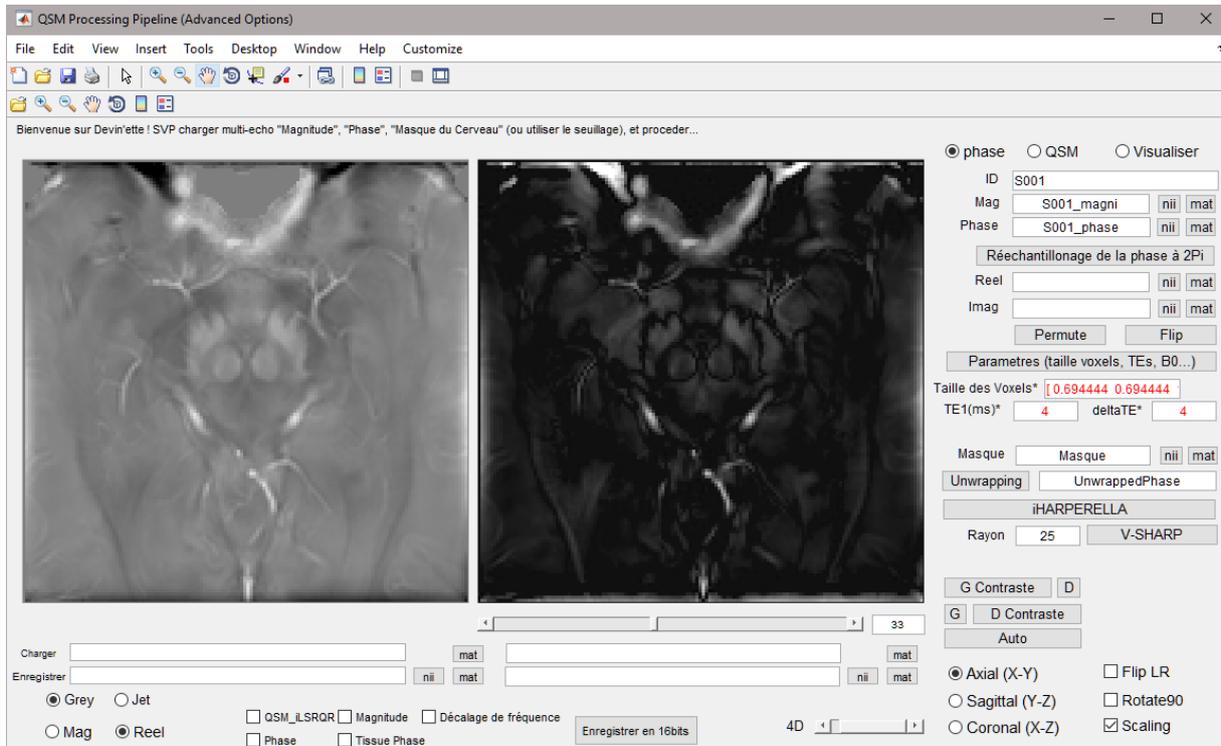


FIGURE 43 - QSM

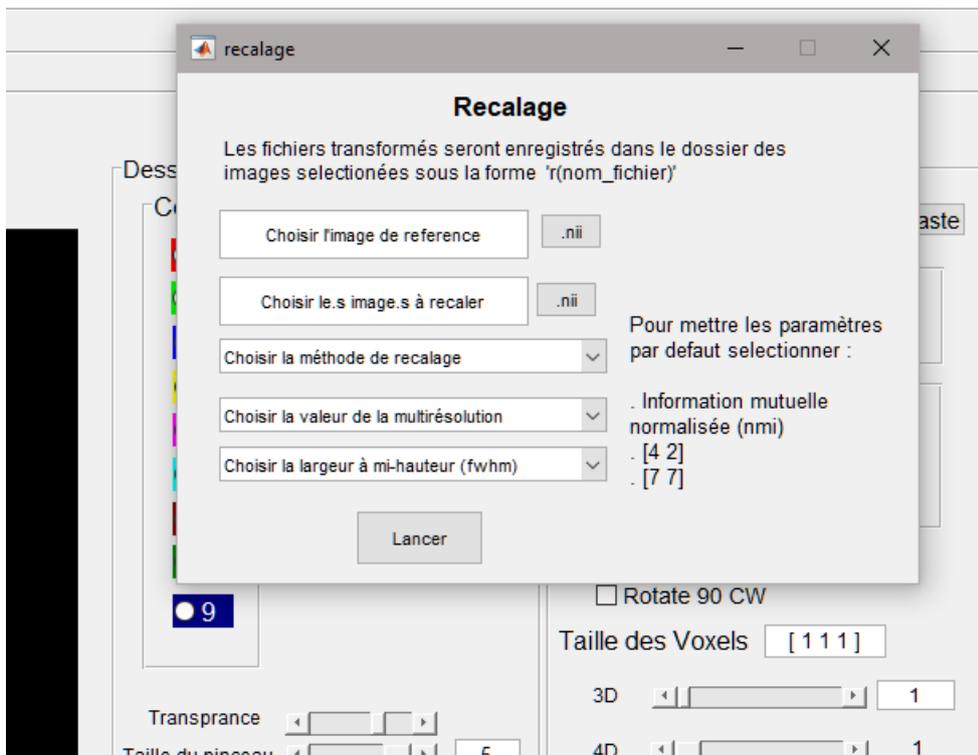


FIGURE 44 – RECALAGE

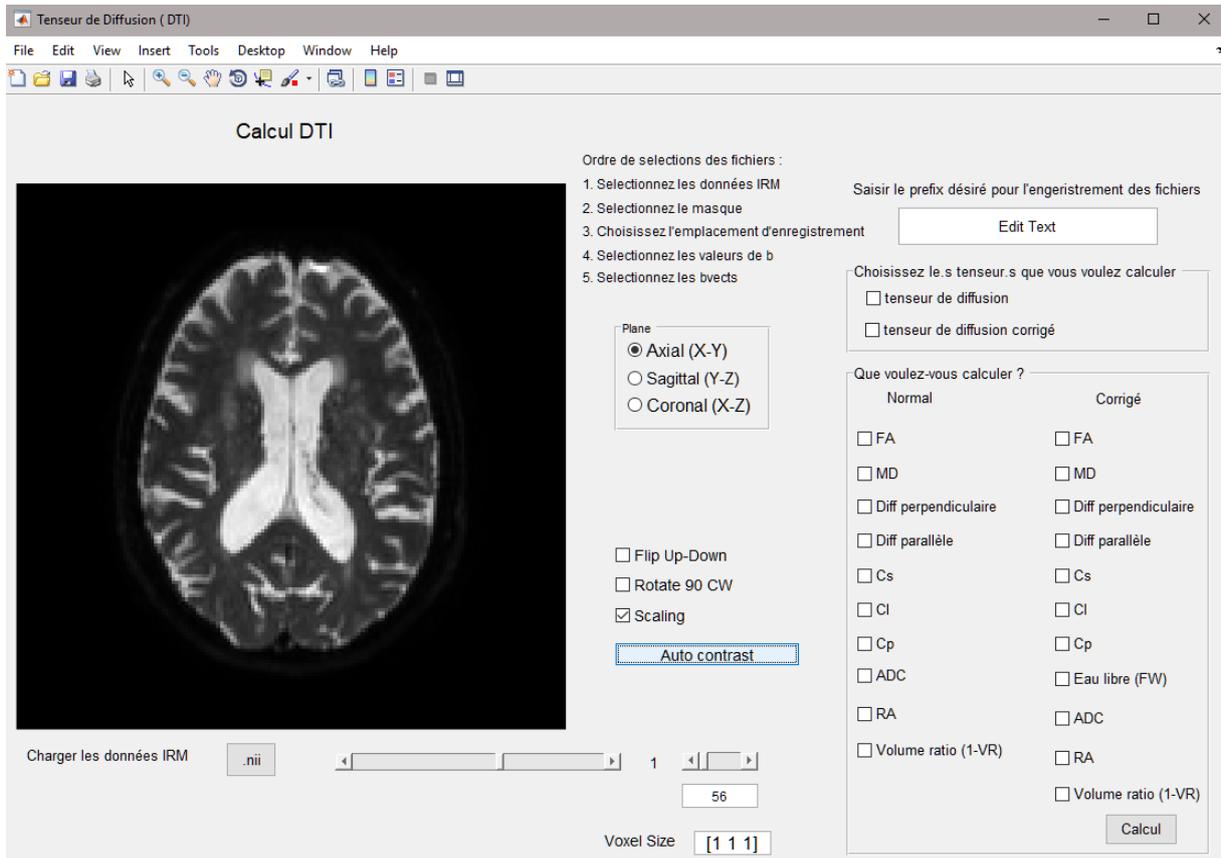


FIGURE 45 - TENSEUR DE DIFFUSION CORRIGE ET NON CORRIGE

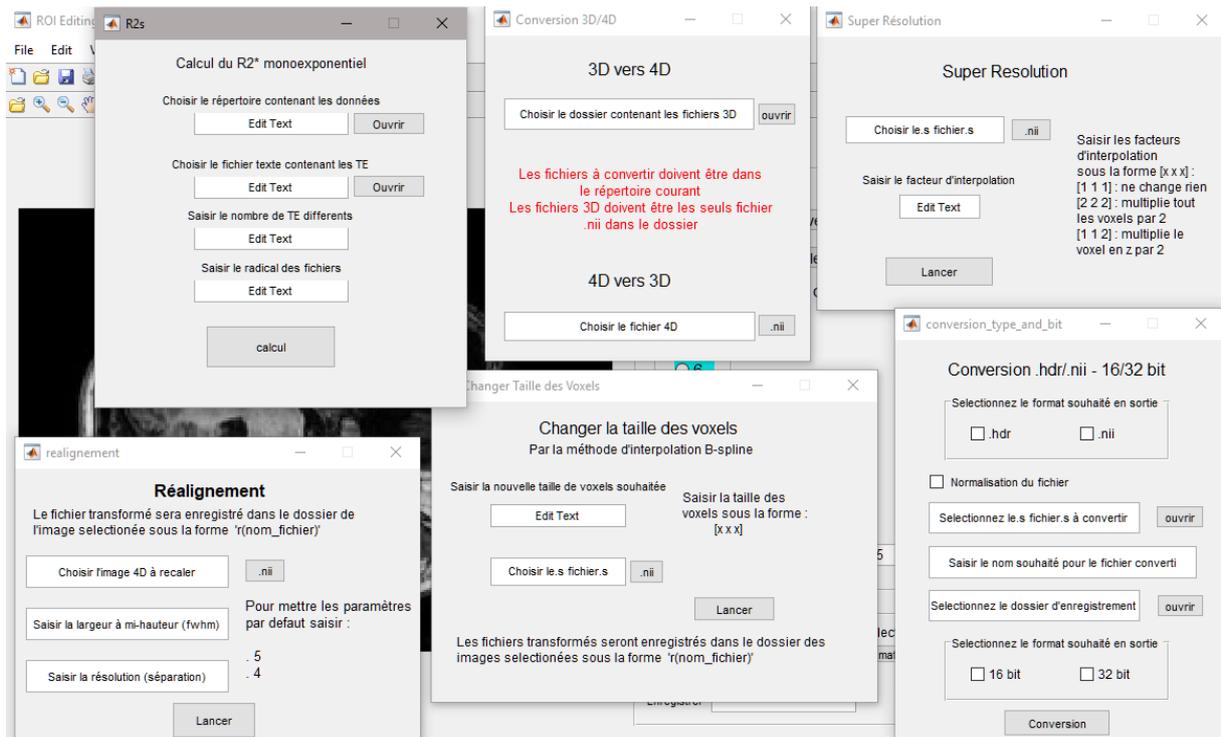


FIGURE 46 - DIFFERENTES APPLICATIONS OUVERTES

### 3.12. DISCUSSION

#### AVANTAGE DE LA SEQUENCE OVERSAMPLING

Nous démontrons que notre approche à haute résolution pondérée en fonction de la susceptibilité à 3T, reconstruite par la suite, permet la détection du nigrosome-1 sain et le locus coeruleus, dans les 3 plans de l'espace et sur un nombre important de coupe, ce qui peut donner une haute précision diagnostique pour une population clinique.

En utilisant l'IRM SWI à partir d'une séquence SPGR, nous avons pu visualiser de façon fiable le nigrosome *in vivo*. L'apparition de la SN dorso-latérale sur l'IRM standard à haute résolution axiale pondérée en fonction de la susceptibilité chez les témoins sains présente une similarité remarquable avec la « queue d'une hirondelle ». Ceci est dû à la présence d'une portion d'intensité de signal élevé qui représente le nigrosome-1 (Schwarz et al., 2014). La visibilité du nigrosome-1 est améliorée par la mise en évidence d'un sous-total de structures de faible intensité sur les images T2\* via l'algorithme CLAHE. La reconstruction 3D du nigrosome en forme de coin, permet de le visualiser avec fiabilité sur le plan coronal et axial.

La représentation directe des sous-composantes de la SN est un nouveau concept qui a été introduit très récemment en utilisant l'IRM submillimétrique à champ ultra-élevé (7 T) (Lehéricy, Bardinet, Poupon, Vidailhet, & François, 2014), et qui a permis de détecter des contrastes intrinsèques jusqu'alors invisible. Cette méthode présentée ici, peut améliorer les études sur la *substantia nigra pars compacta et des pars reticulata* en IRM. Cette approche pourrait être le point de départ d'un protocole mono ou multicentrique IRM à 3T étant donné que nous n'avons pas utilisé de facteur d'optimisation constructeur spécifique.

L'intérêt général ici, repose sur les conclusions du chapitre deux, c'est-à-dire diminuer la source reconnue d'hétérogénéité entre les études faisant état de propriétés IRM quantitatives de la pathologie SN. De plus, comme l'illustre la figure 38, il est possible avec ce type séquence de produire des imageries de magnitudes et de phases, qui combinées ensembles peuvent produire des imageries pondérées en susceptibilités assurant un contraste tissulaire ou vasculaire, mais également des cartes paramétriques tel que la relaxométrie (R2\*), la susceptibilité (QSM), respectivement. Il est intéressant de remarquer l'absence de contraste dans la zone localisée du nigrosome-1 pour ces types de cartographies (Fig.38).

La séquence utilisée ici, Multi-écho, existe sur n'importe quel type de constructeur. Bien paramétrée avec l'utilisation de l'oversampling et du traitement de données présentés ici, elle permet d'approcher une certaine résolution peu habituelle en clinique. De plus, étant donné la possibilité d'acquérir au-delà du tronc cérébral, c'est-à-dire ce qui est en sus de la fosse postérieure, il est possible de visualiser avec précision d'autres éléments, allant du noyau sous-thalamique jusqu'au-dessus du putamen. La précision peut être augmentée pour localiser certaines zones avec par exemple l'utilisation de filtres de gradients

d'intensité sur les images de fréquences calculées à partir des images de phases. De nombreux contrastes ressortent intensément facilitent la visualisation et la segmentation (Fig.47 – Fréquence filtrée). La résolution spatiale ainsi que le contraste tissulaire améliorés, l'identification de constituants anatomiques spécifiques peut se faire avec plus de certitudes. De plus la bonne reproductibilité de ces séquences garantie une certaine stabilité aux vues des estimations des cartes paramétriques.

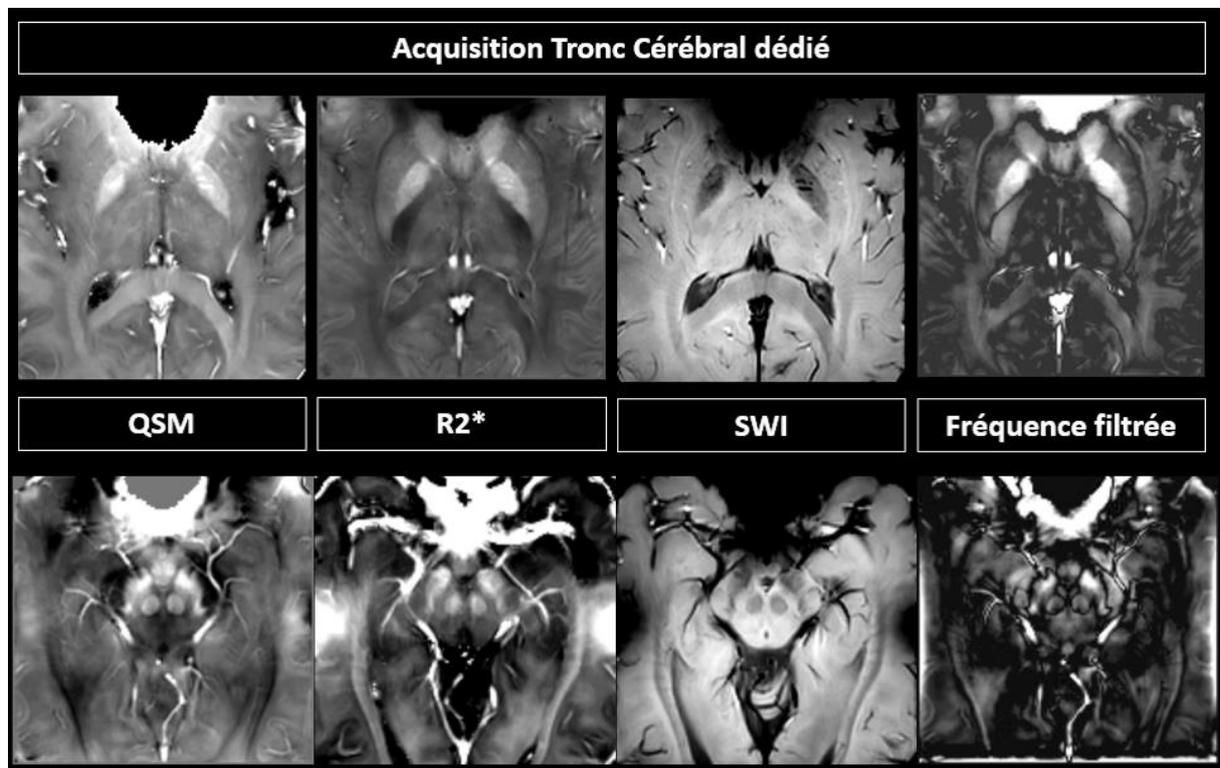


FIGURE 47 - CARTOGRAPHIES ET IMAGES PRODUITES A PARTIR DE LA SEQUENCE GRE (1)

## PERSPECTIVE EN ESTIMANT LES PARAMETRES T1 ET DP

Pour terminer, avec la séquence SPGR, une autre démarche que l'optimisation existe, moins clinique, mais plus proche des paramètres physiques que l'on cherche à estimer chez un sujet. En effet, en IRM quantitative ou paramétrique, les propriétés biophysiques qui régissent le signal IRM sont calculées à partir de multiples images, qui ont été acquises en faisant varier le paramètre correspondant dans la séquence. Par exemple, les images d'écho de spin obtenues à différents temps d'écho donnent le temps de relaxation transversale T2 ; les images d'écho de gradient donnent le temps de relaxation transversale « effectif », T2\*. Toutefois, ces cartes paramétriques représentent la propriété « moyenne » des tissus dans les voxels sous-jacents. Elles cherchent à refléter des paramètres biophysiques plus spécifiques à la structure microscopique des tissus.

Pour accroître cette spécificité une méthode consiste à collecter plusieurs acquisitions avec des paramètres différents, puis d'ajuster l'équation :

$$S_{SPGR} = DP \frac{\sin \alpha (1 - E_1)}{1 - \cos \alpha E_1} e^{-TE/T2^*} \quad (11)$$

Le but est d'estimer la densité de proton et le T1 directement pour chaque voxel (Bernstein et al., 2004; Deoni et al., 2005; Ségonne et al., 2004; A. van der Kouwe & Fischl, 2015; A. J. W. van der Kouwe et al., 2008). Il est nécessaire d'avoir au moins deux volumes avec des angles d'inclinaison différents, de part et d'autre de l'angle d'Ernst. En fait tout réside dans cet étape-là, l'estimation via différents angles. Au niveau d'une console IRM, l'angle est optimisé pour avoir un meilleur SNR en fonction du TR et du T1 de la substance blanche. En obtenant le T1 de la substance noire par exemple on peut optimiser le signal et obtenir une estimation paramétrique précise par la suite. Un paramétrage substance noire dédiée, ou bien putamen dédié, etc ...

