



intrasense®



École doctorale L2S

# THÈSE

pour obtenir le grade de docteur

**Université de Montpellier**

**Spécialité doctorale “Informatique”**

*présentée et soutenue publiquement par*

**Jeremy DEVERDUN**

le 14 septembre 2015

## A la recherche de biomarqueurs vasculaires issues de l'IRM multimodale : mise en place d'un protocole expérimental et d'outils de modélisations associés

Directeur de thèse : **François MOLINO**

Co-directeurs de thèse : **Alain BONAFÉ, STÉPHANE CHEMOUNY**

### Jury

<b>M. Alexandre Krainik,</b>	PU-PH, CHU Grenoble	Rapporteur
<b>M. Emmanuel Barbier,</b>	DR Inserm, GIN	Rapporteur
<b>Mme Emmanuelle Le Bars,</b>	IR, INM	Jury
<b>M. Mokhtar Zagzoule,</b>	Professeur IMFT	Jury
<b>M. Nicolas Menjot de Champfleur,</b>	MCU-PH, INM	Invité
<b>Mme. Agnès Malgouyres ,</b>	Responsable AM, Siemens	Invitée
<b>M. Patrice Mollard,</b>	DR CNRS, IGF	Invité

T  
H  
E  
S  
E

# Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>2</b>
1.1	Introduction . . . . .	2
<b>2</b>	<b>Imagerie morphologique de la circulation intracrânienne</b>	<b>5</b>
2.1	Anatomie . . . . .	5
2.2	Informations structurales fournies par l'imagerie IRM . . . . .	13
<b>3</b>	<b>Implémentation de la reconstruction morphologique</b>	<b>22</b>
3.1	Reconstruction du réseau des artères et des veines . . . . .	22
3.2	Artéries – capillaires - veinules . . . . .	31
3.3	Le système ventriculaire . . . . .	33
3.4	Finalisation . . . . .	35
<b>4</b>	<b>Imagerie dynamique de la circulation intracrânienne</b>	<b>36</b>
4.1	Rappels sur la dynamique des écoulements intracrâniens . . . . .	36
4.2	Imagerie de la dynamique . . . . .	40
4.3	Le protocole complet d'acquisition . . . . .	45
<b>A</b>	<b>Annexes</b>	<b>I</b>
A.1	Figures annexes . . . . .	I
A.2	Tableaux annexes . . . . .	I

# Liste des figures

2.1	Schéma de l'organisation structurale d'une branche du système sanguin. . . . .	5
2.2	Représentation schématique du polygone de Willis. . . . .	7
2.3	Représentation schématique de variations individuelles de la structure du polygone de Willis. . . . .	8
2.4	Structure des sinus veineux, <i>Elsevier Inc.</i> . . . . .	10
2.5	Illustration des sinus de la base du crâne, <i>Anatomie de Gray (1858)</i> . . . . .	11
2.6	Système ventriculaire du cerveau, <i>neurochirurgie-cedres.com</i> . . . . .	12
2.7	Illustration d'angiographie IRM par injection de produit de contraste. Séquence SPARSE acquise sur une IRM 3T avec une antenne 20 canaux, TE/TR=1.37/3.28 ms, matrice = 384, détection du contraste : carbolis axial, débit = 2cc/s (12cc), agent de contraste : Dotarem, taille du voxel = 0.7 x 0.7 x 0.7 mm. L'image est une projection des intensités maximales selon le plan sagittal. . . . .	14
2.8	Saturation partielle et développement de l'état d'équilibre d'aimantation. A) TR >> T1 permettant une refonte complète de la magnétisation avant la 2ième impulsion RF. B) TR court, la magnétisation Mz ne peut récupérer avant l'impulsion suivante, ce qui se traduit par l'apparition d'un nouvel état d'équilibre de la magnétisation ( $M_{ss}$ , avec $M_{ss} < M_0$ ) après quelques impulsions. . . . .	15
2.9	Exemple d'image d'IRM par temps de vol. Le sang entrant dans le volume à imager apparaît en hyper signal. A gauche l'image brute, à droite une projection des intensités maximales. La projection est obtenue en identifiant le long de l'axe Z en chaque pixel(x,y) l'intensité maximale, le tout étant donc représenté dans une vue 2D. Séquence en temps de vol 3D obtenue à 3T (antenne 32 canaux) avec les paramètres : TE/TR = 3.43/21 ms, angle de bascule = 18°, taille du voxel = 0.26 x 0.26 x 0.6 mm, 220 coupes. . . . .	16
2.10	Principe du contraste de phase. En bleu à gauche est représenté le gradient, en rouge clair le vaisseau exploré, et sous forme de disques rouge les spins sanguins. Le spin mobile (M) pris en référence est en jaune. Les spins se déplaçant dans le vaisseau le long du gradient se déphasent de façon d'autant plus importante que leur vitesse est élevée. Après l'inversion des lobes du gradient d'encodage, le déphasage du spin immobile devient nul par rapport à l'état initial, tandis que le spin mobile lui présente un décalage. . . . .	17
2.11	Exemple d'image de contraste de phase (projection). Paramètres : champ de vue 24 x 24 cm, temps d'écho = 7.91 ms, temps de répétition = 35.7 ms, angle de bascule = 15°, taille de voxel = 0.47 x 0.47 x 1 mm, 144 niveaux de coupes.	17

2.12 Image de QSM obtenue après projection des intensités maximales. On met en évidence ici les veines pouvant être obtenues par simple seuillage. Notons que les sinus veineux en périphéries sont peu visibles du fait de l'érosion réalisée sur cette image (voir 7.2.3) <b>revoir ref.</b> Résolution 0.6 x 0.6 x 0.6 mm <sup>3</sup> . . . . .	20
3.1 Illustration de la segmentation des artères à partir d'une image de temps de vol. A) Image ToF brute, B) Image seuillée manuellement, C) Image filtrée par le filtre de Frangi, D) Image filtrée seuillée. . . . .	23
3.2 Schéma possible en 3D selon la valeur de la valeur propre $\lambda_k$ (H=elevé, L=faible, N = bruité, +/- indique le signe de la valeur propre). Les valeurs propres sont ordonnées selon ( $ \lambda_1  \leq  \lambda_2  \leq  \lambda_3 $ (?)). . . . .	24
3.3 Comparaison entre une projection des intensités maximales sur une image en temps de vol brute à gauche, et l'image filtrée par le filtre de Frangi à droite. L'image filtrée est moins bruitée et met en évidence les vaisseaux d'intérêt. . . . .	25
3.4 Segmentations 3D obtenues à partir du contraste de phase (veines, bleu) et du ToF (artères, rouge). . . . .	25
3.5 Illustration de l'apport de l'information de la QSM dans la définition de l'arborescence veineuse. En bleu les veines identifiées en contraste de phase et en rouges celles issues de la QSM. . . . .	26
3.6 Création du squelette d'un rectangle par utilisation de la carte des distances. De gauche à droite, le rectangle brut, la carte de distance, et le squelette. . . . .	26
3.7 Exemple de génération de squelette à partir d'un objet avec différentes méthodes. A) Objet brut, B) Squelette par amincissement itératif, C) squelette par carte des distances et D) squelette par carte de champ potentiels. Figure générée par utilisation de la toolbox Volume Skeleton Matlab Toolbox (Liu, Rutgers University). . . . .	27
3.8 Application de la méthode d'amincissement itératif à une segmentation artérielle. A gauche la segmentation et à droite le squelette résultant. Le résultat est similaire avec les veines. . . . .	28
3.9 Illustration d'un graphe, les cercles représentent les nœuds. . . . .	28
3.10 Illustration de l'élimination automatique des erreurs mis en place. De haut en bas l'évolution du graphe, avec élimination des doubles liens directs, des nœuds en série, puis des segments courts. . . . .	29
3.11 Exemple de nettoyage automatique d'un graphe artériel. En haut le graphe brut, en bas le graphe nettoyé. . . . .	30
3.12 Illustration des liens effectués entre les artères et les veines. Les cercles bleus représentent les extrémités des branches et les lignes bleues fines les liaisons. . . . .	31
3.13 Illustration des rayons moyens dans les différents compartiments du système. . . . .	33
3.14 Segmentation semi-automatique des ventricules par MRIcron sur une image T1. Chaque ventricule est identifié par une couleur différente. . . . .	34
3.15 Illustration de la conversion des vaisseaux à connexions multiples en connexions en Y. Les tubes représentent des segments de vaisseaux, ils sont identifiés par un numéro. La conversion en connexions 2 vers 1 ou 1 vers 2 est réalisée par l'insertion d'un nouveau tube (en bleu) de très faible longueur et de rayon identique au tube parent. . . . .	35
4.1 Autorégulation du débit en fonction de la pression. Illustration de ?. . . . .	37
4.2 Circulation du LCS. . . . .	39

4.3	Exemple de dépliement de phase. En bleu la cinétique initiale du signal avec la présence d'un saut de phase. En rouge la nouvelle cinétique après dépliement. Source : <a href="http://fr.mathworks.com">http://fr.mathworks.com</a>	41
4.4	Différence de cinétique entre un vaisseau et du bruit en contraste de phase. A gauche les vitesses moyennes dans le vaisseau, à droite dans le bruit.	42
4.5	Amplitude de la transformée de Fourier d'un signal au cours du temps pour un voxel de sang, et un voxel de bruit. On remarque la différence d'échelle.	42
4.6	Segmentation par la méthode basée sur la transformée de Fourier. A) la région d'intérêt au cours du temps avec le vaisseau en son centre (ordre des images de gauche à droite et de haut en bas). B) La segmentation sur la base d'une transformée de Fourier sur l'ensemble de la cinétique. C) Segmentation par transformée de Fourier sur une fenêtre glissante (5 images). D) Evolution de l'aire obtenue par la méthode C.	43
4.7	Principe de base de l'acquisition ASL. La zone de marquage est en orange, le sang marqué en rouge, et la zone à imager en bleu.	44
4.8	Principe de la mesure de débit en ASL. A gauche, l'évolution de la magnétisation ( $M$ ) pour l'image contrôle (vert) et l'image marquée (bleu) au court du temps ( $t$ ) après l'impulsion radiofréquence. L'acquisition est réalisée après le temps $TI$ , la différence $\Delta M$ étant directement proportionnel au débit. A droite les images contrôle, marquée (label) et la différence ( $\Delta M$ ), proportionnel au débit.	44

# **Liste des tableaux**

# Chapitre 1

## Introduction

### Sommaire

---

1.1 Introduction . . . . .	2
----------------------------	---

---

### 1.1 Introduction

La recherche de biomarqueurs originaux issues de l’Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) multimodale est un enjeu médical majeur du fait du caractère non-invasif et relativement peu couteux de cette technique. L’imagerie par résonance magnétique nucléaire est en effet un outil d’une grande versatilité qui permet de fournir plusieurs « points de vue » aussi bien concernant la structure que la dynamique cérébrale. L’étude de la rhéologie du système vasculaire encéphalique en IRM peut recourir à divers outils non invasifs tels que l’imagerie de perfusion par marquage des protons artériels du sang (Arterial Spin Labeling ou ASL - ?), l’imagerie en contraste de phase ou l’imagerie de susceptibilité (Susceptibility Weighted Imaging, SWI). Ces mesures permettent l’estimation de différents paramètres de la rhéologie intracrânienne. On peut alors espérer, dans un contexte pathologique particulier, découvrir dans une des différentes modalités d’imagerie le marqueur spécifique qui permettra d’identifier et de suivre la pathologie.