Les volumes acquis avec de multiples échos de gradient permettent d'estimer le T2\* à partir de la décroissance à travers les multiples lectures après chaque impulsion (les différents TE). Avec une résolution standard, le T2\* estimé avec une seule décroissance exponentielle est bruité. En effet étant donné la taille des voxels, donc du volume partiel, chacun se compose de différentes composantes de décroissance. L'effet T2\* dans ces cas-là est mieux modélisé avec de multiples décroissances exponentielles. Avec la résolution utilisé ici, l'estimation mono-exponentielle permet d'être affinée.

Une fois la DP et le T1 estimés pour chaque voxel, il est maintenant possible de produire une image qui résulterait d'une sélection de paramètres optimisé. Grâce à ces informations, il est donc également possible de calculer les paramètres nécessaires pour obtenir un contraste optimal entre toutes les classes

de tissus. Ces méthodes d'optimisations sont les plus optimales. Néanmoins, réaliser cette démarche d'estimation du T1 et de la DP prend un certain temps au niveau de l'acquisition, puisque cela consiste à faire repasser deux fois le patient dans la machine. Une première fois pour l'estimation des paramètres, une seconde pour l'acquisition dédiée en fonction du tissu à étudier.

En résumé, en dehors d'un contexte clinique, il peut être utile d'estimer les paramètres tissulaires (DP, T1 et T2) du patient. En effet, ces données tissulaires varient selon l'âge et la région cérébrale. Les paramètres optimaux peuvent être choisis en fonction de l'âge et de la région du cerveau, pour une quantification cérébrale adaptée en fonction du tissu à étudier. L'idée général est de partir avec un a priori de la zone à étudier et d'optimiser le contraste à ce niveau-là.

### **3.13. CONCLUSION SUR L'IMAGERIE DE SUSCEPTIBILITE**

Une nouvelle méthode d'acquisition multiparamétrique avec un FOV focalisé sur le TC a été ainsi élaborée. De ce fait, le nigrosome-1 chez des sujets en bonne santé peut être facilement représenté en haute résolution 3T – SWI avec « oversampling » donnant lieu à une apparence de « queue d'hirondelle » de la *substantia nigra* dorso-latérale. C'est une caractéristique importante à étudier pour la maladie de Parkinson.

Cette technique reste à être confronté, à une évaluation visuelle et quantitative qui permettrait d'obtenir un diagnostic très précis pour la MP par rapport à une population témoin clinique non sélectionnée. L'évaluation de la *substantia nigra* via l'apparence typique de la « queue d'hirondelle » pourrait devenir un nouvel outil d'IRM 3T facilement applicable pour la dégénérescence *nigrale* en MP.

De plus l'utilisation de différentes cartes paramétriques peut être un véritable atout pour appuyer les critères diagnostiques. La segmentation de structures via l'imagerie SWI combinée avec la quantification via l'ensemble des cartes produites peut permettre de mieux comprendre certaines physiopathologies, à cette résolution.

La résolution spatiale ainsi que le contraste tissulaire sont améliorées pour ces acquisitions à haute résolution garantissant l'identification de constituants anatomiques spécifiques. Les inconvénients de l'imagerie basée sur cerveau entier pour l'étude de la fosse postérieure sont amoindris. De plus la bonne reproductibilité de ces séquences apporte une certaine stabilité aux vues des estimations des cartes paramétriques.

### **3.14. PERSPECTIVE DE L'IMAGERIE DE DIFFUSION**

Le travail présenté ici concerne essentiellement l'imagerie de susceptibilité dans sa globalité. L'imagerie de diffusion, actuellement en cours, nécessite différents tests visant à harmoniser les techniques d'« oversampling » et « multishell ». La difficulté reposant sur le choix entre la résolution spatiale ou angulaire. Dans les tissus biologiques, la diffusion de l'eau interagit avec les caractéristiques microstructurales, notamment les membranes cellulaires, les gaines de myéline et les structures cytosquelettiques, qui entravent et restreignent le mouvement brownien en l'absence de ces barrières. Ces barrières finissent par réduire les déplacements de diffusion et le coefficient de diffusion correspondant. La diffusion entravée fait référence aux effets d'une augmentation accrue des barrières, telles que les membranes cellulaires dans l'espace extracellulaire, qui empêchent les déplacements de diffusion pendant une période donnée. La diffusion restreinte se produit lorsque les barrières confinent le mouvement de l'eau dans un espace restreint de sorte que les déplacements maximaux de diffusion sont limités. La précision de la localisation de ces perturbations (barrières) repose non seulement sur la résolution spatiale mais aussi sur les valeurs de gradients. A mesure que ces dernières augmentent, le

rapport signal sur bruit diminue drastiquement. Combinées avec une résolution spatiale élevée, les images deviennent alors très bruitées. Les acquisitions qui concernent l'imagerie de diffusion sont également basées sur l'oversampling (pour les distorsions) mais également l'obtention d'une matrice isotrope avec des voxels plus gros (pour le signal de diffusion). Une acquisition haute résolution T1 telle que présentée à la figure 19 est également réalisée.

C'est l'utilisation de cette imagerie T1 qui va permettre de reconstruire les imageries de diffusion à une plus haute résolution. La reconstruction des images à haute résolution à partir d'images à basse résolution reposent sur l'utilisation des informations provenant d'images coplanaires à haute résolution (le T1) acquises sur le même sujet. Un véritable travail est fait pour positionner au mieux l'imagerie T1 dans le bon plan afin de reconstruire au mieux l'imagerie de diffusion. Le positionnement des coupes, ou plan, doit être ici rigoureux pour garantir une récupération de l'information de haute fréquence.

Pour terminer, nous l'avons vu, l'obtention d'une résolution spatiale inframillimétrique sur des images de susceptibilité à 3-Tesla passent par une reconstruction via des traitements d'images. Une dernière perspective serait de proposer une comparaison sur des mêmes sujets ayant réalisés des imageries post-traitées 3-Tesla et des imageries acquises nativement 7-Tesla. Cette comparaison devrait permettre d'évaluer et éventuellement d'améliorer le traitement des images 3T et de mettre en œuvre un atlas du tronc cérébral à haute résolution spatiale pour guider le marquage des structures.

## CHAPITRE 4

# **IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE POST-MORTEM DU PUTAMEN.**

## **4.1. INTRODUCTION AU CHAPITRE 4**

Au début de cette thèse, nous avons l'ambition de réaliser une étude post-mortem du tronc cérébral. Aucune étude de tissu post-mortem IRM et histologie n'avaient été conduite à ce moment au sein du laboratoire. Nous avons donc dû surmonter différents problèmes et nous avons décidé de commencer par l'étude d'une structure plus simple comme le putamen. En effet, le putamen s'avère un excellent sujet pour l'étude IRM/histologie post-mortem pour différentes raisons : (i) structure riche en fer (ii) structure suffisamment petite pour contenir sur une lame histologique (iii) structure non uniforme (iv) également plus de facilité pour la découpe au sein du cerveau ex-vivo.

En effet, le putamen est une structure profonde multipliant les connexions réciproques avec toutes les zones du cerveau et du tronc cérébral dévolues à la planification, l'exécution et le contrôle du mouvement. Comme la plupart des noyaux gris centraux il est riche en fer. Ce fer se révèle être une mine d'informations pour les neuroscientifiques. Les progrès constants de l'IRM permettent de visualiser in vivo de manière indirecte la répartition du fer et de le quantifier approximativement à partir d'abaques. Pour compléter le lien entre les séquences dites du fer (R2\* et Quantitative susceptibility mapping) et les réelles concentrations de fer intra-parenchymateuses, nous avons tenté de corrélérer des séquences IRM ex-vivo avec des coupes histologiques servant de référence sur des putamen.

## **4.2. LE PUTAMEN**

### **4.2.1. ANATOMIE MACROSCOPIQUE**

Le putamen fait partie des noyaux gris centraux du cerveau. Il fait partie intégrante d'un bloc anatomique nommé corps strié comprenant le noyau caudé, le putamen et le pallidum. D'un point de vue macroscopique, le putamen est souvent associé avec le pallidum pour former le noyau lenticulaire tandis que d'un point de vue embryologique, cytoarchitectural et fonctionnel, il se rapproche davantage du noyau caudé. Le noyau caudé et le putamen forment alors le néostriatum. La figure 49 reprend la terminologie et les relations qui existent entre ces noyaux.

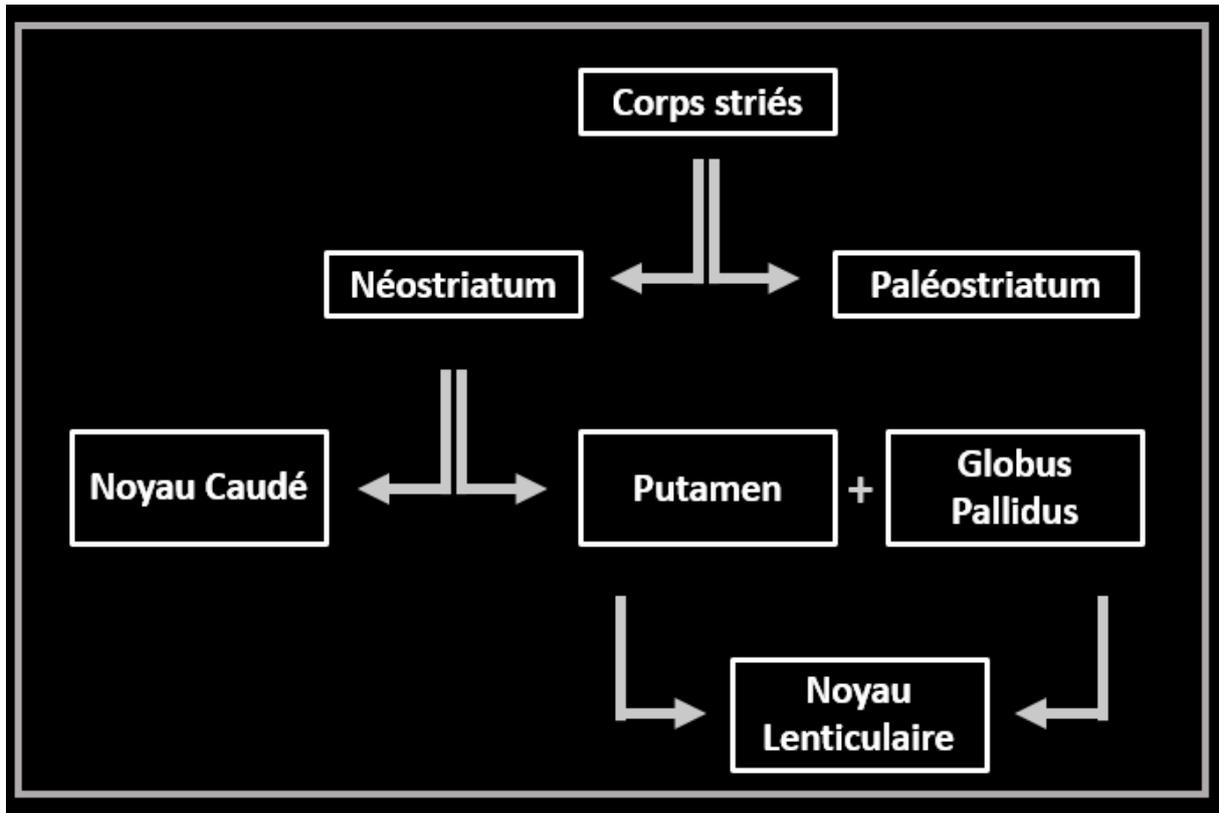
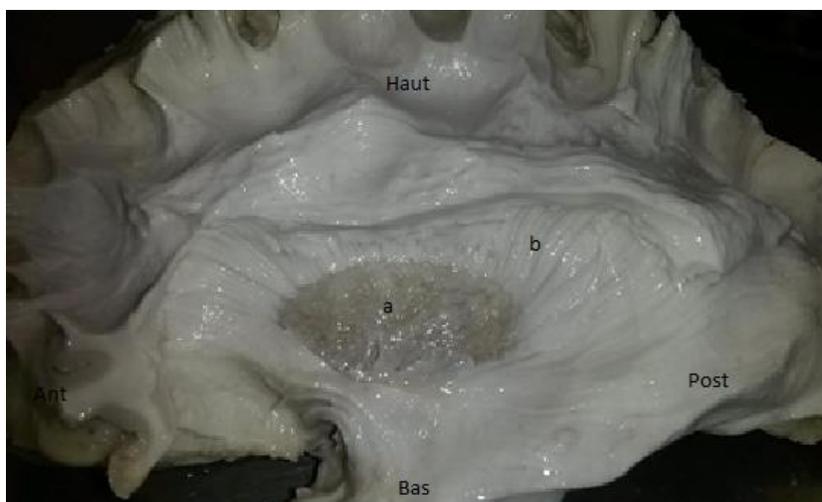


FIGURE 48 - TERMINOLOGIE ET RELATIONS ENTRE LES NOYAUX.

Le Putamen est une structure d'environ 40mm de longueur dans le sens antéro-postérieur pour 12mm de largeur dans le sens latéro-médial et 15mm de hauteur.

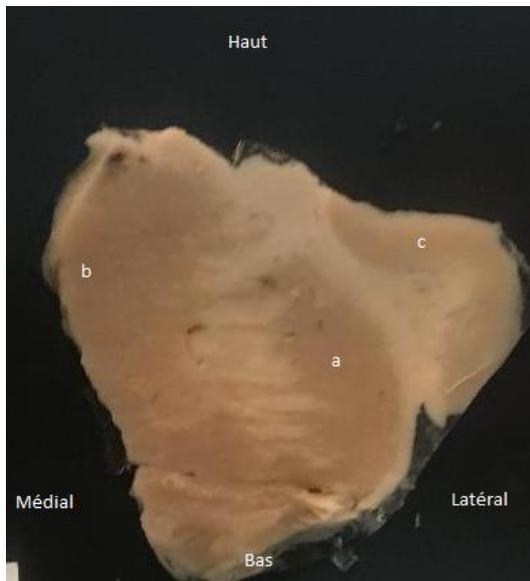
Sa face latérale se situe en profondeur de l'insula séparée de celle-ci par le claustrum ainsi que les capsules extrêmes et externes (Fig. 50).



a = Putamen  
b = Fibres de la capsule externe réséquée

FIGURE 49 - FACE LATÉRALE DU PUTAMEN APRES DISSECTION DU CORTEX INSULAIRE SUR UN HÉMISPHERE GAUCHE. DISSECTION : AMAURY DE BARROS

Le striatum (néostriatum) regroupe donc le noyau caudé et le putamen. Il se nomme ainsi du fait de ponts gris reliant ces deux structures au travers de la capsule interne lui conférant un aspect strié (Fig. 51).



|                      |
|----------------------|
| a = Putamen          |
| b = Noyau caudé      |
| c = Cortex insulaire |

FIGURE 50 - COUPE CORONALE D'UN STRIATUM GAUCHE A SA PARTIE ANTERIEURE METTANT EN EVIDENCE LES STRIES AU SEIN DE LA CAPSULE INTERNE. DISSECTION : AMAURY DE BARROS

#### 4.2.2. LE PUTAMEN ET LE FER

Spatz fut le premier en 1922 à publier une cartographie du fer intracérébral par coloration de Perls. Il concluait que le putamen était coloré de manière relativement intense mais moins que le globus pallidus et la substance noire (Koeppen, 1995; Spatz, 1922).

Morris et al en 1992 reprit la même méthodologie et classifia les structures remarquables du système nerveux central selon leur intensité de coloration en 6 groupes et décrit quelles structures au niveau microscopiques sont colorées. Il en conclut que les fibres myélinisées du putamen sont fortement colorées (Groupe 1) et le reste du putamen fait partie du groupe 2 avec la majorité des éléments microscopiques colorés. Ils ne mentionnent en revanche pas un éventuel gradient intra-putaminal, qu'il soit médio-latéral ou antéro-postérieur, se contentant de décrire une moindre coloration dans le noyau caudé et le noyau accumbens.

Aucune étude histologique n'a jusqu'à présent conclut à une quantité plus importante de fer dans la partie postérieure du putamen que dans la partie antérieure bien que cela soit suggéré par plusieurs études IRM (Antonini et al., 1993; Ryvlin et al., 1995; Vymazal et al., 1999).

D'autres auteurs se sont attelés à la quantification précise de la quantité de fer non hémique dans le putamen. Le travail séminal d'Hallgren et Sourander est remarquable car dès 1958 ils ont été en mesure de quantifier de manière précise par spectrophotométrie sur 56 putamens de 30 à 100 ans la concentration en fer et ainsi fournir les équations des courbes de régression en fonction de l'âge (Fig. 52) (Hallgren et Sourander 1958). Beaucoup d'études récentes IRM utilisent ces données afin de corréler les séquences dédiées au fer in vivo et les concentrations de fer supposées pour chaque organe en fonction de l'âge (Hallgren & Sourander, 1958; Péran et al., 2009).

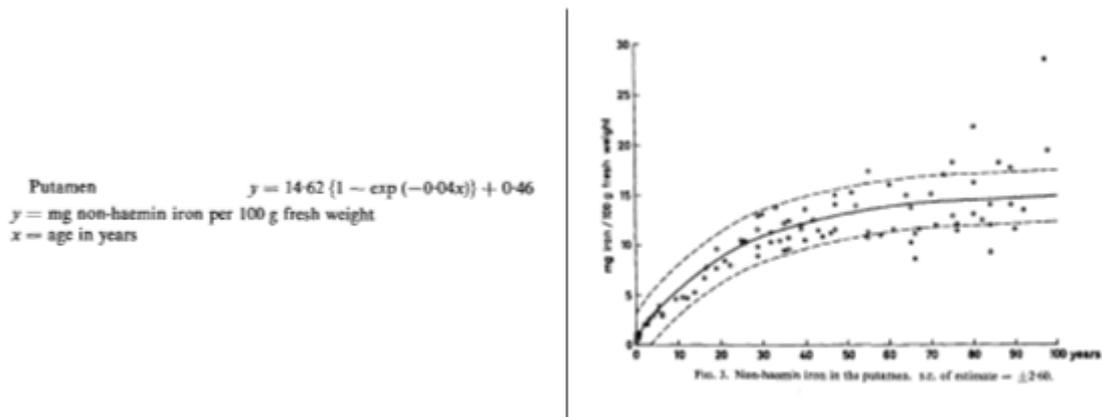


FIGURE 51 - COURBE DE REGRESSION DU FER PUTAMINAL EN FONCTION DE L'ÂGE. ISSU DE HALLGREN ET SOURANDER 1958

#### 4.2.3. LE FER DANS LE CERVEAU

##### REPARTITION MACROSCOPIQUE

Le fer se répartie essentiellement dans les noyaux gris centraux, avec en chefs de file le globus pallidus, la substance noire, le noyau rouge et le putamen (Fig. 53) (Rutledge, Hilal, Silver, Defendini, & Fahn, 1987). Il est également retrouvé dans une moindre mesure au niveau cortical et au niveau de la substance blanche. Au niveau cortical, le fer est retrouvé de manière plus importante dans les zones de cortex primaire avec en premier lieu le cortex sensori-moteur suivi du visuel puis de l'auditif (Cohen-Adad, 2014).