Néanmoins, malgré les succès de cette stratégie, il apparaît naturel de passer aujourd’hui de marqueurs construits à partir d’une seule modalité d’imagerie à des marqueurs multimodaux combinant les riches informations issues de plusieurs imageries dynamiques. Cette combinaison peut être recherchée dans une perspective de pure corrélation, à travers des stratégies de type « data mining » (?). Cependant, d’un point de vue plus « mécanistique », les différents systèmes circulants cérébraux (liquide cérébro-spinal et système vasculaire) étant fortement couplés, il paraît naturel de tenter une modélisation biophysique des écoulements regroupant les différentes informations jusque-là séparées. Sur cette base, les relations entre débit, pression, perfusion, perméabilité, à différentes échelles dans le cerveau, pourront être précisées sur des bases physiques bien établies, une telle description cohérente semble être une condition nécessaire à la découverte de nouveaux biomarqueurs robustes et bien validés.

Plusieurs groupes ont proposé des modélisations globales des écoulements intracrâniens sous forme de systèmes dynamiques d’équations différentielles non-linéaires (?). Les écoulements sont décrits par un formalisme de compartiments (veines, capillaires, artéries, artères), dont les caractéristiques géométriques (volume, rayon moyen, longueur moyenne entre deux branchements) sont calculées sur la base des données d’imagerie, ou déduites du modèle lui-même. Au sein de ces compartiments, des variables dynamiques couplées

(pression, flux) peuvent être calculées, pour des conditions aux limites données. Les échelles spatiales et temporelles de description auxquelles se placent ces modèles en font de très bons candidats pour les applications cliniques et la comparaison détaillée aux données d'imagerie. De plus, la relative facilité de mise en oeuvre de ces modèles basés sur des équations différentielles

ordinaires devrait rendre possible un aller-retour rapide entre données d'imagerie et simulations afin de converger vers les paramètres significatifs que nous recherchons. Nous nous sommes donc proposé dans ce travail de tenter l'intégration la plus complète possible compte tenu de l'état de l'art des informations concernant la rhéologie intracrânienne au sein d'un modèle biophysique réaliste des écoulements. Nous nous sommes fixés comme but de construire ce modèle de façon sujet-spécifique, afin de rendre compte de la variabilité des structures impliquées.

Deux conditions doivent être réunies pour rendre possible la réalisation de ce programme. Tout d'abord la maîtrise détaillée des modalités d'imagerie IRM qui peuvent nourrir cette modélisation, de leurs possibilités et de leurs limites actuelles. Cette connaissance fixera le degré de détail de la modélisation, aussi bien en termes de résolution (spatiale et temporelle) que de variables dynamiques et de caractéristiques structurales accessibles. Elle aboutira à définir un protocole expérimental standard d'imagerie qui regroupe pour un sujet ou un patient donné toutes les informations qui seront nécessaires au modèle.

La seconde condition est de choisir la stratégie de modélisation la plus adaptée au type de données disponibles. Une revue de la littérature orientée par cette question est donc importante. En vue d'aboutir à un modèle sujet-spécifique le plus correct possible il sera essentiel de décrire la structure de la vascularisation cérébrale et du système ventriculaire. Cela fera ainsi l'objet d'un chapitre dédié au sein duquel nous chercherons en premier lieu à comprendre comment l'arborescence vasculaire, des artères aux veines en passant par les capillaires, se met en place afin d'assurer un apport suffisant en sang aux cellules et quelles en sont les éléments clefs. Nous ferons de même pour le système ventriculaire assurant la circulation du liquide cérébro-spinal. Par la suite, nous évoquerons les outils d'imagerie par résonnance magnétique à notre disposition pouvant fournir une information précise sur les structures du système circulatoire pour un sujet donné pour terminer par la définition d'un protocole d'acquisition morphologique en accord avec les séquences disponibles dans le service.

Le passage de plusieurs images à une structure 3D complète de l'arbre vasculaire est non trivial (?). Il requiert l'identification des éléments d'intérêt dans l'image. Chaque imagerie fournira ainsi une partie du puzzle permettant d'appréhender l'ensemble de l'architecture. Nous évoquerons cette problématique dans un second chapitre dédié aux algorithmes de reconstructions nous ayant permis tout d'abord d'identifier les artères et les veines indépendamment et d'en extraire une représentation 3D sous forme de segments, d'appréhender ensuite les compartiments artériolaires, capillaires, et veinulaires en vue de faire la jonction entre artères et veines, et enfin de caractériser le système ventriculaire des ventricules latéraux à l'espace sous arachnoïdien.