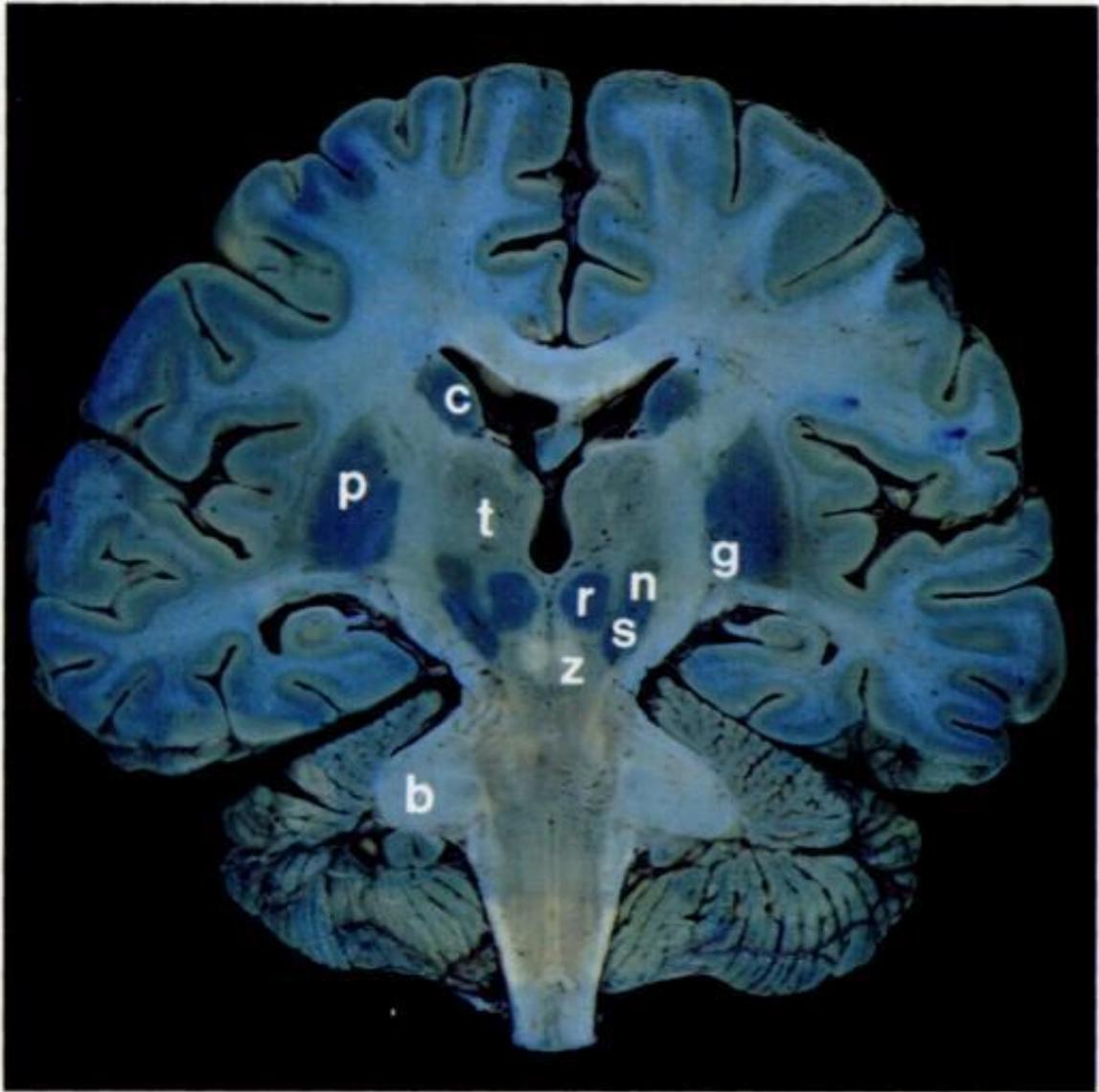


FIGURE 52 - REPARTITION MACROSCOPIQUE DU FER AU NIVEAU CEREBRAL. COLORATION DE PERLS. ISSU DE RUTLEDGE ET AL 1987

Légendes respectives pour la figure 53 :

g= Globus pallidus ; c= Noyau caudé ; p= Putamen ; t= Thalamus ; s= Substance noire ; n= Noyau subthalamique ; r= Noyau rouge ; b = Pédoncule cérébelleux moyen ; z= Pédoncule cérébelleux supérieur.

### FER ET MALADIES NEUROLOGIQUES

L'implication du fer est suspectée dans un bon nombre de maladies neurologiques en particulier de nombreuses maladies neurodégénératives (Zecca et al., nba,2004). Le rôle précis du fer dans la genèse de ces maladies est débattu. Il existe cependant des maladies neurodégénératives spécifiquement liée à

une accumulation du fer dans le cerveau. Elles sont souvent regroupées sous l'acronyme « NBIA » pour « Neurodegenerative disorders with Brain Iron Accumulation ».

La sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique présentent également toutes trois des taux anormalement élevés de fer comparées à des patients contrôles (Tao, Wang, Rogers, & Wang, 2014).

Notons également que le vieillissement physiologique est la première cause d'accumulation du fer en particulier au niveau des noyaux gris centraux (Hallgren et Sourander 1958, Péran et al 2009).

Le spectre des pathologies ayant trait à une anomalie du métabolisme du fer est donc varié. Cependant les accumulations de fer ne sont pas harmonieuses dans le cerveau et il existe des disparités selon la pathologie étudiée.

Le putamen joue un rôle prépondérant dans bon nombre de pathologies. Certaines extrêmement rare telles que la neuroferritinopathie et d'autres plus communes telles que l'atrophie multisystématisée (AMS). D'un point de vue clinique, l'AMS et la maladie de Parkinson idiopathique sont très proches en particulier au début de la maladie. La recherche du fer par technique IRM associée à d'autres marqueurs (atrophie, marqueurs de destruction cellulaire...) au cours d'IRM multimodales pourrait donc permettre en routine clinique de faire le distinguo entre ces deux pathologies (Péran et al 2010, Barbagallo et al 2016, Péran et al 2018).

#### **4.2.4. IRM POST-MORTEM**

L'IRM sur pièces anatomiques humaines est en plein essor ces deux dernières décennies en particulier sous l'impulsion de la médecine légale. En effet si l'IRM est avant tout dédiée à l'imagerie *in vivo*, il peut également imager des tissus *post-mortem*. Ces imageries peuvent servir à la mise au point de futures séquences destinées à une application *in vivo*. Les principaux avantages sont la possibilité d'acquisitions répétées, longues, et l'absence de mouvement.

L'IRM post-mortem est utilisé de manière croissante ces derniers temps pour la mise en évidence et la quantification des métaux (surtout le fer) au niveau du parenchyme cérébral et la corrélation avec des techniques histologiques ou physiques. Ces études permettent une meilleure compréhension de l'effet de la susceptibilité du fer, offrant des explications sur le contraste apporté entre deux structures adjacentes comportant des concentrations de fer différentes. L'étude du fer en IRM post-mortem permet également de mieux comprendre la physiopathologie de nombreuses maladies au premier rang desquelles se trouvent la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la sclérose en plaques.

Une très grande hétérogénéité existe dans la littérature, quant aux types de séquences réalisées avec qui plus est des intensités de champ magnétiques externes très différentes. Il convient également de préciser que les techniques histologiques de coloration sont très diverses (Perls, Turnbull +/- DAB etc). Les

pièces anatomiques peuvent être fraîches ou fixées avec des temps de fixation extrêmement variables. Les zones anatomiques sont elles aussi diverses (Noyaux gris centraux, plaques démyélinisantes, cortex etc). L'épaisseur des coupes histologique se révèle très variables d'une étude à l'autre également. Enfin la méthode de corrélation entre les deux modalités d'imagerie diffère d'une équipe à une autre. Beaucoup préfèrent réaliser une analyse de la densité optique à partir de régions d'intérêt que de réaliser une analyse pixel à pixel.

L'imagerie post-mortem présente de nombreuses facilités vis à vis de l'imagerie in vivo. Néanmoins, on découvre des difficultés spécifiques auxquelles il faut faire très attention. Tout d'abord, le système nerveux central baigne dans le liquide cérébro-spinal, qui remplit les méninges ainsi que les ventricules. Une fois le cerveau extrait et les méninges retirées, le tissu est fixé pour empêcher sa dégradation, par trempage dans une solution de formaldéhyde.

L'acquisition IRM peut se faire dans le liquide fixateur, à condition d'un contenant adapté permettant une quantité de produit aussi faible que possible autour du cerveau. En effet, ce liquide produit un signal très intense, qui peut saturer le récepteur RF s'il est présent en trop grande quantité. Réaliser l'acquisition dans l'air est impossible car cela accentue la discontinuité de susceptibilité existant à l'interface air-tissu responsable alors d'importantes déformations. La solution retenue ici est l'utilisation de NaCl très concentrés de manière à obtenir un iso-signal du parenchyme.

#### **4.2.5. RATIONNEL DE L'ETUDE**

L'objectif principal de ce travail est de comparer les images de quantification de fer par IRM et les images de coloration histologique de fer sur du tissu post-mortem humain. Un travail de ce type n'a jamais été réalisé au sein de l'équipe de recherche DEVIN.

Dans un second temps, nous essayons de mettre en évidence d'éventuelles disparités en termes de répartition du fer au sein même du putamen. L'objectif est à terme d'affiner au mieux les régions d'intérêts utilisées en in-vivo pour mieux discriminer les patients.

### **4.3. MATERIELS ET METHODES**

Ce travail s'inscrit dans le cadre d'une collaboration entamée depuis 2 ans entre l'équipe DEVIN de l'unité TONIC Inserm et le laboratoire d'anatomie de Rangueil.

#### **4.3.1. PRELEVEMENT DES PIECES ANATOMIQUES**

Les prélèvements ont été réalisés au laboratoire d'anatomie de la faculté de médecine Rangueil de Toulouse du Pr Patrick Chaynes. Conformément à l'article 16 du code civil relatif au respect du corps

humain et à l'article 3 de la loi du 15 novembre 1887 sur la liberté des funérailles, chaque donateur, de son vivant a exprimé de manière écrite et signée, sa volonté de faire don de son corps à la science. Les originaux sont conservés dans les murs du laboratoire d'anatomie.

4 extractions cérébrales ont été réalisées par l'anatomiste Amaury De Barros sur trois hommes âgés respectivement de 73, 78 et 79 ans et une femme de 93 ans. Les causes précises de la mort ne sont pas communiquées au laboratoire d'anatomie. Cependant l'analyse du tissu cérébral au moment de la dissection n'a pas relevé de causes évidentes de décès d'origine cérébrale (Hématome, Ischémie cérébrale etc...). Les pièces anatomiques ont toutes été disséquées fraîches dans les 48H après le décès.

#### **4.3.2. ETAPES DE DISSECTION**

Voici la liste des étapes de dissection, réalisées par l'anatomiste Amaury De Barros, en étroite collaboration pour ce projet.

- Incision cutanée coronale et dissection jusqu'à la calvaria.
- Volet osseux à la scie oscillante.
- Décollement de la dure-mère par rapport à l'os.
- Section des attaches dure-mériennes de la base du crâne, des nerfs crâniens et des vaisseaux artériels cérébraux.
- Section de la moëlle allongée au travers du foramen magnum.
- Immersion de la pièce anatomique cérébrale dans le Formol 10% pour une durée de 6-8 semaines.
- Dissection d'un bloc anatomique au couteau comportant en son centre le putamen mais avec des plans de coupe à distance de celui-ci, avant passage à l'IRM sauf pour l'homme de 79 ans dont le cerveau est resté entier.

#### **4.3.3. IRM**

4 spécimens (bloc contenant un putamen) ont été imagés dont un le fut deux fois.

Les images ont été acquises sur une IRM 3Tesla (Philips Achieva, Inserm/UPS UMR1214 ToNIC, Toulouse, France) avec utilisation d'une antenne de radiofréquence petit champ solénoïde 70mm.

## ETAPES PRE-IRM

- Transfert du spécimen dans un cylindre en plastique.
- Immersion dans du sérum physiologique en veillant à éliminer au maximum les bulles d'air.
- Fermeture hermétique du cylindre.
- Mise en place dans l'antenne.
- Orientation du spécimen conférant un plan d'acquisition coronal et prenant le bloc en enfilade dans le sens antéro-postérieur.

## SEQUENCE IRM

Réalisation d'un T2\* en écho de gradient 3D selon les paramètres suivants :

|  |   |
|--|---|
| Temps de répétition (TR) : 50 ms                 | Taille du voxel : 0.45mm <sup>3</sup> iso |
| Temps du premier écho (TE) : 2.6ms               | Epaisseur de coupe : 0.45 mm              |
| Temps inter-écho ( $\Delta$ TE) : 3ms (constant) | Espace inter-coupe : 0mm                  |
| Nombre d'échos : 11 échos de 2.6 à 32.6ms        | Matrice : 224 x 224 x 219mm <sup>3</sup>  |
| Nombre d'acquisitions pour moyennage : 6         | Nombre d'acquisitions : 219 images        |
| Angle de bascule : 17°                           | Durée d'acquisition : 3H02min56s          |

Les acquisitions ont été réalisées sur une antenne solénoïde simple, sans facteur d'accélération ou de correction de l'imageur Philipps et permettant ainsi un coefficient de remplissage de l'espace de Fourier = 1.

### **4.4. ANALYSE DE L'IMAGE**

Le post-traitement de l'image a consisté en une première étape de recalage rigide, entre les images de résonance magnétiques et les images d'histologie, effectué avec **Devinette**. 11 volumes ont été générés à partir des différents échos extraits des images de magnitude puis un volume moyen a été créé.

La cartographie de la relaxométrie R2\* a été réalisée à partir d'un script MATLAB (The Mathworks) développé par le Dr Patrice Péran et déjà utilisé in vivo dans de précédents travaux (Péran et al 2009 et 2010). Les calculs de relaxométrie sont réalisés voxel à voxel. Une méthode des moindres carrés permet un ajustement non linéaire des valeurs mesurées avec un modèle suivant une courbe mono-exponentielle décroissante de formule :  $(S = S_0e^{-TE/T_2^*} + \text{Soffset})$ . Le R2\* (1/T2\*) a donc été calculé pour chaque voxel.

La réalisation de la cartographie QSM (Fig. 54) fait intervenir plusieurs étapes de post-traitement d'images réalisées sous MATLAB avec le package STI, inclus dans Devinette, selon l'ordre suivant :

- A partir du signal complexe : Obtention des images de magnitude et de phase.
- Processus de dépliement des images de phase brutes : Méthode du calcul du Laplacien dans l'image 2D.
- Création d'un masque binaire 2D : A partir des images de magnitude.
- Correction des composantes harmoniques dans le fond de l'image 2D après application du masque : Utilisation de l'algorithme SHARP (Sophisticated Harmonic Artifact Reduction for Phase data)(Schweser et al., 2011).
- Seconde correction des composantes harmoniques dans l'image 3D avec SHARP.
- Réalisation d'une inversion de dipôle : Utilisation de l'algorithme MEDI (Morphology Enabled Dipole Inversion)(J. Liu et al., 2012).
- Visualisation de la cartographie QSM (Wei et al., 2017).

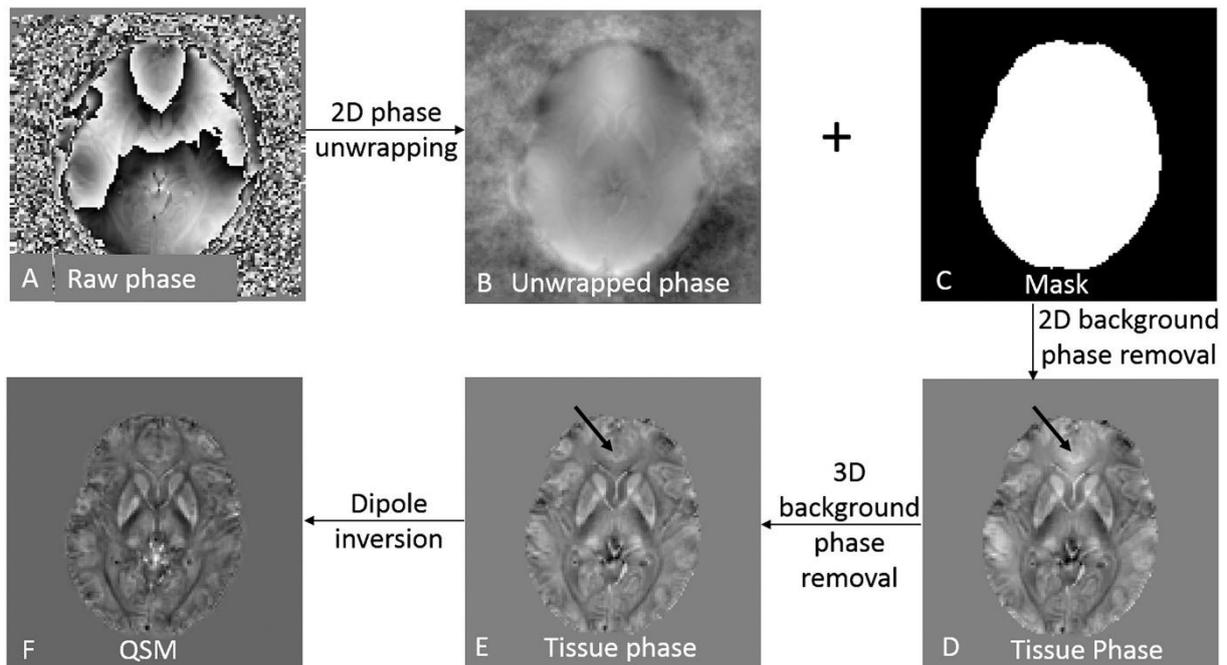


FIGURE 53 - PROCESSUS DE POST-TRAITEMENT D'IMAGE AMENANT A LA REALISATION D'UNE CARTOGRAPHIE QSM. ISSU DE WEI ET AL 2017

## **4.5. HISTOLOGIE**

Les coupes histologiques ont été réalisées au laboratoire universitaire d'anatomo-pathologie du CHU de Ranguel INSERM UMR 1214 du Professeur Delisle en collaboration avec le Dr Gaëlle Dominguez.

Un premier putamen gauche (Homme 78ans) ayant valeur de test a été sectionné puis inclus en paraffine. Il n'a cependant pas été utilisé pour la coloration par la suite.

Le putamen retenu pour analyse histologique fut celui présentant les acquisitions IRM les moins bruitées. Il s'agit du Putamen gauche de l'Homme de 73ans.

Deux types de coloration ont été effectuées ; une coloration de Perls et une coloration de Perls augmentée par le diaminobenzidine (DAB).

Une immunohistochimie a de plus été réalisée dirigée contre les chaînes légères de la ferritine.

Le choix des types de coloration et du type de chaîne à marquer en immunohistochimie s'est imposé après revue de la littérature, conseils du Pr Delisle et contraintes techniques.

### **4.5.1. FIXATION**

- Réalisé lors de l'immersion dans le formaldéhyde 10% durant 6 semaines.

### **4.5.2. COUPE MACROSCOPIQUE**

- Réalisation de sections dans le plan coronal tous les 2,5 mm avec une lame céramique et un support plastique dans le but d'éliminer tout contaminant métallique.
- Réalisation de photographies des coupes macroscopiques.
- Retaille des tranches puis mise en place dans une cassette dédiée de taille standard (3x2.5cm).
- Immersion dans de l'alcool.
- Au total, 14 tranches sont réalisées.

### **4.5.3. INCLUSION**

- Bain d'alcool de concentration croissante pour déshydrater le tissu.
- Bain de toluène à 100% pour permettre l'inclusion dans la paraffine (étape de substitution).
- Imprégnation du tissu à la paraffine chauffée au point de fusion (environ 45°).
- Durée : environ 48H.

### **4.5.4. COUPE**

- Couper des sections de cerveaux de 4µm avec le microtome à paraffine.
- 3 coupes successives de 4µm sont réalisées dans les blocs de 2 mm.