L'information anatomique fournit la base structurelle au modèle. Pour être complet il doit se nourrir de données de la dynamique des flux intracrâniens, d'une part afin de définir les conditions limites et d'autre part afin de valider et interpréter les résultats de la simulation. Le troisième chapitre se focalisera sur l'imagerie dynamique de la circulation intracrânienne où, après quelques rappels sur les flux vasculaires et ventriculaires, seront brièvement présentées les principales séquences IRM que nous allons utiliser pour caractériser les flux et le protocole mis en place. Sur la base de ces données nous pouvons établir un modèle de la circulation intracrânienne. Pour ce faire nous décrirons dans un

quatrième chapitre brièvement les modèles à compartiments existants, les essais d'intégration des données structurales, et enfin notre modèle, avec les équations qui le composent et les résultats qu'il fournit. Nous tenterons dans ce cadre de les comparer à des travaux antérieurs d'autres équipes.

Parmi les séquences utilisées deux d'entre elles sont encore en pleine évolution car relativement récentes. La technique de marquage des protons artériels du sang (Arterial Spin Labeling) et l'imagerie quantitative de susceptibilité magnétique (QSM). Ces deux techniques sont plus compliquées à mettre en place et ont nécessité une attention toute particulière en vue d'obtenir des résultats de qualité. Il semble important de détailler dans des chapitres indépendants notre travail de développement et de validation de ces deux méthodes. Nous commencerons ainsi par l'Arterial Spin Labeling en décrivant les séquences existantes, les méthodes de quantifications de la perfusion cérébrale, les limitations, et une application sur un protocole de recherche. Nous continuerons ensuite par l'imagerie de susceptibilité magnétique (QSM) avec des bases théoriques, l'implémentation que nous avons réalisé et la validation de la mesure. Nous terminerons par les perspectives d'optimisation du modèle et ses applications.

# Chapitre 2

## Imagerie morphologique de la circulation intracrânienne

### Sommaire

---

<b>2.1 Anatomie</b> . . . . .	<b>5</b>
2.1.1 Artères et artéries . . . . .	6
2.1.2 Microcirculation . . . . .	8
2.1.3 Veines . . . . .	9
2.1.4 Liquide cérébro-spinal . . . . .	12
<b>2.2 Informations structurales fournies par l'imagerie IRM</b> . . . . .	<b>13</b>
2.2.1 Imagerie par injection de produit de contraste . . . . .	13
2.2.2 Système artériel : imagerie par temps de vol . . . . .	14
2.2.3 Système artériel et veineux : imagerie en contraste de phase . . . . .	16
2.2.4 Système veineux : Imagerie de susceptibilité magnétique . . . . .	17
2.2.5 Mise en place d'un protocole d'acquisition . . . . .	19

---

Dans ce chapitre nous allons décrire comment l'imagerie IRM permet de reconstruire, pour un sujet ou un patient, une partie de l'anatomie du système circulant intracrânien. Dans un premier temps nous ferons une revue anatomique détaillée. En effet il est nécessaire, pour motiver toute simplification ultérieure, de s'appuyer sur la description la plus complète possible des données anatomiques. Dans une deuxième partie nous nous intéresserons aux outils d'imagerie IRM disponibles. Notre objectif sera, en référence à la description anatomique complète, de mettre en évidence le degré de précision actuel auquel peut descendre l'imagerie en termes de données de morphologie quantitative, de façon à adapter à ces données notre modèle biophysique.

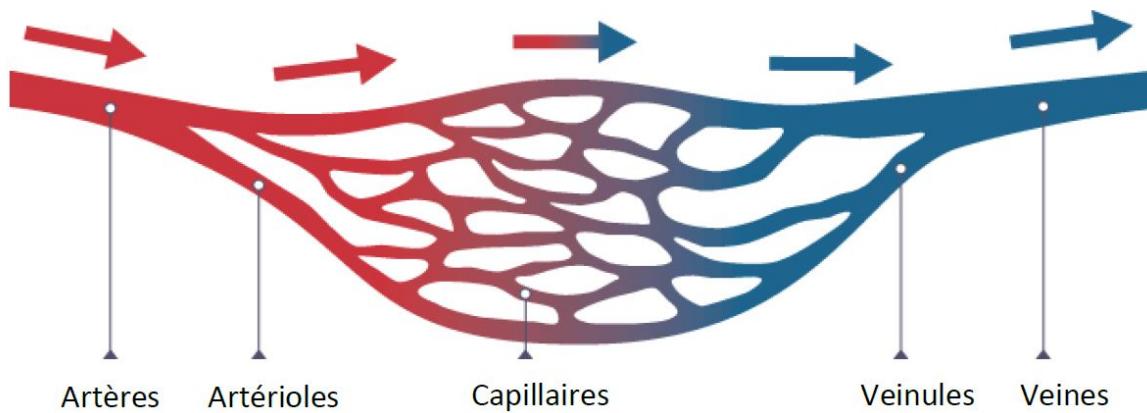


FIGURE 2.1 – Schéma de l'organisation structurale d'une branche du système sanguin.

## 2.1 Anatomie

Les vaisseaux sanguins ont plusieurs fonctions. Ils permettent d'apporter les nutriments et l'oxygène nécessaire au bon fonctionnement des organes, tout en étant les porteurs des messagers hormonaux à grande distance dans l'organisme. La même structure simple de circulation sanguine se reproduit dans tous les tissus (Figure 2.1). Les artères amènent le sang oxygéné vers les muscles (dans notre cas le cerveau), ces artères se divisent en artéries de calibres moins importants et capables d'assurer le contrôle du débit, pour enfin arriver aux capillaires, lieu d'échange moléculaire avec le tissu environnant. Le sang désoxygéné est ensuite évacué vers les veinules puis veines. Au niveau cérébral, nous retrouvons cette structure artères, capillaires, veines. Notons que les systèmes artériels et veineux ne sont pas symétriques.

### 2.1.1 Artères et artéries

#### Architecture

Le cerveau est extrêmement dépendant de la circulation cérébrale du fait de son métabolisme élevé que manifeste sa sensibilité à l'ischémie (apport insuffisant de sang). La régularité de l'apport en sang dans le cerveau est assurée par plusieurs mécanismes. Structuralement, la présence de *vaisseaux collatéraux* fournit des voies d'accès parallèle au tissu cérébral. Dynamiquement, un système précis d'*autorégulation* impliquant des phénomènes de vasodilatation et vasoconstriction régule en permanence le débit.

On distingue morphologiquement et physiologiquement les circulations *antérieures* et *postérieures*. Du côté de la circulation antérieure, le sang est délivré au cerveau par l'intermédiaire des deux *carotides internes* (Figure 2). Chaque carotide interne bifurque pour former une *artère cérébrale moyenne* (ACM) et une *artère cérébrale antérieure* (ACA), allant perfuser respectivement les régions *temporales* et *pariétales* d'une part et les régions *frontales* de l'autre.

L'*artère cérébrale antérieure* se dirige en avant et en dedans, passe au-dessus du nerf optique et se rapproche de celle du côté opposé pour lui devenir parallèle et pénétrer dans la scissure qui sépare les deux hémisphères cérébraux. Elle contourne l'extrémité antérieure du corps calleux pour se diriger d'abord en haut, puis en haut et en arrière, et enfin en arrière et en bas, en suivant toute la surface supérieure du corps calleux. Elle se termine par trois branches : antérieure, moyenne et postérieure qui vont vasculariser la face interne des lobes frontaux et pariétaux débordant sur la face externe, ainsi que le bord supérieur

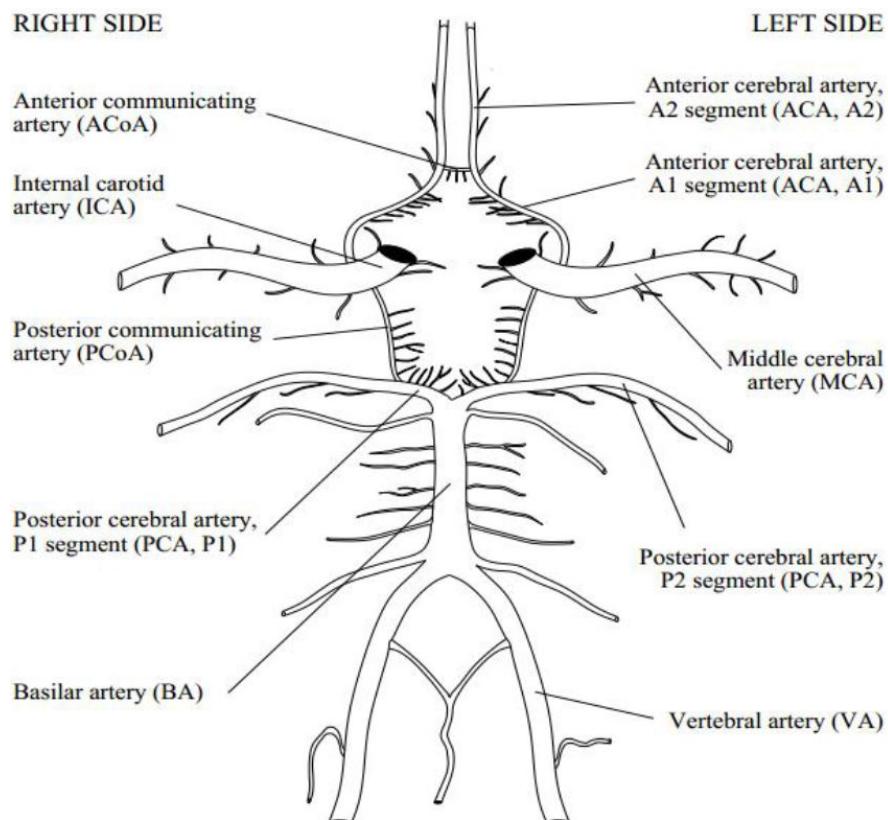


FIGURE 2.2 – Représentation schématique du polygone de Willis.

et l'extrémité antérieure de la face externe des hémisphères cérébraux.

L'*artère cérébrale moyenne* irrigue en superficie la majeure partie de la surface latérale de l'hémisphère, en dehors de l'extrémité supérieure des lobes frontaux et pariétaux et de la partie inférieure du lobe temporal ; en profondeur, les ganglions de la base et la capsule interne.

Du côté de la *circulation postérieure*, l'entrée se fait par les deux *artères vertébrales* (VA). Elles se rejoignent pour former l'*artère basilaire*, qui se divise à son tour pour donner les *artères cérébrales postérieures gauches et droites* (ACP). Les branches *perforantes* de l'artère cérébrale postérieure sont à destination du thalamus et de la paroi du troisième ventricule. Les branches *choroïdiennes* irriguent le troisième ventricule, les plexus choroïdes, le pédoncule cérébral, le fornix, le thalamus et le noyau caudé. Les branches *corticales* vascularisent les lobes temporaux et occipitaux.