- Laisser sécher 30 min + une nuit à l'étuve à 37°C.
- Déparaffiner le tissu dans deux bains successifs de xylène pur (7 min + 7 min).
- Réhydrater le tissu par deux bains successifs d'alcool pur (7 min + 7 min).
- Démasquer les épitopes : immerger les lames dans solution de EDTA (pH 9.0), incubation de 20 min.
  - Refroidir les lames dans le tampon EDTA pendant 1 heure.
  - Rincer à l'eau distillée.
  - Inhiber les peroxydases endogènes à l'aide d'une solution Endogenous Enzyme Block (Dako) en plaçant quelques gouttes sur la section de tissu (5 min).
- Rincer à l'eau distillée.

#### 4.5.5. COLORATION

##### *Perls et Perls + DAB*

- Préparer solution Perls selon indication kit Bio-optica (ref 04-180807) : 3ml d'eau distillée + 1ml de A + 400µl de B.
- Agiter rapidement.
- Incuber les lames dans solution A+B pendant 20 min à température ambiante.
- Rincer **deux fois** à l'eau distillée (10 min).
- *Si amplification du signal à la DAB* - Préparer la DAB (1 ml de DAB (Flex substrate buffer (marron)) pour une goutte de DAB chromogène, Dako).
- Mettre quelques gouttes de DAB sur la section de tissu pendant 1 minutes.
- Rincer **deux fois** à l'eau distillée.
- Contre colorer avec la solution C fournit dans le kit Bio-Optica pendant 5 min.
- Rincer à l'eau distillée.
- Déshydrater par deux bains d'alcool pur (2 min) et deux bains de xylène (5 min).
- Inclure les lames dans un milieu de montage.

##### *Immunohistochimie de la ferritine (chaines légères - Abcam ab69090)*

- Incuber les coupes dans une solution d'anticorps primaire dilué au 1 :1000 avec une solution de saturation (Flex antibody diluent, Dako). Laisser incuber 1 heure.
- Rincer **deux fois** avec une solution saline tamponnée (TBST 1X) (15 minutes par rinçages).
- Mettre quelques gouttes d'anticorps secondaire (EnVision Flex / HRP) sur la section de tissu, laisser incuber 30 min.
- Rincer **deux fois** avec une solution saline tamponnée (TBST 1X) (15 minutes par rinçages).
- Préparer la DAB (1 ml de DAB (Flex substrate buffer (marron)) pour une goutte de DAB chromogène, Dako).

- Mettre quelques gouttes de DAB sur la section de tissu pendant 1 minutes.
- Rincer **deux fois** à l'eau distillée.
- Contre colorer à l'hématoxyline de mayers (Dako) pendant 5 min.
- Plonger quelques secondes les lames dans le bicarbonate de lithium.
- Rincer à l'eau distillée.
- Déshydrater par deux bains d'alcool pur (2 min) et deux bains de xylène (5 min).
- Inclure les lames dans un milieu de montage

#### **4.5.6. NUMERISATION DES IMAGES**

Les lames sont par la suite numérisées à l'aide d'un scanner de lame (Scanner Hamamatsu Nanozoomer 2.0 RS).

La visualisation se fait à partir d'un logiciel dédié conçu par Hamamatsu (NDP.view2 viewing software ; Hamamatsu photonics). Ce logiciel permet de visualiser les images au format NDPI (Format constructeur) à des vues respectivement de x0.625, x2.5, x10 et x40 en zoom optique. Le zoom numérique atteint x80.

#### **4.6. CORRELATION ET ANALYSE DES IMAGES**

Les images histologiques ont été converties via ImageJ (National Institute of Health, Bethesda, Maryland, USA) du format NDPI vers le format Tiff (Tagged Image Filed Format). Ainsi les images pour chaque niveau de zoom ont pu être extraites séparément et visualisées via Devinette.

##### **4.6.1. CORRELATION IRM/ HISTOLOGIE : ANALYSE PIXEL A PIXEL**

On réalise, dans un premier temps, une réorientation du volume 3D IRM afin de corrélérer le plan IRM avec le plan de coupe histologique. Puis pour chacune des 14 images macroscopiques réalisées avant coloration, une sélection de la coupe IRM corrélant le mieux visuellement est réalisée. Ainsi 14 groupes de 5 images sont réalisés comprenant l'image IRM, l'image macroscopique, la coloration de Perls, la coloration de Perls + DAB et l'immunohistochimie de la ferritine tel que représenté sur la figure 55.

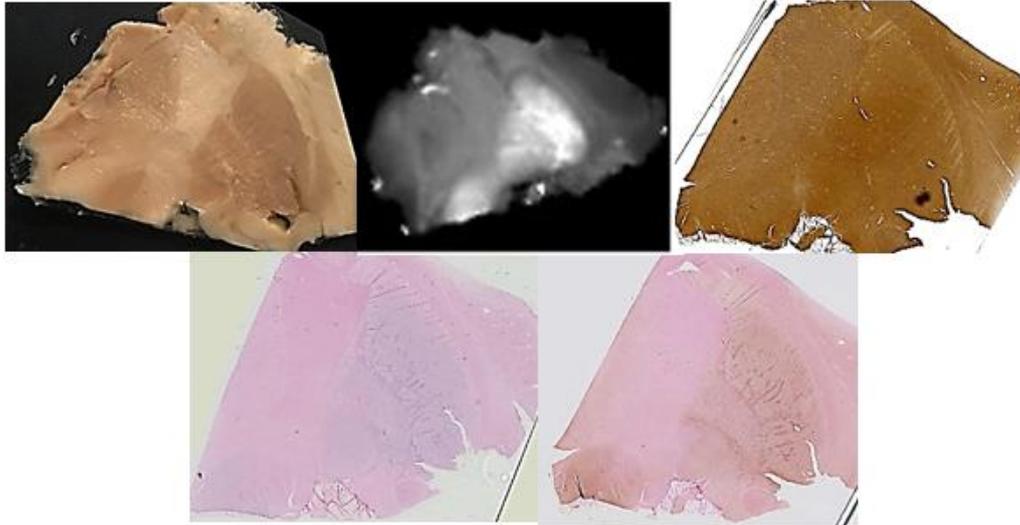


FIGURE 54 - SET D'IMAGE UTILISE POUR CORRELATION.

Sur la figure 55 :

- De gauche à droite en haut : Image macroscopique, Image R2\*, Image ferritine
- De gauche à droite en bas : Image Perls, Image Perls + DAB

L'analyse pixel à pixel a ensuite été réalisée. L'analyse est faite à partir d'un seul groupe d'image et avec la coloration de Perls classique. Le processus est le suivant :

- Recalage rigide
- Recalage par transformation affine de l'image histologique vers l'IRM après vérification d'une profondeur d'encodage similaire.
- Utilisation d'une fonction de similarité par information mutuelle
- Pas de lissage
- Transformation affine à 6 degrés de libertés
- Apodisation des histogrammes conjoints et des fonctions de similarité
- Réalisation d'un recalage non rigide par l'algorithme « Demon »
- Application de la région d'intérêt (ROI)

La figure 56 montre les résultats de la méthodologie employée.

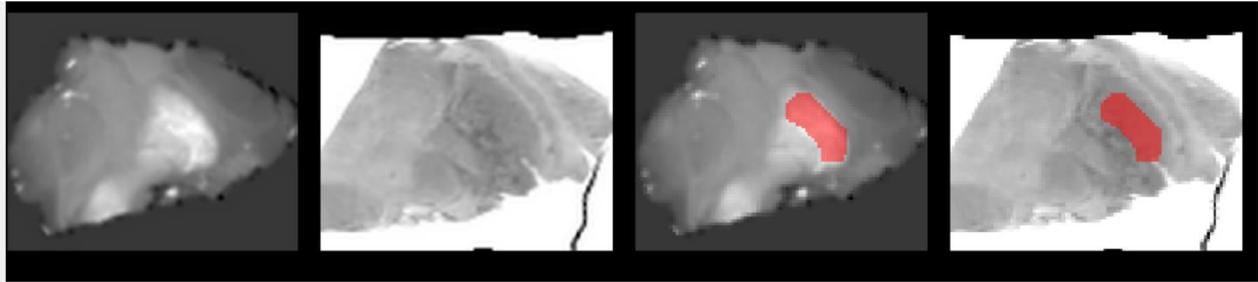


FIGURE 55 - PROCESSUS DE TRAITEMENT D'IMAGE. GAUCHE : IRM R2\* ; CENTRE GAUCHE : PERLS ; CENTRE DROIT : R2\* AVEC ROI ; DROITE : PERLS AVEC ROI

#### 4.6.2. COMPARAISON INTENSITE DE PIXEL DE DIVERSES REGIONS D'INTERET PUTAMINALES A L'IRM

Après une première étape de réorientation du volume IRM R2\* et QSM, nous avons comparé les intensités présentes dans les voxels de diverses régions d'intérêt au sein du putamen. Pour cela nous avons dû définir des repères fiables permettant de distinguer une région d'intérêt (ROI) antérieure plutôt associée au putamen associatif et une ROI postérieure plutôt associée au putamen sensori-moteur.

L'un des éléments anatomiques de la région lenticulaire souffrant le moins de variations anatomiques est la commissure antérieure. La partie putaminale antérieure à la commissure relevait plutôt de la partie associative et la partie postérieure plutôt de la partie sensori-motrice.

Le second repère utilisé est la tangente à la partie antérieure du putamen au niveau du bras antérieur de la capsule interne (Fig. 57). Sur l'Image de gauche on peut voir le traçage du prolongement horizontal de la partie postérieure de la commissure antérieure. Sur l'image du centre : Traçage de l'interligne entre le bord antérieur du putamen et le bras antérieur de la capsule interne. Sur l'image de droite : Projections des droites à chaque niveau de coupe et mise en évidence des ROI (Vert : Sensori-moteur ; Rouge : Associatif ; CA : Commissure antérieure)

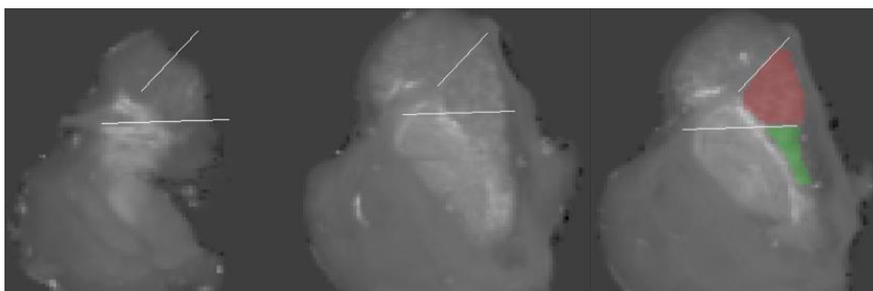


FIGURE 56 - DEFINITION DES ROI SELON 2 LIGNES REPERES DANS LE PLAN AXIAL

Après définition des ROI de manière manuelle, nous avons procédé à une étape de lissage gaussien de la ROI (fwmh = 2) afin de limiter l'impact des pixels de bord. En particulier, nous voulions éviter de prendre les pixels de forte intensité présents à la jonction pallidum/putamen et ceux de faible intensité situés à la partie latérale du putamen.

Puis les valeurs d'intensité pour chaque pixels ont été transférées sur Excel pour analyse statistique.

#### **4.7. RESULTATS ET ANALYSES STATISTIQUES**

Un test de corrélation des rangs de Spearman a été utilisé afin de corréler les données IRM et histologiques. Les résultats de la corrélation sont exprimés sous forme de graphique associé au coefficient d'ajustement  $R^2$ .

Un test t de Student non apparié a été réalisé afin de comparer les deux régions d'intérêts. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05 avec comme hypothèse  $H_0$  l'égalité entre les moyennes et  $H_1$  une différence entre les deux sans présumer d'une différence en faveur de l'une ou l'autre des ROI.

##### **4.7.1. TABLEAU DESCRIPTIF DES SPECIMENS ETUDIÉS**

Le tableau 12 décrit les actions réalisées pour chacun des spécimens étudiés. Le  $R2^*$  a pu être réalisé chez les 4 spécimens passés à l'IRM. La QSM n'a pu être effectuée en revanche que sur 2 spécimens et celle réalisée sur la pièce anatomique n°3 est de trop mauvaise facture pour permettre une quelconque analyse quantitative ou qualitative. Pour des raisons techniques, de timing et économiques, la numérisation des lames a été réalisée que chez un seul spécimen.

| Sujets | Côté<br>(G/D) | Numéro | R2*  | QSM  | Histologie | Numérisation<br>des lames | ROI<br>asso vs<br>s-m |
|--------|---------------|--------|------|------|------------|---------------------------|-----------------------|
| Homme  | G             | 1      | +    | -    | +          | +                         | +                     |
| 73 ans | D             | /      | -    | -    | -          | -                         | -                     |
| Homme  | G             | 2      | +    | +    | +/-        | -                         | +                     |
| 78 ans | D             | 3      | +    | +    | -          | -                         | +                     |
|        |               |        | (x2) | (x2) |            |                           |                       |
| Femme  | G             | /      | -    | -    | -          | -                         | -                     |
| 93 ans | D             | 4      | +    | -    | -          | -                         | +                     |
| Homme  | Cerveau       | /      | -    | -    | -          | -                         | -                     |
| 79 ans | entier        | /      | -    | -    | -          | -                         | -                     |

TABLEAU 12 - DONNEES DESCRIPTIVES DES SPECIMENS ETUDIES

#### 4.7.2. ANALYSE PIXEL A PIXEL

Après corrélation des images, les statistiques descriptives relatives aux valeurs d'intensités des pixels sont données dans le tableau 13.

|              | Moyenne | ET   | Médiane | Maximum | Minimum |
|--------------|---------|------|---------|---------|---------|
| <b>PERLS</b> | 197,8   | 2,3  | 198     | 213     | 192     |
| <b>R2*</b>   | 201,2   | 33,5 | 204     | 255     | 109     |

TABLEAU 13 - TABLEAU RECAPITULATIF DES DONNEES DE COMPARAISON HISTO/IRM

Les résultats du test de corrélation des rangs de Spearman donnent un  $\rho = 0.0003$

La figure 58 représente la corrélation entre le R2\* et l'histologie Perls.

Le coefficient d'ajustement de la courbe nous donne un coefficient d'ajustement  $R^2 = 0,007$ .

Il n'existe donc pas de corrélation entre les valeurs d'intensité R2\* et la coloration de Perls.

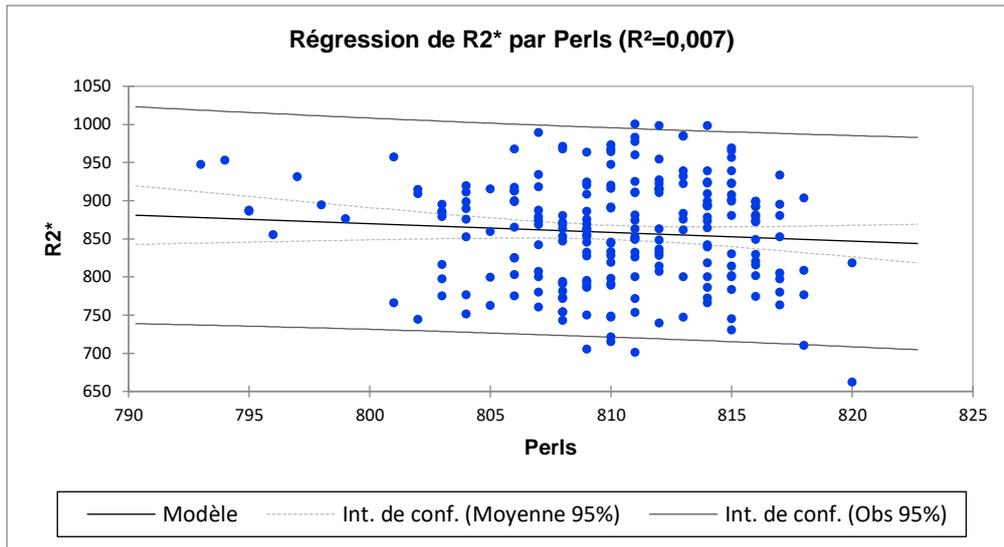


FIGURE 57 - COURBE DE REGRESSION DU FER. R2\* EN FONCTION DE LA COLORATION DE PERLS.

Concernant l'imagerie de phase et donc la cartographie de susceptibilité, les corrélations avec le Perls n'ont pas été réalisées en raison des artefacts trop présents sur ce type d'imagerie. La QSM se étant très sensible, sa reproductibilité en IRM post-mortem devient très vite sujet à de nombreuses perturbations qui peuvent fausser l'estimation de fer au sein des voxels.

#### 4.7.3. MISE EN EVIDENCE DE L'HETEROGENEITE DE REPARTITION DU FER DANS LE PUTAMEN

##### ANALYSE QUALITATIVE

De manière visuelle, quatre éléments remarquables ressortent de l'analyse des images aussi bien IRM que histologiques :

- Un liseré en hypersignal franc à la jonction putamen/Globus pallidus externe au niveau de la lame médullaire latérale.
- En histologie, le maximum de coloration en Perls se retrouve au niveau de la substance blanche traversant le putamen ainsi qu'à la périphérie des vaisseaux.
- Un hyposignal au niveau du mur latéral du putamen.
- Un gradient antéro-postérieur avec une intensité croissante en allant vers la partie postérieure du putamen.

Les résultats présentés ci-dessous concernent ceux liés à l'imagerie IRM.

### **HYPERSIGNAL AU NIVEAU DE LA LAME MEDULLAIRE LATÉRALE**

La lame médullaire latérale est une structure de substance blanche (Fig. 59) en hypersignal R2\* (Fig. 60) compatible avec une surcharge en fer. En histologie, la coloration de Perls + DAB permet de confirmer que l'hypersignal visualisé en R2\* est bien compatible avec du fer (Fig. 59,60).