Les circulations postérieures et antérieures sont interconnectées par les *artères communicantes antérieures et postérieures* (ACoA et PCoA). Il en résulte une structure en forme d'anneau, appelée le *polygone ou cercle de Willis* (CoW, voir figure 2.2). Cette structure est la voie collatérale principale de la circulation cérébrale, elle fournit un apport parallèle de sang aux artères efférentes en cas de vaisseaux manquants ou bouchés (?). Le cerveau représente 2% du poids total du corps humain, pourtant, il représente 20% de la consommation totale en oxygène et 25% de la consommation en glucose. Il est ainsi crucial de maintenir un apport constant et coordonné à l'activité neuronale. Le système artériel est principalement conducteur, c'est-à-dire qu'il amène le sang vers le cerveau. La présence du polygone de Willis permet de protéger en partie le cerveau. Les artères communicantes permettent d'alimenter des artères cérébrales par une source qui n'est pas l'artère habituelle. Ainsi, on peut vivre avec une carotide bouchée, car le sang passe tout de même

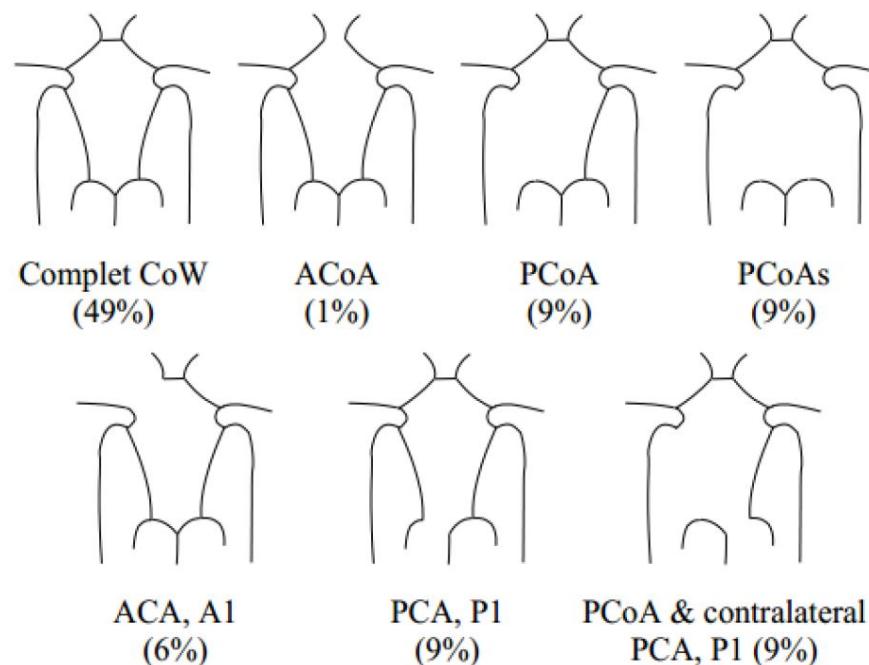


FIGURE 2.3 – Représentation schématique de variations individuelles de la structure du polygone de Willis.

dans les artères cérébrales qu'elle est censée desservir, en passant par le tronc basilaire ou l'artère communicante antérieure. Certaines occlusions ne peuvent cependant pas être compensées. Une anomalie du cercle de Willis n'est pas un danger en soi, mais rend un éventuel accident vasculaire plus dangereux.

Il existe une grande variabilité anatomique du polygone de Willis (figure 2.3). Sur la base de plus de 50 études anatomiques et radiologiques, Lippert et Pabst (?) ont montré que près de 50 % de la population dispose d'un polygone de Willis avec au moins une artère absente, très petite ou incomplètement développée (hypoplasique) (Figure 3). Ces variations anatomiques réduisent la disponibilité des artères collatérales et augmentent le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'accident ischémique transitoire (AIT) chez les patients (?).

D'autres systèmes d'anastomoses sont présents au niveau du cerveau comme entre les artères cérébrales à la surface du cortex mais sont considérées comme peu efficace.

### Microstructure

Les artères et artérioles sont constituées de trois couches appelées *adventice*, *média* et *intima*. Leur importance varie en fonction du type de vaisseau.

L'*adventice* est composée de tissu de connexion lâche dans lequel se terminent des fibres nerveuses amyéliniques. Une lame élastique externe peut être mise en évidence entre l'*adventice* et la *média* des artères cérébrales et des artères pie-mériennes.

La *média* est constituée de *cellules musculaires lisses* (SMC) responsables de la vasomotricité. Elles sont présentes dans les artères cérébrales, les artères pie-mériennes et les artérioles. Leur nombre diminue lorsque le diamètre des vaisseaux décroît.

L'*intima* enfin est formée d'une monocouche de cellules endothéliales qui sont jointives par l'intermédiaire de *jonctions serrées*. Ces jonctions séparent le cerveau du sang par une barrière dite *barrière hémato-encéphalique* (Blood Brain Barrier, BBB). La BBB a une

perméabilité sélective pour les molécules lipophiles à faible poids moléculaire et pour celles qui possèdent un transporteur spécifique. Toutefois, les capillaires de certaines régions situées près des ventricules sont fenestrés. Les substances sanguines peuvent alors atteindre le liquide extracellulaire et les neurones. En sens inverse, les neurohormones peuvent être déversées dans la circulation qui les transportera vers leurs cibles.

Les artères se caractérisent par une média épaisse. Les artéries, elles, représentent le site primaire de la résistance vasculaire, ce sont des vaisseaux de faible diamètres ( $<0.5$  mm) disposant d'une paroi épaisse. L'intima est réduite à l'endothélium reposant sur la membrane basale. La média est très musculaire et innervée par le système nerveux sympathique. L'aventice lui, se fond dans le tissu conjonctif environnant. Leur diamètre peut être modifié en fonction de plusieurs facteurs (molécules circulantes, pH, contraintes mécaniques etc.). Les artéries jouent ainsi un rôle important dans le contrôle du débit sanguin.

## 2.1.2 Microcirculation

En raison du caractère invasif des techniques requises pour son étude, les caractérisations de la microanatomie chez l'homme sont rares (?) et il n'existe dans la littérature que peu de données quantitatives sur la microvascularisation cérébrale. Néanmoins une étude récente au moins a permis une caractérisation morphologique de cette microcirculation (?). Il a ainsi été observé une taille moyenne des capillaires de  $6.47\text{ }\mu\text{m}$  de diamètre pour une longueur de  $52.95\text{ }\mu\text{m}$  et ce avec une remarquable constance. On considère de manière générale que les capillaires sont des vaisseaux de diamètre inférieur à  $10\text{ }\mu\text{m}$ . L'organisation topologique des capillaires ne fait pas l'objet d'un consensus clair notamment entre organisation en réseau, et organisation en arbre. Il semble néanmoins admis que les capillaires s'organisent préférentiellement en réseau de façon à ce que tout soit connecté, c'est-à-dire que l'ensemble du réseau puisse être complètement perfusé quelle que soit l'entrée. Quelques structures de type « arbre » avec une entrée de subdivisant en plusieurs vaisseaux ont malgré tout été observées.

Les capillaires représentent des réseaux denses avec une densité de longueur moyenne de  $500\text{ mm/mm}^3$  de parenchyme. Des variations de cette valeur sont observées entre la surface du cerveau ( $613\text{ mm/mm}^3$ ) et le bas de la scissure ( $411\text{ mm/mm}^3$ ) (?). Cela est lié à l'orientation opposée des plis dans ces territoires : la contraction au sommet du gyrus induit géométriquement une augmentation de la densité. La surface d'échange chez l'homme (mesuré par la surface vasculaire par  $\text{mm}^3$ ) semble être plus importante que chez le primate ( $11.74\text{ mm}^2/\text{mm}^3$  versus  $4.5\text{ mm}^2/\text{mm}^3$ ) (?). Enfin, le volume vasculaire par  $\text{mm}^3$ , qui permet d'estimer le volume sanguin cortical, est de l'ordre de 2.4 à 3% selon le territoire.

Du point de vue microstructural, les capillaires ne présentent pas de tissu conjonctif périvasculaire, remplacé par les prolongements astrocytaires. On peut noter la présence de jonctions serrées réunissant les cellules endothéliales, et d'un équipement enzymatique riche et parfois spécifique. Les capillaires permettent de fournir les nutriments et le di-oxygène aux tissus. Ils jouent un rôle important dans le contrôle du passage des molécules : les macromolécules ne franchissent pas la barrière hématoïdale tandis que pour les petites molécules la perméabilité est identique à celle de la membrane cellulaire. Ils permettent le passage libre des molécules lipophiles mais requièrent l'utilisation de transporteurs membranaires, parfois spécifiques, pour les molécules hydrophiles. Enfin ils assurent le contrôle du passage des cellules, en le réduisant au renouvellement lent

mais constant des cellules microgliales par des précurseurs dérivant de la moelle osseuse.

### 2.1.3 Veines

L'union de plusieurs capillaires donne des *veinules* qui elles-mêmes se déversent dans des *veines* de diamètre croissant. Habituellement on classe les veines en fonction de leur taille. Dans l'espèce humaine, les petites veines ont un diamètre compris entre 50 µm et 1 mm ; les veines moyennes ont un diamètre compris entre 1 mm et 10 mm et les larges veines ont plus d'un centimètre de diamètre. Les veinules ont le même aspect que les capillaires, mais leur diamètre est supérieur.

Comme les capillaires, les veinules interviennent dans les échanges métaboliques. Leur principale caractéristique est leur sensibilité aux agents inflammatoires qui augmentent leur perméabilité, ce qui permet la diffusion du plasma et le passage de protéines de haut poids moléculaire. Ces agents favorisent aussi l'adhérence des leucocytes aux parois vasculaires et leur diapédèse (intercalation entre les cellules endothéliales), en ralentissant le flux sanguin. Les veines enfin disposent d'une structure similaire aux artères mais avec une lumière plus grande, une paroi plus fine avec peu d'éléments musculaires et élastiques dans la média.

Le système veineux cérébral est un système interconnecté et communiquant librement, composé des *sinus veineux* et des *veines cérébrales* (?). Les veinules du réseau post-capillaire se regroupent en veines cheminant dans la substance blanche (veines médullaire) qui vont converger vers la surface de l'encéphale pour donner naissance à deux systèmes de veines regroupées, appelés *système superficiel* et *système profond*. Compte tenu de leur importance dans la modélisation des flux intracrâniens, on va en faire une description détaillée issue de ?.

Le système superficiel (cortical) draine le sang du cortex et de la matière blanche sous corticale (?). Les veines dites superficielles ou corticales cheminent à la surface de l'encéphale et vont gagner (directement ou indirectement) par l'intermédiaire de veines collectrices plus volumineuses, un sinus veineux. Ainsi les veines corticales proches de la convexité haute se jettent directement dans le *sinus sagittal supérieur*, les veines des faces inférieures et latérales de l'encéphale forment des collecteurs plus volumineux (veines *svyliennes* en avant et latéralement, veines *basales* en dedans et en arrière) rejoignant soit le système profond (veines basales), soit directement un sinus.

Le système profond (*médullaire* et *sous épendymaire*) draine les structures profondes et médianes du cerveau (commissures interhémisphériques, noyaux gris, système ventriculaire). Il est essentiellement constitué par les deux veines cérébrales internes cheminant d'avant en arrière sur la toile choroïdienne du 3ème ventricule et le bord inférieur du splenium du corps calleux. Chacune des veines cérébrales internes s'unit en arrière à son homologue controlatérale pour donner au point le plus déclive du splenium du corps calleux la *grande veine de Galien*.