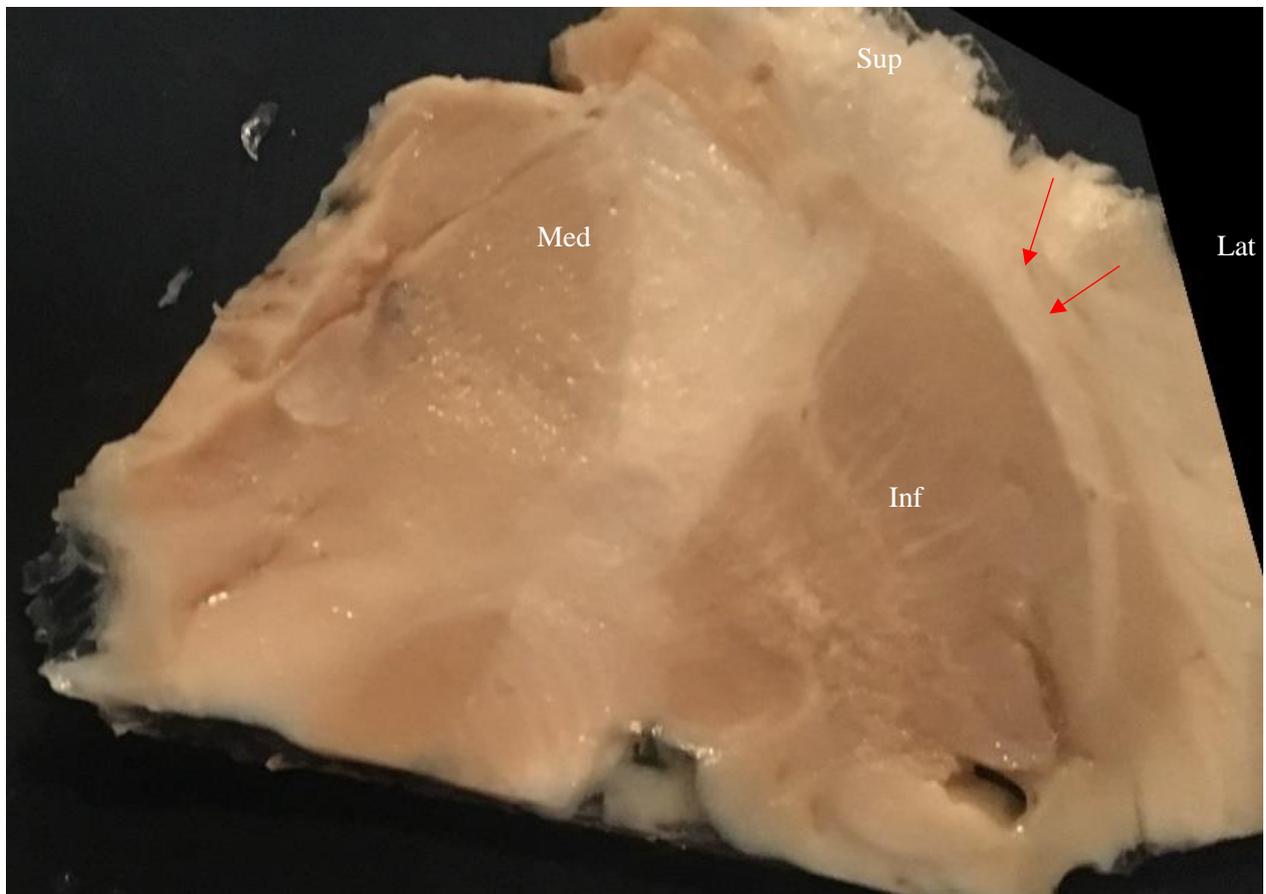
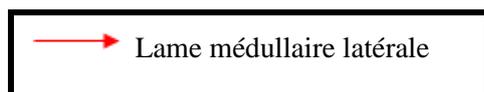


FIGURE 58 - VUE MACROSCOPIQUE D'UNE COUPE CORONALE DU PUTAMEN 1



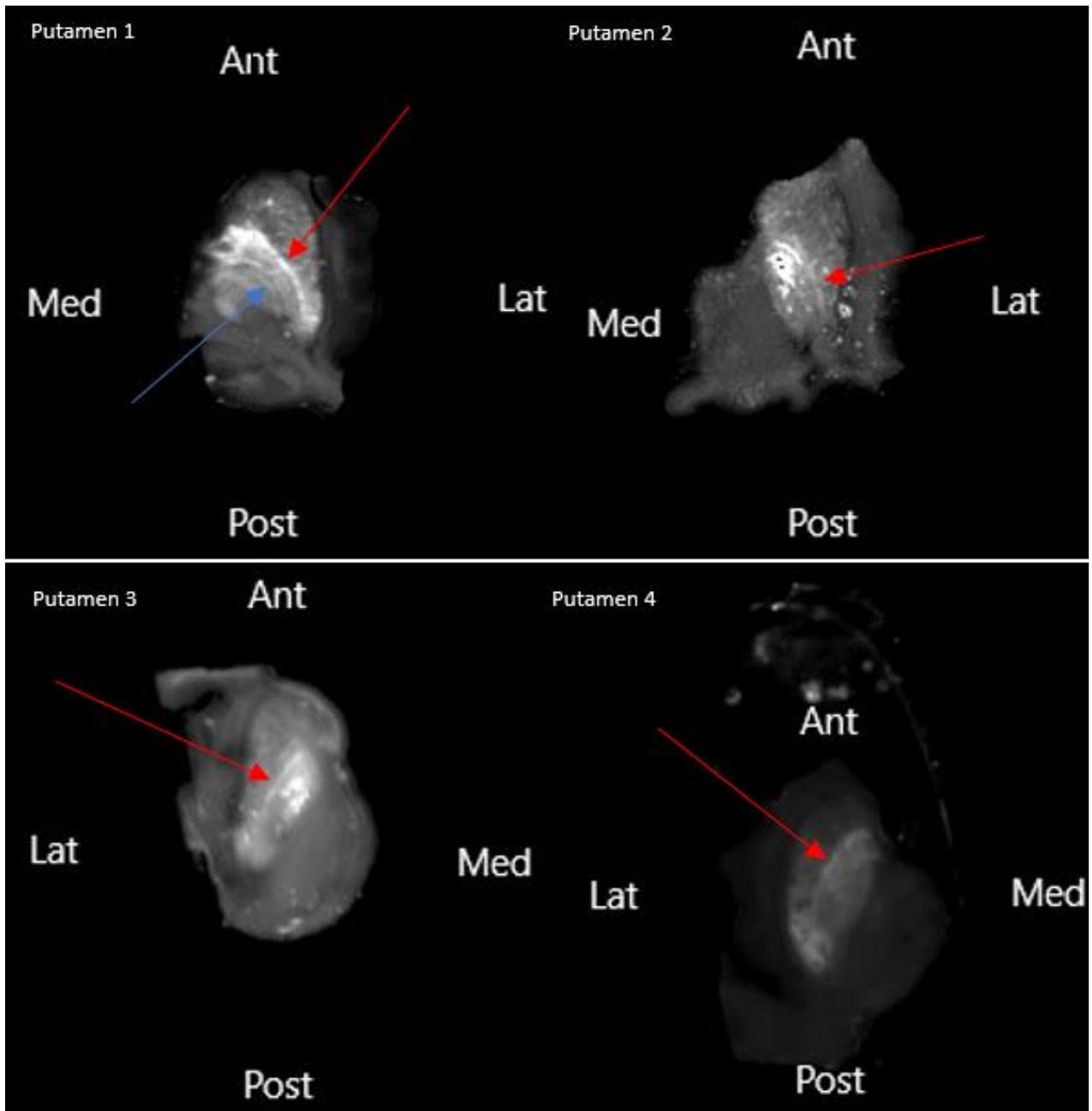
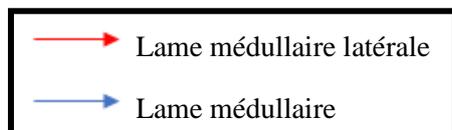


FIGURE 59 - COUPES AXIALES R2\*. HYPERSIGNAL DE LA LAME MEDULLAIRE LATÉRALE SEPARANT LE PUTAMEN DU PALLIDUM.



## HYPOSIGNAL LATERAL

Un hyposignal est retrouvé sur le bord latéral du putamen. Il convient cependant de le distinguer de la capsule externe. Sur la figure 61, la coupe coronale en couleur du putamen 1 permet une distinction claire entre le bord latéral du putamen et la capsule externe. En histologie cet hyposignal est fortement corrélé visuellement avec une moindre coloration en Perls et en Immunohistochimie de la ferritine. La coloration est semblable au claustrum. Cet hyposignal se continue en queue de comète à la partie la plus postérieure du putamen conférant un hyposignal relatif sur les séquences R2\* que l'on retrouve classiquement en hypersignal sur les séquences pondérées T2. En zoomant, la densité et l'organisation cellulaire sont sensiblement les mêmes. Il n'existe pas de faisceaux de substance blanche à ce niveau-là.

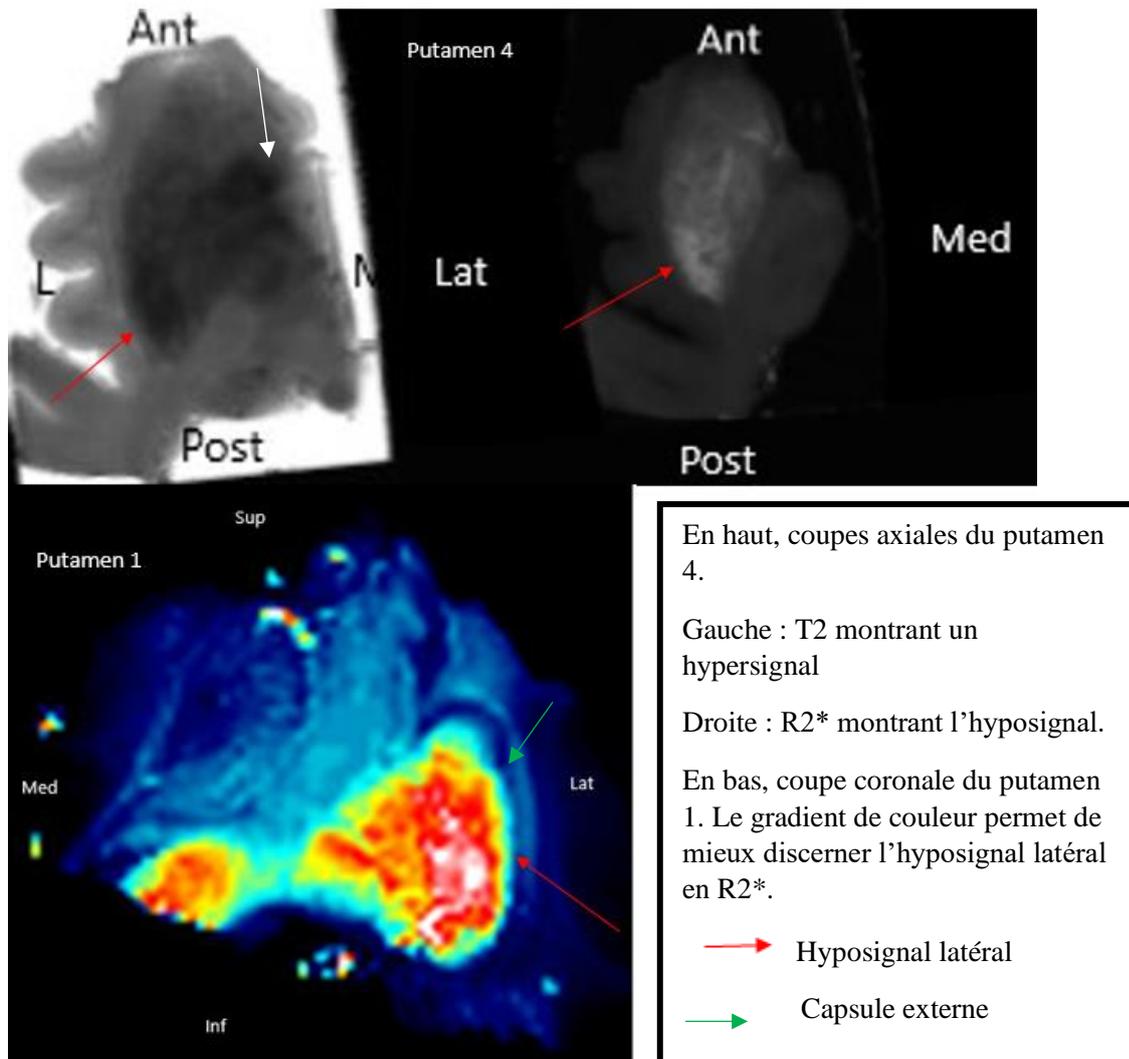


FIGURE 60 - COUPES AXIALES ET CORONALES DU PUTAMEN 4.

## LE GRADIENT ANTERO-POSTERIEUR

De manière visuelle, nous mettons en évidence un gradient antéro-postérieur mieux visualisé en coupes axiales et coronales. Les images couleurs permettent d'encore mieux apprécier les différences d'intensité du signal qui peuvent exister entre la partie antérieure plutôt limbique et associative et la partie postérieure plutôt sensori-motrice. Ci-dessous sont représentés les 4 putamens. Bien qu'à des degrés d'intensités différents, tous présentent ce même gradient appréciable de manière visuelle.

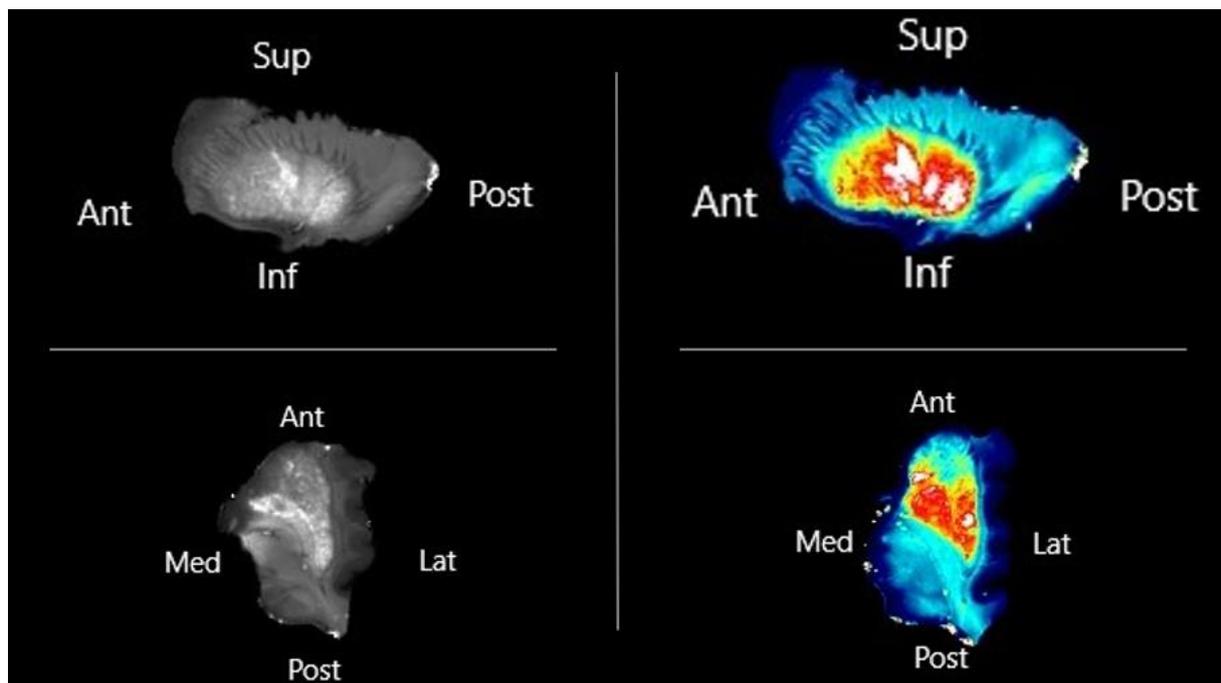


FIGURE 61 – PUTAMEN 1 : R2\*

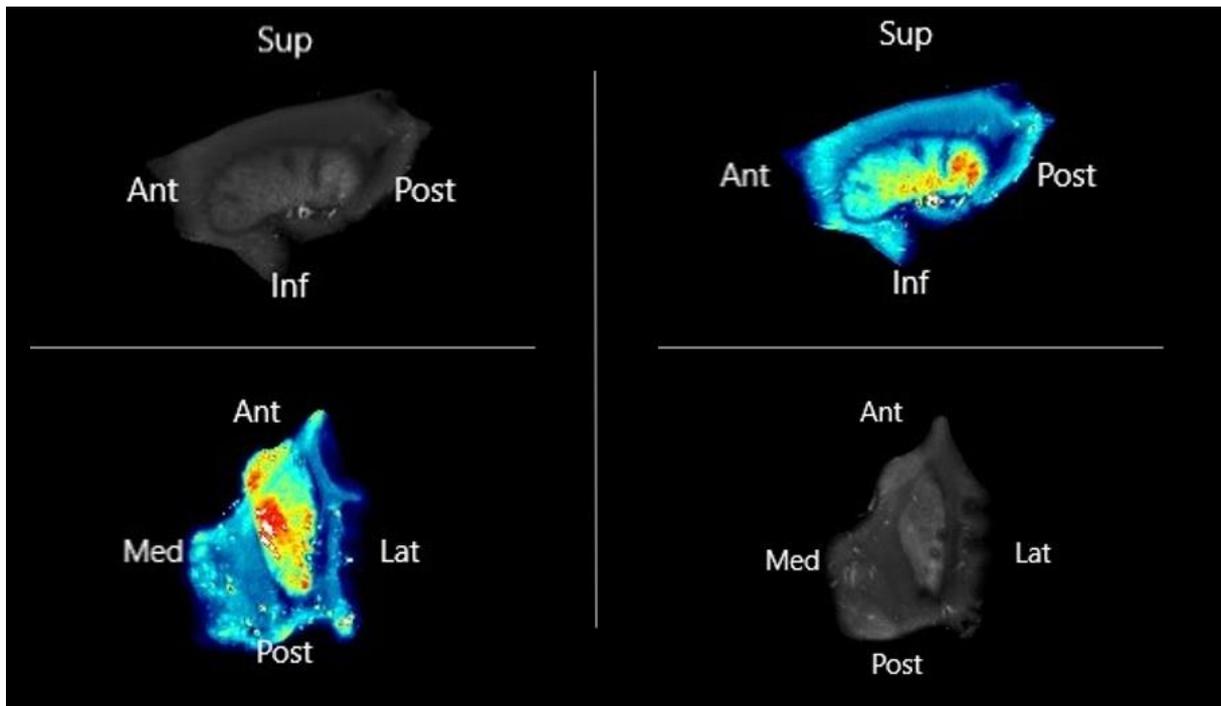


FIGURE 62 - PUTAMEN 2: R2\*

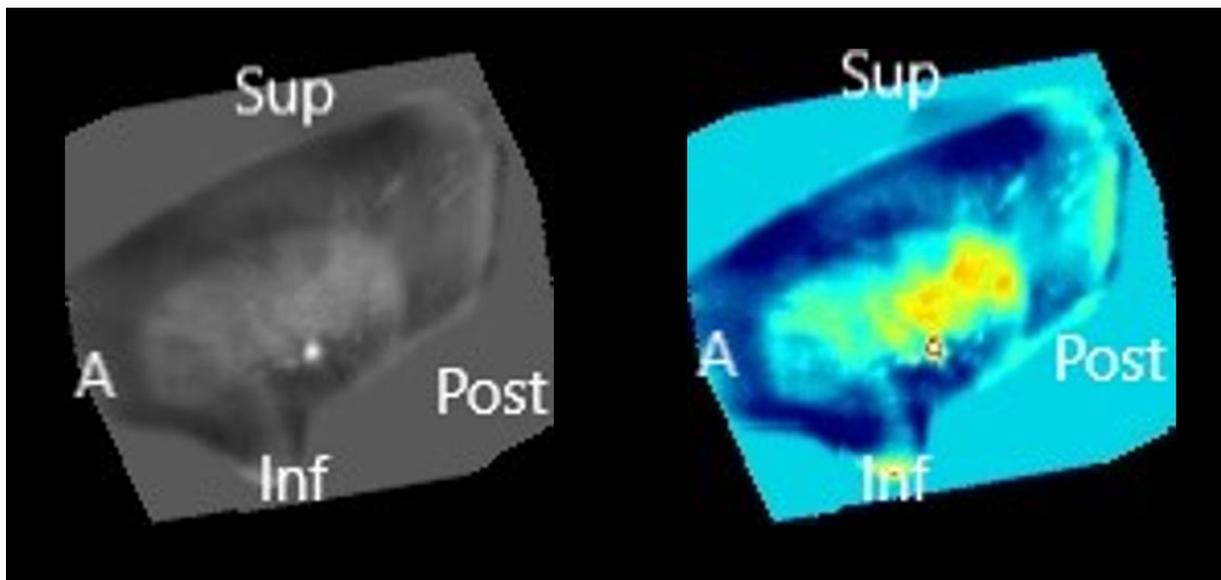


FIGURE 63 - PUTAMEN 2 : QSM

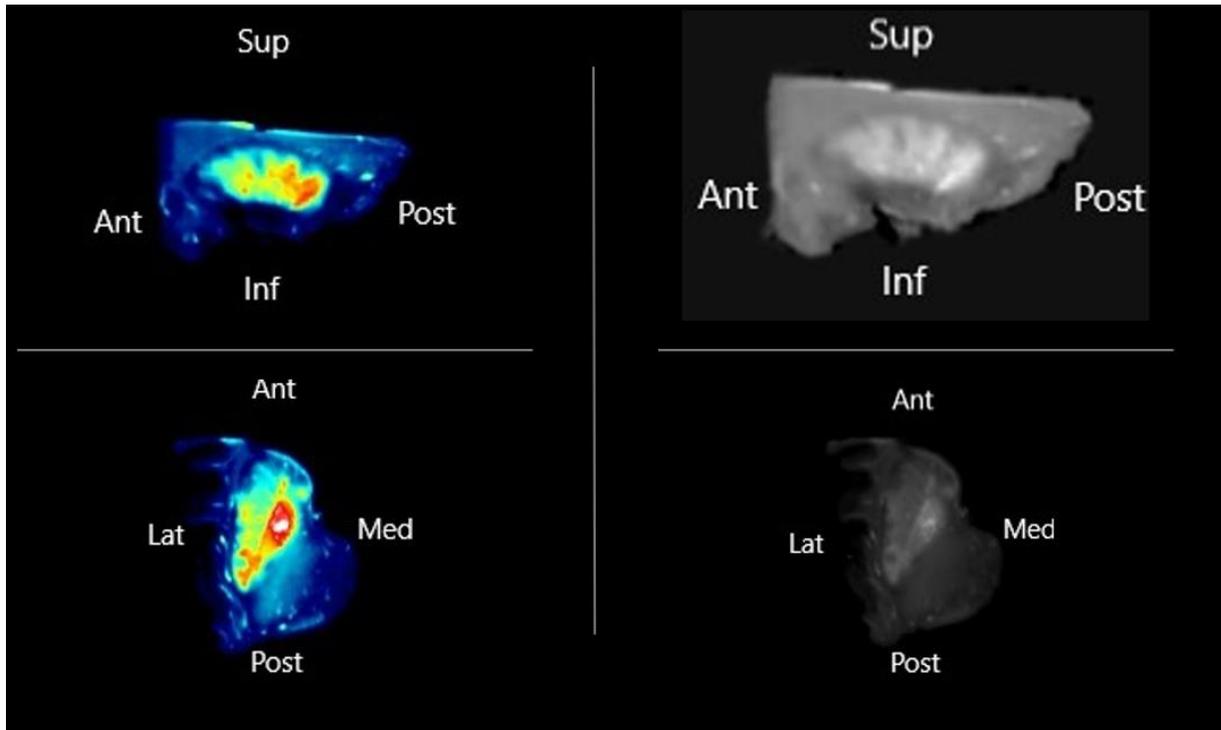


FIGURE 64 - PUTAMEN 3 : R2\*

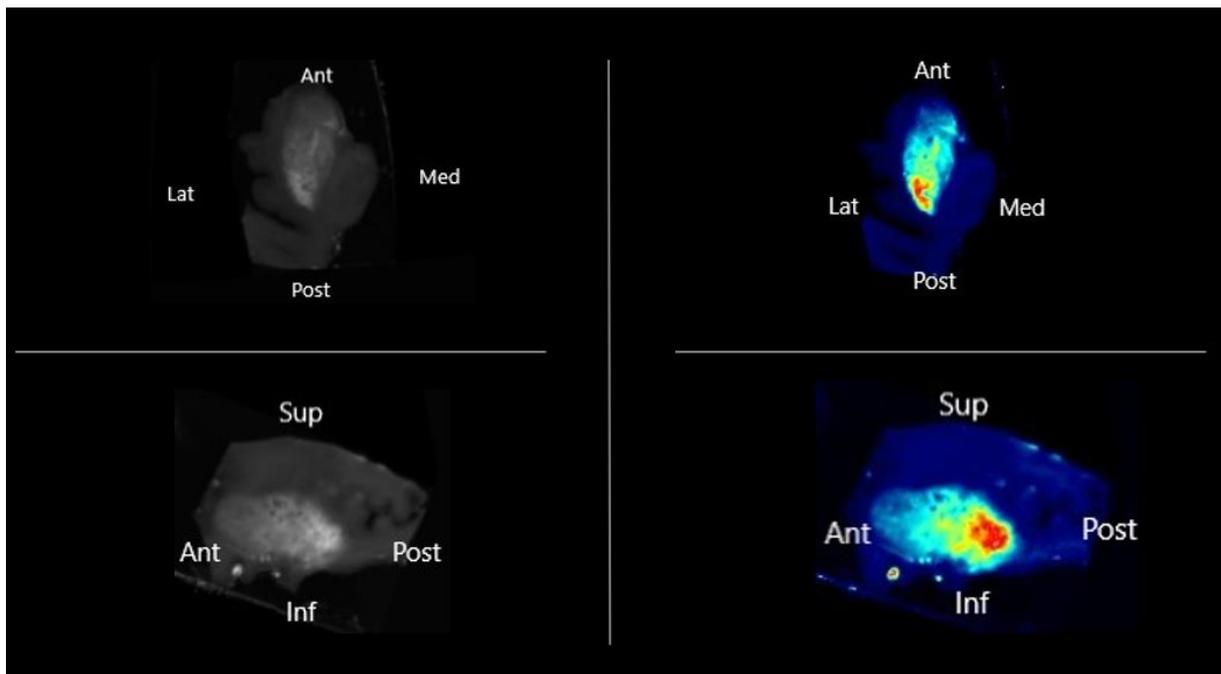


FIGURE 65 - PUTAMEN 4 : R2\*

## ANALYSE QUANTITATIVE

Pour compléter la mise en évidence du gradient de fer antéropostérieur dans le putamen, nous avons procédé à une analyse quantitative par mesure de l'intensité présente dans chaque pixel entre les ROI associatives et sensori-motrices telles que définies dans le matériel et méthodes.

Le tableau 14 décrit les statistiques obtenues pour l'ensemble des valeurs d'intensités obtenues après analyse pixel à pixel. Sont également décrites les valeurs du test t et les valeurs de p correspondantes ( $\alpha = 0,05$ ).

|                        | Moyenne | ET    | Médiane | Maximum | Minimum | Test t  | Valeur de p |
|------------------------|---------|-------|---------|---------|---------|---------|-------------|
| <b>Putamen 1</b>       |         |       |         |         |         |         |             |
| <b>ROI Asso</b>        | 573     | 85,9  | 569     | 1187    | 317     |         |             |
| <b>ROI S-M</b>         | 733,6   | 133   | 726     | 1677    | 337     | -83.18  | <0.0001     |
| <b>Putamen 2</b>       |         |       |         |         |         |         |             |
| <b>ROI Asso</b>        | 529,7   | 88    | 525     | 1234    | 249     |         |             |
| <b>ROI S-M</b>         | 524,9   | 112,1 | 523,5   | 1138    | 258     | -3.28   | <0.001*     |
| <b>Putamen 3</b>       |         |       |         |         |         |         |             |
| <b>ROI Asso</b>        | 499     | 61    | 504     | 814     | 300     |         |             |
| <b>ROI S-M</b>         | 554,8   | 65,9  | 559     | 848     | 319     | -53.84  | <0.0001     |
| <b>Putamen 4</b>       |         |       |         |         |         |         |             |
| <b>ROI Asso</b>        | 113,5   | 19,8  | 116     | 204     | 59      |         |             |
| <b>ROI S-M</b>         | 142     | 34,2  | 140     | 253     | 59      | -68.87  | <0.0001     |
| <b>Putamen 2 (QSM)</b> |         |       |         |         |         |         |             |
| <b>ROI Asso</b>        | 104,8   | 4,9   | 104     | 121     | 87      |         |             |
| <b>ROI S-M</b>         | 114,8   | 6,6   | 114     | 134     | 94      | -110.41 | <0.0001     |

TABLEAU 14 - RESULTATS DE L'ANALYSE QUANTITATIVE POUR LES 4 PUTAMENS ETUDIES EN R2\* PUIS QSM

Pour le putamen 2, les résultats sont inversés par rapport aux trois autres putamens. C'est-à-dire que la différence est en faveur du putamen associatif. Cependant la même analyse à partir des données de la QSM viennent contrebalancer ces résultats avec une significativité en faveur du putamen sensori-moteur.

## **4.8. DISCUSSION**

### **4.8.1. COMMENTAIRES ET CRITIQUES DES RESULTATS DE L'ANALYSE PIXEL A PIXEL ENTRE L'HISTOLOGIE ET L'IRM**

#### **NOS RESULTATS PAR RAPPORT A LA LITTERATURE PREEEXISTANTE**

Nous n'avons réussi à retrouver une corrélation pixel à pixel entre les données IRM relatives au fer avec les données de l'histologie ( $R^2 = 0.007$ ). Il ne faut cependant pas conclure que les valeurs d'intensités mesurées par le biais des cartographies paramétriques IRM ( $R2^*$  et QSM) ne corrélaient pas avec les concentrations en fer du tissu. En effet plusieurs études ex-vivo (Walsh et al 2013, Sun et al 2015) ont mis en évidence une corrélation entre respectivement le  $R2^*$  ( $R^2$  entre 0.68 et 0.85) et la QSM ( $R^2$  entre 0.62 et 0.86) avec une coloration de Perls.

Une différence méthodologique est à relever. Ils ont imagé des cerveaux entiers in situ frais puis réalisés la dissection et établis la coloration de Perls sur des tranches de cerveau de 8mm, au lieu de 4 $\mu$ m dans notre étude. Ces auteurs ont également ajouté une étape de post-traitement des images histologiques qui consiste à calculer une cartographie de densité optique. Nous n'avons pas procédé à ce post-traitement d'image. Enfin, ils n'ont pas réalisé d'analyse pixel à pixel mais ont calculé des moyennes d'intensités dans diverses ROI en plusieurs points du cerveau. Les courbes de corrélation proposées sont tracées en fonction de ces ROI. De l'analyse de la littérature rapportée en introduction, aucune équipe n'a jusqu'alors publié de travaux faisant état d'une analyse pixel à pixel entre l'histologie et l'IRM.

Le problème apparait donc plutôt d'ordre méthodologique. Chaque étape de notre approche peut être améliorée. Il convient pour comprendre ces erreurs, de se plonger dans les limites propres à l'histologie et l'IRM post-mortem.

#### **AVANTAGES ET LIMITES DE L'HISTOLOGIE**

L'histologie possède un très haut degré de résolution et est une technique de référence pour l'analyse qualitative tissulaire, cellulaire et subcellulaire. La résolution cellulaire permet de faire un décompte des cellules colorées. Des auteurs (Birkl et al 2017) ont corrélé ce nombre de cellules colorées par la ferritine avec le  $R2^*$  dans une analyse que l'on peut qualifier de semi-quantitative tant l'intensité propre à chaque cellule que la charge en fer de son noyau ne sont pas prises en compte. De plus le décompte se fait par champs à l'intérieur d'une ROI pour ensuite l'extrapoler à la ROI entière.

L'histologie, de par ses différentes étapes d'inclusion, de coupe et de montage en paraffine induit des déformations du tissu cérébral qui viennent s'ajouter après la réalisation des séquences IRM. Ces déformations sont principalement des rétractions, des distorsions liées à l'étalement entre lame et lamelle et des déchirures.

Les techniques de coloration entraînent un bruit de fond sur l'image qu'il est difficile d'extraire du signal à analyser. La façon de remédier à cette situation est d'effectuer un seuillage éliminant un pan de valeurs non nécessaires. Pour cela il faut acquérir une carte de bruit de fond mais cela se fait très rarement dans ce domaine.

Pour terminer, l'épaisseur de coupe histologique est un élément déterminant à prendre en compte lorsque l'on souhaite corrélérer une image histologique avec une image d'une autre modalité. En l'occurrence dans notre étude, l'épaisseur de coupe IRM était de 0,45-0,5 mm contre une épaisseur de 4  $\mu\text{m}$  pour l'histologie. Cela nous semble être un biais majeur venu le moment de l'analyse pixel à pixel.

### **AVANTAGES ET LIMITES DE L'IRM POST-MORTEM**

L'analyse de l'IRM post-mortem doit prendre en compte plusieurs facteurs qui n'ont pas besoin d'être pris en compte au moment de l'IRM in-vivo :

- Temps entre le décès et l'imagerie si imagé frais ou temps entre le décès et la mise dans le produit de fixation (formol).
- Durée de fixation avant imagerie.
- Déformations liées à la putréfaction, la déshydratation et/ou aux conditions de stockage si extrait.
- Température du milieu au moment de l'imagerie.
- Type du milieu dans lequel la pièce anatomique est imagée (Formol, Sérum physiologique, substance magnétiquement inerte...).
- Si réhydratation préalable à l'imagerie ; durée de celle-ci.
- Le risque de juxtaposition d'interfaces air/tissu (bulles d'air dans le liquide de contention)
- Orientation de la pièce anatomique au sein de l'antenne.
- Méthode de contention de la pièce anatomique permettant de limiter les vibrations liées à l'acquisition.

Il a été démontré que le délai entre le décès et l'imagerie ou la fixation modifiait les paramètres T1, T2, densité de protons et diffusion (Baba et al., 1994; Pfefferbaum, Sullivan, Adalsteinsson, Garrick, & Harper, 2004; Tashiro et al., 2015). Cependant, les résultats sont très discordants quant aux durées de fixation. La fixation étant plus ou moins accélérée en fonction du produit, de sa concentration, de la température à laquelle le spécimen est conservé mais également de sa taille. De fait il est communément admis que dans les 3 à 6 premiers mois de post-fixations les modifications restent stables.

Récemment une équipe a démontré la stabilité de la QSM entre des sujets imagés in-vivo puis ex-vivo de manière répétée durant 6 semaines. Ils ont montré que le signal ex-vivo corrélait linéairement avec le signal in-vivo et que ce signal restait stable durant les 6 semaines post-mortem (Evia et al., 2017).

Le processus de fixation entraîne dans un premier temps des réactions chimiques entre le formaldéhyde et l'eau. Cette étape est réversible par la réhydratation de la pièce anatomique avant imagerie. Là encore la durée optimale de réhydratation n'est pas connue. Certaines équipes allant jusqu'à 2 semaines de réhydratation avant imagerie.

La deuxième étape du processus de fixation entraîne des lésions irréversibles du tissu par la création de ponts méthylènes entre les macromolécules (Birkl et al., 2016). La température du milieu au moment de l'imagerie est également un facteur à prendre en compte (Baba et al., 1994; Birkl et al., 2014).

Un autre élément clé à prendre en compte est l'orientation de la pièce anatomique dans l'IRM. Si une acquisition du cerveau en entier est réalisée, la position communément respectée pour l'imagerie in-vivo est rarement possible du fait des contraintes techniques. Le problème devient encore plus prégnant lorsque l'on image une pièce anatomique spécifique comme dans notre étude. On ne peut avoir de plan repère prédéfini rendant de multiples manipulations de réorientation indispensables lors du post-traitement d'image pouvant aboutir à une modification de l'information brute de l'image. Il est donc nécessaire de bien réfléchir à l'orientation initiale de la pièce anatomique dans l'antenne IRM en anticipant d'emblée l'orientation des coupes histologiques à venir.

### **LA CORRELATION DES IMAGES D'HISTOLOGIE ET D'IRM**

La corrélation entre histologie et IRM est une discipline en plein essor notamment avec la réalisation d'atlas (Yelnik et al., 2007) ou l'étude anatomique extrêmement précise de substructures. Néanmoins une problématique supplémentaire s'impose à nous pour la corrélation

En effet, dans notre cas il s'agit de faire correspondre parfaitement des structures histologiques avec des structures IRM de manière à pouvoir réaliser des mesures quantitatives propres. La mise en correspondance des images nécessite d'importantes transformations d'images faisant intervenir à la fois des transformations rigides et non rigides parfois de manière itérative en appliquant de manière sérielle les algorithmes de recalage. Les diverses transformations importante d'image peut perturber l'information dans l'une ou l'autre de l'image et inférer sur le calcul pixel à pixel qui suit.

Du fait de coupes à 4 $\mu$ m espacées les unes des autres de 1.5mm, il ne nous a pas paru judicieux de recréer un volume 3D histologique afin de réaliser des transformations rigides. Là encore l'information aurait pu être noyée. Certains auteurs afin de minimiser les pertes d'information préconisent de réaliser des coupes « épaisses » d'environ 500 $\mu$ m qui permettent de limiter le nombre de données à analyser et ainsi recréer un volume sans que l'on ait recours à des extrapolations (Alho et al., 2017).

Il faut bien sûr noter que dans ces cas-là, l'information que l'on obtient au niveau cellulaire et subcellulaire est perdue. Néanmoins, on limite les phénomènes de rétraction, distorsions. Cette

technique semble intéressante pour la création d'atlas. Dans notre situation, elle aurait permis une épaisseur de coupe qui soit sensiblement la même qu'en IRM évitant ainsi de fait l'un des biais majeurs de notre étude. Cette possibilité avait été évoquée dès la création du protocole mais n'a pu être réalisée pour des raisons techniques liées au microtome utilisé lors de la réalisation des coupes.

#### **4.8.2. PISTES POUR UNE AMELIORATION DE NOTRE METHODOLOGIE DE TRAVAIL**

Voici quelques points issus de la revue de la littérature et de ce travail pouvant être des éléments améliorant notre méthodologie de travail :

- Réaliser des acquisitions ex-vivo sur tête entière afin de minimiser les problèmes d'orientation et les bulles d'air.
- Méthode de contention robuste.
- Idéalement, réalisation par imprimante 3D ou autre d'un container servant de guide de coupe pour l'histologie.
- Achat d'un Microtome permettant des coupes cerveau entier et des coupes d'épaisseur importante (Entre 0.5 et 1.0 mm) (Exemple : Gigatome®).
- Harmoniser l'épaisseur de la coupe histologique à l'épaisseur de coupe IRM réalisée.
- Réaliser une coloration (Perls et non pas Perls + Red oil).
- Technique standardisée de numérisation de l'image histologique.
- Améliorer les techniques de mise en correspondance des images.

#### **4.9. CONCLUSION**

L'étude conjointe histologie et IRM se révèle être une tâche plus compliquée qu'il n'y paraît à première vue. Chaque modalité apporte de multiples informations aux scientifiques et cliniciens et sont souvent complémentaires. Avec les progrès réalisés dans le post-traitement d'image, des atlas mêlant IRM et histologie ont fleuri abolissant les frontières entre les deux mondes. Cependant lorsqu'il s'agit de traiter les données brutes IRM et histologie de manière quantitative, la plus grande prudence s'impose. Les contraintes techniques à prendre en compte sont nombreuses. Ce premier travail sur du tissu ex-vivo humain nous permettra de nous améliorer pour la suite.

Cependant les données recueillies aussi bien en IRM qu'en histologie nous permettent de mieux comprendre la relation qui peut exister entre le fer et le putamen. Espérons l'immense source d'informations que compose l'histologie puisse nous permettre d'améliorer nos techniques IRM multimodales appliquées aux patients.

## CONCLUSION GENERALE DU MANUSCRIT ET PERSPECTIVES

Dans ce manuscrit nous avons présenté une méthode capable de répondre aux exigences de l'imagerie du tronc cérébral *in-vivo*, sur IRM 3T à partir des conclusions du chapitre 2. Des contrastes sont susceptibles d'augmenter la visualisation de constituants anatomiques spécifiques grâce à la combinaison de cartographies quantitatives et une haute résolution spatiale qui améliore la précision et la sensibilité. Les différents algorithmes de correction d'inhomogénéités ou encore de filtrage du bruit, permettent une meilleure estimation d'un certain nombre de cartes paramétriques. La possibilité de rééchantillonner, avec une plus grande précision, dans les autres plans, permet facilement de visualiser les différents composants anatomiques sous plusieurs angles. La reproductibilité et la sensibilité de cette méthode présente un véritable intérêt aux vues du parc IRM 3T. De plus, l'apport de l'imagerie de diffusion à haute résolution permettra sans doute une nouvelle perspective concernant l'intégrité microstructurale tissulaire.

Le futur de cette méthode, sera également testée sur une population parkinsonienne afin de confirmer, d'améliorer, et de proposer de nouveaux résultats pouvant caractériser au plus près l'évolution de cette maladie neurodégénérative progressive.

L'imagerie *ex-vivo* permet l'utilisation de séquences IRM plus longues, afin de récolter plus de signal et gagner à la fois en contraste et en résolution. De nombreuses étapes sont encore nécessaires à l'optimisation de ce travail. Le futur de cette méthode est l'étude d'autres pièces anatomiques, avec en premier lieu le tronc cérébral.

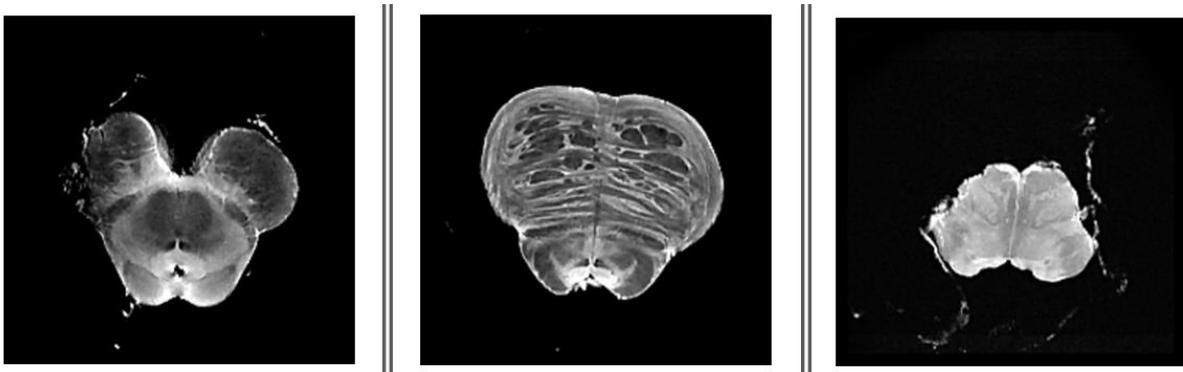


FIGURE 66 - PREMIERES IMAGES EX-VIVO IRM DU TRONC CEREBRAL

L'analyse de ces images corrélées à leurs histologies, permettra pour la première fois une confirmation histologique des structures du tronc cérébral et des mesures physiques faites par l'IRM quantitative. L'intérêt repose sur la validation des différentes cartes paramétriques, ainsi que les conclusions qu'il faut en tirer quant au signal qu'elles mesurent. Ces techniques permettront également d'ajuster au mieux les paramètres de séquences IRM.

L'essence de l'IRM repose sur le signal moyen des protons de l'eau. Elle offre la possibilité de sonder différents environnements dans les tissus, d'une échelle moléculaire à microscopique et par échange rapide et lent, créant ainsi le contraste. Par le choix de paramètres d'IRM appropriés, la sensibilité à certaines propriétés tissulaires (myéline, fer, fibres, etc.) peut être grandement améliorée. Des expériences et des modèles de plus en plus complexes devront être mis au point pour exploiter les comportements non exponentiels et anisotropes ou pour tenir compte des sources de biais causées par l'anatomie.

## RÉFÉRENCES

- Alho, E. J. L., Alho, A. T. D. L., Grinberg, L., Amaro, E., Dos Santos, G. A. B., da Silva, R. E., ... Heinsen, H. (2017). High thickness histological sections as alternative to study the three-dimensional microscopic human sub-cortical neuroanatomy. *Brain Structure & Function*. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1548-2>
- Antonini, A., Leenders, K. L., Meier, D., Oertel, W. H., Boesiger, P., & Anliker, M. (1993). T2 relaxation time in patients with Parkinson's disease. *Neurology*, *43*(4), 697–700.
- Ashburner, J. (2002). No Title. In *Another MRI bias correction approach*. Eighth International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Sendai, Japan.
- Assaf, Y., & Pasternak, O. (2008). Diffusion Tensor Imaging (DTI)-based White Matter Mapping in Brain Research: A Review. *Journal of Molecular Neuroscience*, *34*(1), 51–61. <https://doi.org/10.1007/s12031-007-0029-0>
- Axel, L., Costantini, J., & Listerud, J. (1987). Intensity correction in surface-coil MR imaging. *AJR. American Journal of Roentgenology*, *148*(2), 418–420. <https://doi.org/10.2214/ajr.148.2.418>
- Ayton, S., & Lei, P. (2014). Nigral iron elevation is an invariable feature of Parkinson's disease and is a sufficient cause of neurodegeneration. *BioMed Research International*, *2014*, 581256. <https://doi.org/10.1155/2014/581256>
- Baba, Y., Lerch, M. M., Stark, D. D., Tanimoto, A., Kreft, B. P., Zhao, L., ... Takahashi, M. (1994). Time after excision and temperature alter ex vivo tissue relaxation time measurements. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, *4*(5), 647–651.
- Barbagallo, G., Sierra-Peña, M., Nemmi, F., Traon, A. P. Le, Meissner, W. G., Rascol, O., & Péran, P. (2016). Multimodal MRI assessment of nigro-striatal pathway in multiple system atrophy and Parkinson disease. *Movement Disorders*, *31*(3), 325–334. <https://doi.org/10.1002/mds.26471>
- Bartzokis, G., Aravagiri, M., Oldendorf, W. H., Mintz, J., & Marder, S. R. (1993). Field dependent transverse relaxation rate increase may be a specific measure of tissue iron stores. *Magnetic Resonance in Medicine*, *29*(4), 459–464. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910290406>
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, *66*(1), 259–267. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(94\)80775-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(94)80775-1)
- Basser, P. J., & Pierpaoli, C. (1996). Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *Journal of Magnetic Resonance. Series B*, *111*(3), 209–219. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8661285>
- Basser, P. J., & Pierpaoli, C. (2011). Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *Journal of Magnetic Resonance*, *213*(2), 560–570. <https://doi.org/10.1016/J.JMR.2011.09.022>
- Belaroussi, B., Milles, J., Carme, S., Zhu, Y. M., & Benoit-Cattin, H. (2006). Intensity non-uniformity correction in MRI: Existing methods and their validation. *Medical Image Analysis*, *10*(2), 234–246. <https://doi.org/10.1016/j.media.2005.09.004>
- Bernstein, M. A., King, K. F., & Zhou, X. J. (2004). *Handbook of MRI pulse sequences*. Academic Press.
- Birkel, C., Langkammer, C., Golob-Schwarzl, N., Leoni, M., Haybaeck, J., Goessler, W., ... Ropele, S. (2016). Effects of formalin fixation and temperature on MR relaxation times in the human brain. *NMR in Biomedicine*, *29*(4), 458–465. <https://doi.org/10.1002/nbm.3477>
- Birkel, C., Langkammer, C., Haybaeck, J., Ernst, C., Stollberger, R., Fazekas, F., & Ropele, S. (2014).

- Temperature-induced changes of magnetic resonance relaxation times in the human brain: a postmortem study. *Magnetic Resonance in Medicine*, 71(4), 1575–1580. <https://doi.org/10.1002/mrm.24799>
- Björklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 194–202. <https://doi.org/10.1016/j.TINS.2007.03.006>
- Blazejewska, A. I., Schwarz, S. T., Pitiot, A., Stephenson, M. C., Lowe, J., Bajaj, N., ... Gowland, P. A. (2013). Visualization of nigrosome 1 and its loss in PD: pathoanatomical correlation and in vivo 7 T MRI. *Neurology*, 81(6), 534–540. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829e6fd2>
- Bruni, V., & Vitulano, D. (2008). Image Denoising Using Similarities in the Time-Scale Plane (pp. 368–379). [https://doi.org/10.1007/978-3-540-88458-3\\_33](https://doi.org/10.1007/978-3-540-88458-3_33)
- Buades, A., Coll, B., & Morel, J.-M. (2011). Non-Local Means Denoising. *Image Processing On Line*, 1, 208–212. [https://doi.org/10.5201/ipol.2011.bcm\\_nlm](https://doi.org/10.5201/ipol.2011.bcm_nlm)
- Buch, S., Chen, Y., Ghassaban, K., Haacke, E. M., Chen, Y., Ghassaban, K., & Haacke, E. M. (2018). T<sub>2</sub>\* : Susceptibility Weighted Imaging and Quantitative Susceptibility Mapping 1, 97–110. <https://doi.org/10.1201/B21837-7>
- Carmi, E., Liu, S., Alon, N., Fiat, A., Fiat, D., & Fiat, D. (2006). Resolution enhancement in MRI. *Magnetic Resonance Imaging*, 24(2), 133–154. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2005.09.011>
- Chilla, G. S., Tan, C. H., Xu, C., & Poh, C. L. (2015). Diffusion weighted magnetic resonance imaging and its recent trend-a survey. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 5(3), 407–422. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2015.03.01>
- Cho, Z. H., Ro, Y. M., & Lim, T. H. (1992). NMR Venography Using the Susceptibility Effect Produced by Deoxyhemoglobin. *Magnetic Resonance in Medicine*, 28(1), 25–38. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910280104>
- Cohen-Adad, J. (2014). What can we learn from T2\* maps of the cortex? *NeuroImage*, 93 Pt 2, 189–200. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.023>
- Coifman, R. R., & Donoho, D. L. (1995). Translation-Invariant De-Noising (pp. 125–150). [https://doi.org/10.1007/978-1-4612-2544-7\\_9](https://doi.org/10.1007/978-1-4612-2544-7_9)
- Cosottini, M., Frosini, D., Pesaresi, I., Costagli, M., Biagi, L., Ceravolo, R., ... Tosetti, M. (2014). MR Imaging of the Substantia Nigra at 7 T Enables Diagnosis of Parkinson Disease. *Radiology*, 271(3), 831–838. <https://doi.org/10.1148/radiol.14131448>
- Coupé, P., Manjón, J. V., Gedamu, E., Arnold, D., Robles, M., & Collins, D. L. (2010). Robust Rician noise estimation for MR images. *Medical Image Analysis*, 14(4), 483–493. <https://doi.org/10.1016/j.media.2010.03.001>
- Damier, P., Hirsch, E. C., Agid, Y., & Graybiel, A. M. (1999a). The substantia nigra of the human brain. I. Nigrosomes and the nigral matrix, a compartmental organization based on calbindin D(28K) immunohistochemistry. *Brain : A Journal of Neurology*, 122 ( Pt 8), 1421–1436. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10430829>
- Damier, P., Hirsch, E. C., Agid, Y., & Graybiel, A. M. (1999b). The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain : A Journal of Neurology*, 122 ( Pt 8), 1437–1448. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10430830>
- Damier, P., Hirsch, E. C., Agid, Y., & Graybiel, A. M. (1999c). The substantia nigra of the human brain. *Brain*, 122(8), 1421–1436. <https://doi.org/10.1093/brain/122.8.1421>
- de Zwart, J. A., Ledden, P. J., Kellman, P., van Gelderen, P., & Duyn, J. H. (2002). Design of a

- SENSE-optimized high-sensitivity MRI receive coil for brain imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 47(6), 1218–1227. <https://doi.org/10.1002/mrm.10169>
- Deoni, S. C. L., Peters, T. M., & Rutt, B. K. (2005). High-resolution T1 and T2 mapping of the brain in a clinically acceptable time with DESPOT1 and DESPOT2. *Magnetic Resonance in Medicine*, 53(1), 237–241. <https://doi.org/10.1002/mrm.20314>
- Deville, G., Bernier, M., & Delrieux, J. M. (1979). NMR multiple echoes observed in solid  $^3\text{He}$ . *Physical Review B*, 19(11), 5666–5688. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.19.5666>
- Devos, D., Moreau, C., Devedjian, J. C., Kluza, J., Petrault, M., Laloux, C., ... Bordet, R. (2014). Targeting chelatable iron as a therapeutic modality in Parkinson's disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 21(2), 195–210. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5593>
- Dexter, D. T., Carayon, A., Javoy-Agid, F., Agid, Y., Wells, F. R., Daniel, S. E., ... Marsden, C. D. (1991). Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain: A Journal of Neurology*, 114 ( Pt 4), 1953–1975. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1832073>
- Dexter, D. T., Jenner, P., Schapira, A. H. V., & Marsden, C. D. (n.d.). Alterations in Levels of Iron, Ferritin, and Other Trace Metals in Neurodegenerative Diseases Affecting the Basal Ganglia. Retrieved from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ana.410320716>
- Drayer, B., Burger, P., Darwin, R., Riederer, S., Herfkens, R., & Johnson, G. A. (1986). MRI of brain iron. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 147(1), 103–110. <https://doi.org/10.2214/ajr.147.1.103>
- Du, G., Lewis, M. M., Kanekar, S., Sterling, N. W., He, L., Kong, L., ... Huang, X. (2017). Combined diffusion tensor imaging and apparent transverse relaxation rate differentiate Parkinson disease and atypical parkinsonism. *American Journal of Neuroradiology*, 38(5), 966–972. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5136>
- Du, G., Lewis, M. M., Sen, S., Wang, J., Shaffer, M. L., Styner, M., ... Huang, X. (2012). Imaging nigral pathology and clinical progression in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 27(13), 1636–1643. <https://doi.org/10.1002/mds.25182>
- Du, G., Lewis, M. M., Sica, C., He, L., Connor, J. R., Kong, L., ... Huang, X. (2018). Distinct progression pattern of susceptibility MRI in the substantia nigra of Parkinson's patients. *Movement Disorders*. <https://doi.org/10.1002/mds.27318>
- Du, G., Liu, T., Lewis, M. M., Kong, L., Wang, Y., Connor, J., ... Huang, X. (2016). Quantitative susceptibility mapping of the midbrain in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 31(3), 317–324. <https://doi.org/10.1002/mds.26417>
- Evia, A. M., Kotrotsou, A., Tamhane, A. A., Dawe, R. J., Kapasi, A., Leurgans, S. E., ... Arfanakis, K. (2017). Ex-vivo quantitative susceptibility mapping of human brain hemispheres. *PLoS ONE*, 12(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188395>
- FEARNLEY, J. M., & LEES, A. J. (1991). AGEING AND PARKINSON'S DISEASE: SUBSTANTIA NIGRA REGIONAL SELECTIVITY. *Brain*, 114(5), 2283–2301. <https://doi.org/10.1093/brain/114.5.2283>
- Fitzgibbon, A. W. (Andrew W. ., Taylor, C. J., LeCun, Y., & IEEE Computer Society. (2006). 2006 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition: CVPR 2006: proceedings: June 17-22, 2006, New York, NY. IEEE Computer Society.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)

- Galvan, A., & Wichmann, T. (2008). Pathophysiology of parkinsonism. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 119(7), 1459–1474. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.03.017>
- Gerlach, M., Double, K. L., Youdim, M. B. H., & Riederer, P. (2006). Potential sources of increased iron in the substantia nigra of parkinsonian patients. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, (70), 133–142. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17017520>
- Guillemaud, R., & Brady, M. (1996). Enhancement of MR images (pp. 105–116). <https://doi.org/10.1007/BFb0046943>
- Guillemaud, R., & Brady, M. (1997). Estimating the bias field of MR images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16(3), 238–251. <https://doi.org/10.1109/42.585758>
- Guillerman, R. P. (2000). The Eye-of-the-Tiger Sign. *Radiology*, 217(3), 895–896. <https://doi.org/10.1148/radiology.217.3.r00dc31895>
- Guttuso, T., Bergsland, N., Hagemeyer, J., Lichter, D. G., Pasternak, O., & Zivadinov, R. (2018). Substantia Nigra Free Water Increases Longitudinally in Parkinson Disease. *American Journal of Neuroradiology*. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5545>
- Haacke, E. M., Miao, Y., Liu, M., Habib, C. A., Katkuri, Y., Liu, T., ... Wu, J. (2010). Correlation of putative iron content as represented by changes in R2\* and phase with age in deep gray matter of healthy adults. *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, 32(3), 561–576. <https://doi.org/10.1002/jmri.22293>
- Haacke, E. M., Xu, Y., Cheng, Y.-C. N., & Reichenbach, J. R. (2004). Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magnetic Resonance in Medicine*, 52(3), 612–618. <https://doi.org/10.1002/mrm.20198>
- Hallgren, B., & Sourander, P. (1958). The effect of age on the non-haemin iron in the human brain. *Journal of Neurochemistry*, 3(1), 41–51.
- Hametner, S., Endmayr, V., Deistung, A., Palmrich, P., Prihoda, M., Haimburger, E., ... Grabner, G. (2018). The influence of brain iron and myelin on magnetic susceptibility and effective transverse relaxation - A biochemical and histological validation study. *NeuroImage*, 179, 117–133. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.06.007>
- Hellier, P. (n.d.). Consistent intensity correction of MR images. In *Proceedings 2003 International Conference on Image Processing (Cat. No.03CH37429)* (Vol. 1, p. I-1109-12). IEEE. <https://doi.org/10.1109/ICIP.2003.1247161>
- Helms, G. (2015). Tissue Properties from Quantitative MRI. Elsevier. Retrieved from [http://portal.research.lu.se/portal/en/publications/tissue-properties-from-quantitative-mri\(9cd453fe-ea6f-4c43-90be-8ebce5edc426\)/export.html](http://portal.research.lu.se/portal/en/publications/tissue-properties-from-quantitative-mri(9cd453fe-ea6f-4c43-90be-8ebce5edc426)/export.html)
- Hopes, L., Grolez, G., Moreau, C., Lopes, R., Ryckewaert, G., Carrière, N., ... Devos, D. (2016). Magnetic Resonance Imaging Features of the Nigrostriatal System: Biomarkers of Parkinson's Disease Stages? *PloS One*, 11(4), e0147947. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147947>
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 55(3), 181–184. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
- Koeppen, A. H. (1995). The history of iron in the brain. *Journal of the Neurological Sciences*, 134, 1–9. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(95\)00202-D](https://doi.org/10.1016/0022-510X(95)00202-D)
- Kornprobst, P., Peeters, R., Nikolova, M., Deriche, R., Ng, M., & Van Hecke, P. (2003). A Superresolution Framework for fMRI Sequences and Its Impact on Resulting Activation Maps (pp. 117–125). Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-39903-2\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-540-39903-2_15)

- Kwon, D.-H., Kim, J.-M., Oh, S.-H., Jeong, H.-J., Park, S.-Y., Oh, E.-S., ... Cho, Z.-H. (2012). Seven-tesla magnetic resonance images of the substantia nigra in Parkinson disease. *Annals of Neurology*, *71*(2), 267–277. <https://doi.org/10.1002/ana.22592>
- Langkammer, C., Liu, T., Khalil, M., Enzinger, C., Jehna, M., Fuchs, S., ... Ropele, S. (2013). Quantitative Susceptibility Mapping in Multiple Sclerosis. *Radiology*, *267*(2), 551–559. <https://doi.org/10.1148/radiol.12120707>
- Langkammer, C., Schweser, F., Krebs, N., Deistung, A., Goessler, W., Scheurer, E., ... Reichenbach, J. R. (2012). Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study. *NeuroImage*, *62*(3), 1593–1599. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2012.05.049>
- Lawry, T. J., Weiner, M. W., & Matson, G. B. (1990). Computer modeling of surface coil sensitivity. *Magnetic Resonance in Medicine*, *16*(2), 294–302. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910160210>
- Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Aubin, M. L., Vignaud, J., & Laval-Jeantet, M. (1988). Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*, *168*(2), 497–505. <https://doi.org/10.1148/radiology.168.2.3393671>
- Lehéricy, S., Bardinnet, E., Poupon, C., Vidailhet, M., & François, C. (2014). 7 tesla magnetic resonance imaging: A closer look at substantia nigra anatomy in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *29*(13), 1574–1581. <https://doi.org/10.1002/mds.26043>
- Lehéricy, S., Sharman, M. A., Santos, C. L. Dos, Paquin, R., & Gallea, C. (2012a). Magnetic resonance imaging of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *27*(7), 822–830. <https://doi.org/10.1002/mds.25015>
- Lehéricy, S., Sharman, M. A., Santos, C. L. Dos, Paquin, R., & Gallea, C. (2012b). Magnetic resonance imaging of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *27*(7), 822–830. <https://doi.org/10.1002/mds.25015>
- Liu, C., Li, W., Tong, K. A., Yeom, K. W., & Kuzminski, S. (2015a). Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain: Brain Susceptibility Imaging and Mapping. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *42*(1), 23–41. <https://doi.org/10.1002/jmri.24768>
- Liu, C., Li, W., Tong, K. A., Yeom, K. W., & Kuzminski, S. (2015b). Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, *42*(1), 23–41. <https://doi.org/10.1002/jmri.24768>
- Liu, J., Liu, T., de Rochefort, L., Ledoux, J., Khalidov, I., Chen, W., ... Wang, Y. (2012). Morphology enabled dipole inversion for quantitative susceptibility mapping using structural consistency between the magnitude image and the susceptibility map. *NeuroImage*, *59*(3), 2560–2568. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.082>
- Liu, T., Liu, J., de Rochefort, L., Spincemaille, P., Khalidov, I., Ledoux, J. R., & Wang, Y. (2011). Morphology enabled dipole inversion (MEDI) from a single-angle acquisition: Comparison with COSMOS in human brain imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, *66*(3), 777–783. <https://doi.org/10.1002/mrm.22816>
- Liu, T., Spincemaille, P., de Rochefort, L., Kressler, B., & Wang, Y. (2009). Calculation of susceptibility through multiple orientation sampling (COSMOS): A method for conditioning the inverse problem from measured magnetic field map to susceptibility source image in MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, *61*(1), 196–204. <https://doi.org/10.1002/mrm.21828>
- Manikis, G. C., Kontopodis, E., Nikiforaki, K., Marias, K., & Papanikolaou, N. (2017). Imaging Biomarker Model-Based Analysis. In *Imaging Biomarkers* (pp. 71–86). Cham: Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-43504-6\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43504-6_7)
- Manjón, J. V. (2017). MRI Preprocessing. In *Imaging Biomarkers* (pp. 53–63). Cham: Springer

International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-43504-6\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43504-6_5)

- Manjón, J. V., Coupé, P., & Buades, A. (2015). MRI noise estimation and denoising using non-local PCA. *Medical Image Analysis*, 22(1), 35–47. <https://doi.org/10.1016/j.media.2015.01.004>
- Manjón, J. V., Coupé, P., Buades, A., Collins, D. L., & Robles, M. (2010a). MRI Superresolution Using Self-Similarity and Image Priors. *International Journal of Biomedical Imaging*, 2010, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2010/425891>
- Manjón, J. V., Coupé, P., Buades, A., Fonov, V., Louis Collins, D., & Robles, M. (2010). Non-local MRI upsampling. *Medical Image Analysis*, 14(6), 784–792. <https://doi.org/10.1016/j.media.2010.05.010>
- Manjón, J. V., Coupé, P., Buades, A., Louis Collins, D., & Robles, M. (2012). New methods for MRI denoising based on sparseness and self-similarity. *Medical Image Analysis*, 16(1), 18–27. <https://doi.org/10.1016/j.media.2011.04.003>
- Manjón, J. V., Lull, J. J., Carbonell-Caballero, J., García-Martí, G., Martí-Bonmatí, L., & Robles, M. (2007). A nonparametric MRI inhomogeneity correction method. *Medical Image Analysis*, 11(4), 336–345. <https://doi.org/10.1016/J.MEDIA.2007.03.001>
- Manjón, J. V., Coupé, P., Buades, A., Collins, D. L., & Robles, M. (2010b). MRI superresolution using self-similarity and image priors. *International Journal of Biomedical Imaging*, 2010, 425891. <https://doi.org/10.1155/2010/425891>
- Manjón, J. V., Coupé, P., Martí-Bonmatí, L., Collins, D. L., & Robles, M. (2010). Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, 31(1), 192–203. <https://doi.org/10.1002/jmri.22003>
- Martin, W. R. W., Wieler, M., Gee, M., Oertel, W. H., Boesiger, P., & Anliker, M. (2008). Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status. *Neurology*, 70(16 Pt 2), 1411–1417. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000286384.31050.b5>
- Metzler-Baddeley, C., O’Sullivan, M. J., Bells, S., Pasternak, O., & Jones, D. K. (2012). How and how not to correct for CSF-contamination in diffusion MRI. *NeuroImage*, 59(2), 1394–1403. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.043>
- Meyer, C. R., Bland, P. H., & Pipe, J. (1995). Retrospective Correction of MRI Amplitude Inhomogeneities (pp. 513–522). [https://doi.org/10.1007/978-3-540-49197-2\\_68](https://doi.org/10.1007/978-3-540-49197-2_68)
- Netter, F. H. (Frank H., Machado, C. A. G., Hansen, J. T., Benninger, B., Brueckner, J. K., & Preceded by: Netter, F. H. (Frank H. (n.d.). *Atlas of human anatomy*.
- Noh, Y., Sung, Y. H., Lee, J., & Kim, E. Y. (2015). Nigrosome 1 Detection at 3T MRI for the Diagnosis of Early-Stage Idiopathic Parkinson Disease: Assessment of Diagnostic Accuracy and Agreement on Imaging Asymmetry and Clinical Laterality. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 36(11), 2010–2016. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4412>
- Norris, D. G., Koopmans, P. J., Boyacıoğlu, R., & Barth, M. (2011). Power independent of number of slices (PINS) radiofrequency pulses for low-power simultaneous multislice excitation. *Magnetic Resonance in Medicine*, 66(5), 1234–1240. <https://doi.org/10.1002/mrm.23152>
- Nyul, L. G., Udupa, J. K., & Xuan Zhang. (2000). New variants of a method of MRI scale standardization. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 19(2), 143–150. <https://doi.org/10.1109/42.836373>
- Ofori, E., Krismer, F., Burciu, R. G., Pasternak, O., McCracken, J. L., Lewis, M. M., ... Vaillancourt, D. E. (2017). Free water improves detection of changes in the substantia nigra in parkinsonism: A multisite study. *Movement Disorders*, 32(10), 1457–1464. <https://doi.org/10.1002/mds.27100>
- Ofori, E., Pasternak, O., Planetta, P. J., Burciu, R., Snyder, A., Febo, M., ... Vaillancourt, D. E.

- (2015). Increased free water in the substantia nigra of Parkinson's disease: A single-site and multi-site study. *Neurobiology of Aging*, *36*(2), 1097–1104. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.029>
- Ostuni, J. L., Santha, A. K. S., Mattay, V. S., Weinberger, D. R., Levin, R. L., & Frank, J. A. (1997). Analysis of Interpolation Effects in the Reslicing of Functional MR Images. *Journal of Computer Assisted Tomography*, *21*(5), 803–810. <https://doi.org/10.1097/00004728-199709000-00029>
- Pasternak, O., Koerte, I. K., Bouix, S., Fredman, E., Sasaki, T., Mayinger, M., ... Echlin, P. S. (2014). Hockey Concussion Education Project, Part 2. Microstructural white matter alterations in acutely concussed ice hockey players: a longitudinal free-water MRI study. *Journal of Neurosurgery*, *120*(4), 873–881. <https://doi.org/10.3171/2013.12.JNS132090>
- Pasternak, O., Sochen, N., Gur, Y., Intrator, N., & Assaf, Y. (2009). Free water elimination and mapping from diffusion MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, *62*(3), 717–730. <https://doi.org/10.1002/mrm.22055>
- Pasternak, O., Westin, C.-F., Bouix, S., Seidman, L. J., Goldstein, J. M., Woo, T.-U. W., ... Kubicki, M. (2012). Excessive Extracellular Volume Reveals a Neurodegenerative Pattern in Schizophrenia Onset. *Journal of Neuroscience*, *32*(48), 17365–17372. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2904-12.2012>
- Paulsen, F., Waschke, J., Klonisch, T., & Hombach-Klonisch, S. (Sabine). (n.d.). *Sobotta atlas of human anatomy. Head, neck, and neuroanatomy*.
- Peled, S., & Yeshurun, Y. (2001). Superresolution in MRI: application to human white matter fiber tract visualization by diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, *45*(1), 29–35. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11146482>
- Péran, P., Barbagallo, G., Nemmi, F., Sierra, M., Galitzky, M., Traon, A. P.-L., ... Rascol, O. (2018). MRI supervised and unsupervised classification of Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Movement Disorders*, *33*(4), 600–608. <https://doi.org/10.1002/mds.27307>
- Péran, P., Cherubini, A., Assogna, F., Piras, F., Quattrocchi, C., Peppe, A., ... Sabatini, U. (2010). Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain*, *133*(11), 3423–3433. <https://doi.org/10.1093/brain/awq212>
- Péran, P., Cherubini, A., Luccichenti, G., Hagberg, G., Démonet, J.-F., Rascol, O., ... Sabatini, U. (2009). Volume and iron content in basal ganglia and thalamus. *Human Brain Mapping*, *30*(8), 2667–2675. <https://doi.org/10.1002/hbm.20698>
- Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., Rohlfing, T., & Sullivan, E. V. (2009). MRI estimates of brain iron concentration in normal aging: Comparison of field-dependent (FDRI) and phase (SWI) methods. *NeuroImage*, *47*(2), 493–500. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.006>
- Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Adalsteinsson, E., Garrick, T., & Harper, C. (2004). Postmortem MR imaging of formalin-fixed human brain. *NeuroImage*, *21*(4), 1585–1595. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.11.024>
- Planetta, P. J., Ofori, E., Pasternak, O., Burciu, R. G., Shukla, P., Desimone, J. C., ... Vaillancourt, D. E. (2016). Free-water imaging in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Brain*, *139*(2), 495–508. <https://doi.org/10.1093/brain/awv361>
- Prodoehl, J., Li, H., Planetta, P. J., Goetz, C. G., Shannon, K. M., Tangonan, R., ... Vaillancourt, D. E. (2013). Diffusion tensor imaging of Parkinson's disease, atypical parkinsonism, and essential tremor. *Movement Disorders*, *28*(13), 1816–1822. <https://doi.org/10.1002/mds.25491>
- Pruessmann, K. P. (2006). Encoding and reconstruction in parallel MRI. *NMR in Biomedicine*, *19*(3), 288–299. <https://doi.org/10.1002/nbm.1042>

- Pyatigorskaya, N., Sharman, M., Corvol, J.-C., Valabregue, R., Yahia-Cherif, L., Poupon, F., ... Lehéricy, S. (2015). High nigral iron deposition in LRRK2 and Parkin mutation carriers using R2\* relaxometry. *Movement Disorders*, 30(8), 1077–1084. <https://doi.org/10.1002/mds.26218>
- Raven, E. P., Lu, P. H., Tishler, T. A., Heydari, P., & Bartzokis, G. (2013). Increased iron levels and decreased tissue integrity in hippocampus of Alzheimer's disease detected in vivo with magnetic resonance imaging. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 37(1), 127–136. <https://doi.org/10.3233/JAD-130209>
- Rutledge, J., Hilal, S., Silver, A., Defendini, R., & Fahn, S. (1987). Study of movement disorders and brain iron by MR. *American Journal of Roentgenology*, 149(2), 365–379. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.365>
- Ryvlin, P., Broussolle, E., Piollet, H., Viallet, F., Khalfallah, Y., & Chazot, G. (1995). Magnetic resonance imaging evidence of decreased putamenal iron content in idiopathic Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 52(6), 583–588.
- Salazar, J., Mena, N., Hunot, S., Prigent, A., Alvarez-Fischer, D., Arredondo, M., ... Hirsch, E. C. (2008). Divalent metal transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in animal models of Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(47), 18578–18583. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804373105>
- Salomir, R., de Senneville, B. D., & Moonen, C. T. (2003). A fast calculation method for magnetic field inhomogeneity due to an arbitrary distribution of bulk susceptibility. *Concepts in Magnetic Resonance*, 19B(1), 26–34. <https://doi.org/10.1002/cmr.b.10083>
- Schwarz, S. T., Abaei, M., Gontu, V., Morgan, P. S., Bajaj, N., & Auer, D. P. (2013). Diffusion tensor imaging of nigral degeneration in Parkinson's disease: A region-of-interest and voxel-based study at 3 T and systematic review with meta-analysis. *NeuroImage. Clinical*, 3, 481–488. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.10.006>
- Schwarz, S. T., Afzal, M., Morgan, P. S., Bajaj, N., Gowland, P. A., & Auer, D. P. (2014). The 'Swallow Tail' Appearance of the Healthy Nigrosome – A New Accurate Test of Parkinson's Disease: A Case-Control and Retrospective Cross-Sectional MRI Study at 3T. *PLoS ONE*, 9(4), e93814. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093814>
- Schweser, F., Deistung, A., Lehr, B. W., & Reichenbach, J. R. (2011). Quantitative imaging of intrinsic magnetic tissue properties using MRI signal phase: An approach to in vivo brain iron metabolism? *NeuroImage*, 54(4), 2789–2807. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.070>
- Ségonne, F., Dale, A. M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H. K., & Fischl, B. (2004). A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *NeuroImage*, 22(3), 1060–1075. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2004.03.032>
- Setsompop, K., Gagoski, B. A., Polimeni, J. R., Witzel, T., Wedeen, V. J., & Wald, L. L. (2012). Blipped-controlled aliasing in parallel imaging for simultaneous multislice echo planar imaging with reduced g-factor penalty. *Magnetic Resonance in Medicine*, 67(5), 1210–1224. <https://doi.org/10.1002/mrm.23097>
- Sled, J. G., Zijdenbos, A. P., & Evans, A. C. (1998). A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(1), 87–97. <https://doi.org/10.1109/42.668698>
- Sofic, E., Paulus, W., Jellinger, K., Riederer, P., & Youdim, M. B. H. (1991). Selective Increase of Iron in Substantia Nigra Zona Compacta of Parkinsonian Brains. *Journal of Neurochemistry*, 56(3), 978–982. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1991.tb02017.x>
- Spatz, H. (1922). Über den eisennachweis im gehirn, besonders in zentren des extrapyramidal-motorischen systems. I. Teil. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 77(1), 261–390. <https://doi.org/10.1007/BF02865844>

- Sun, B., Wu, X., & He, J. (2014). Discriminative dictionary based representation and classification of image texture. In C. M. Falco, C.-C. Chang, & X. Jiang (Eds.) (p. 91590S). <https://doi.org/10.1117/12.2064233>
- Sung, Y. H., Noh, Y., Lee, J., & Kim, E. Y. (2016). Drug-induced Parkinsonism versus Idiopathic Parkinson Disease: Utility of Nigrosome 1 with 3-T Imaging. *Radiology*, *279*(3), 849–858. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151466>
- Tao, Y., Wang, Y., Rogers, J. T., & Wang, F. (2014). Perturbed Iron Distribution in Alzheimer’s Disease Serum, Cerebrospinal Fluid, and Selected Brain Regions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *42*(2), 679–690. <https://doi.org/10.3233/JAD-140396>
- Tashiro, K., Shiotani, S., Kobayashi, T., Kaga, K., Saito, H., Someya, S., ... Hayakawa, H. (2015). Cerebral Relaxation Times from Postmortem MR Imaging of Adults. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, *14*(1), 51–56. <https://doi.org/10.2463/mrms.2013-0126>
- Thevenaz, P., Blu, T., & Unser, M. (2000). Interpolation revisited [medical images application]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *19*(7), 739–758. <https://doi.org/10.1109/42.875199>
- Ulla, M., Bonny, J. M., Ouchchane, L., Rieu, I., Claise, B., & Durif, F. (2013a). Is R2\* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson’s disease? A longitudinal follow-up. *PloS One*, *8*(3), e57904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057904>
- Ulla, M., Bonny, J. M., Ouchchane, L., Rieu, I., Claise, B., & Durif, F. (2013b). Is R2\* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson’s disease? A longitudinal follow-up. *PloS One*, *8*(3), e57904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057904>
- Vaillancourt, D. E., Spraker, M. B., Prodoehl, J., Abraham, I., Corcos, D. M., Zhou, X. J., ... Little, D. M. (2009). High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology*, *72*(16), 1378–1384. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000340982.01727.6e>
- Vaillancourt, D. E., Spraker, M. B., Prodoehl, J., Zhou, X. J., & Little, D. M. (2012). Effects of aging on the ventral and dorsal substantia nigra using diffusion tensor imaging. *Neurobiology of Aging*, *33*(1), 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.006>
- van der Kouwe, A., & Fischl, B. (2015). Anatomical MRI for Human Brain Morphometry. *Brain Mapping*, 3–28. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00001-4>
- van der Kouwe, A. J. W., Benner, T., Salat, D. H., & Fischl, B. (2008). Brain morphometry with multiecho MPRAGE. *NeuroImage*, *40*(2), 559–569. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2007.12.025>
- Van Leemput, K., Maes, F., Vandermeulen, D., & Suetens, P. (1999). Automated model-based tissue classification of MR images of the brain. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *18*(10), 897–908. <https://doi.org/10.1109/42.811270>
- Vymazal, J., Righini, A., Brooks, R. A., Canesi, M., Mariani, C., Leonardi, M., & Pezzoli, G. (1999). T1 and T2 in the brain of healthy subjects, patients with Parkinson disease, and patients with multiple system atrophy: relation to iron content. *Radiology*, *211*(2), 489–495. <https://doi.org/10.1148/radiology.211.2.r99ma53489>
- Wang, L., Lai, H.-M., Barker, G. J., Miller, D. H., & Tofts, P. S. (1998). Correction for variations in MRI scanner sensitivity in brain studies with histogram matching. *Magnetic Resonance in Medicine*, *39*(2), 322–327. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910390222>
- Wang, Z., Luo, X.-G., & Gao, C. (2016). Utility of susceptibility-weighted imaging in Parkinson’s disease and atypical Parkinsonian disorders. *Translational Neurodegeneration*, *5*(1). <https://doi.org/10.1186/s40035-016-0064-2>

- Wei, H., Zhang, Y., Gibbs, E., Chen, N.-K., Wang, N., & Liu, C. (2017). Joint 2D and 3D phase processing for quantitative susceptibility mapping: application to 2D echo-planar imaging. *NMR in Biomedicine*, *30*(4), e3501. <https://doi.org/10.1002/nbm.3501>
- Wicks, D. A. G., Barker, G. J., & Tofts, P. S. (1993). Correction of intensity nonuniformity in MR images of any orientation. *Magnetic Resonance Imaging*, *11*(2), 183–196. [https://doi.org/10.1016/0730-725X\(93\)90023-7](https://doi.org/10.1016/0730-725X(93)90023-7)
- Wieler, M., Gee, M., & Martin, W. R. W. (2015). Longitudinal midbrain changes in early Parkinson's disease: Iron content estimated from R2\*/MRI. *Parkinsonism & Related Disorders*, *21*(3), 179–183. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.11.017>
- Yelnik, J., Bardinet, E., Dormont, D., Malandain, G., Ourselin, S., Tandé, D., ... Agid, Y. (2007). A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *NeuroImage*, *34*(2), 618–638. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.026>
- Zecca, L., Youdim, M. B. H., Riederer, P., Connor, J. R., & Crichton, R. R. (2004). Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*(11), 863–873. <https://doi.org/10.1038/nrn1537>
- Zhan, W., Kang, G. A., Glass, G. A., Zhang, Y., Shirley, C., Millin, R., ... Schuff, N. (2012). Regional alterations of brain microstructure in Parkinson's disease using diffusion tensor imaging. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *27*(1), 90–97. <https://doi.org/10.1002/mds.23917>
- Zhang, L., Portz, T., & Jiang, H. (2015). High-Quality Video Denoising for Motion-Based Exposure Control. In *Mobile Cloud Visual Media Computing* (pp. 45–59). Cham: Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-24702-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-24702-1_2)