On observe différents sinus veineux (Figure 2.4). Tout d'abord le *sinus sagittal supérieur* (SSS) contenu dans un dédoublement de l'insertion supérieure de la faux du cerveau en position médiane, reçoit les veines corticales des régions fronto-pariéto-occipitales supéro-externe et interne du cerveau. Il se termine dans la région occipitale médiane au niveau d'une structure particulière appelée *torcular* ou *pressoir d'Hérophile* en deux sinus latéraux. Les sinus latéraux vont cheminer dans l'insertion de la grande circonférence de la tente du cervelet au niveau de la voûte occipitale. Chaque sinus latéral rejoint la région temporo-occipito-pétruse latérale, puis par un trajet descendant sigmoïde dans le

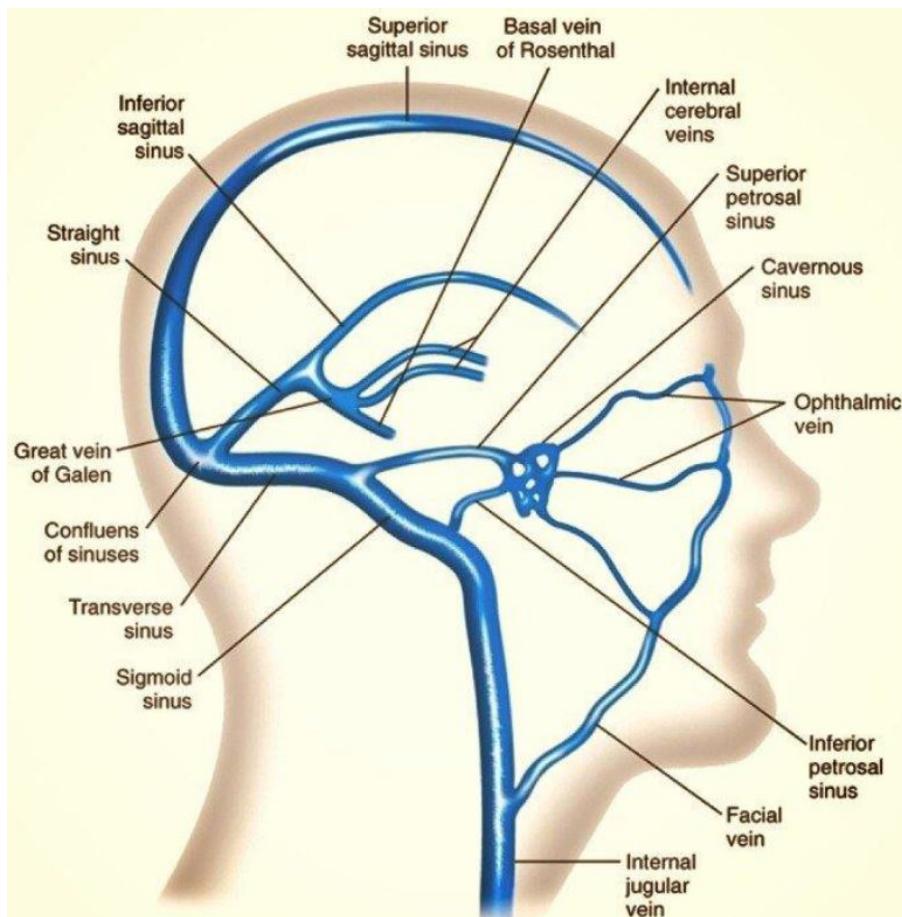


FIGURE 2.4 – Structure des sinus veineux, Elsevier Inc.

dièdre squamo-pétrœux, va gagner la partie veineuse du foramen jugulaire et donner naissance à l'origine du golfe de la veine jugulaire interne.

Le *sinus sagittal inférieur*, d'importance moindre, chemine dans un dédoublement de la partie inférieure libre de la fauille du cerveau, d'avant en arrière pour gagner le sinus droit. Ce dernier est contenu dans l'insertion de la fauille du cerveau sur la tente du cervelet en position médiane. Il se jette, après avoir reçu la veine de Galien, dans le pressoir d'Hérophile, zone de confluence entre sinus sagittal supérieur, sinus droit et origine des deux sinus latéraux.

Enfin, les *sinus veineux de la base du crâne* cheminent dans un dédoublement de la partie inférieure libre de la fauille du cerveau, d'avant en arrière, pour gagner différents sinus (Figure 2.5). Le *sinus caverneux*, situé de part et d'autre de la loge hypophysaire contre la face latérale du corps du sphénoïde, dans lequel chemine l'artère carotide interne. Le *sinus sphéno-pariéital de Breschet*, qui draine les veines méningées moyennes et parfois la veine sylvienne. En arrière le sinus caverneux se draine dans le *sinus pétreux inférieur*, cheminant dans la suture sphéno-pétrœuse en haut, pétro-occipitale en bas, et rejoignant à la face inférieure de la base du crâne le golfe de la jugulaire. En arrière et latéralement, le *sinus pétreux supérieur*, contenu dans l'insertion pétrœuse de la grande circonférence de la tente du cervelet, au niveau du bord supérieur du rocher, se termine au niveau du tiers externe de celui-ci en s'abouchant dans le sinus latéral.

Contrairement aux artères où l'on observe peu de suppléance vasculaire (hors polygone de Willis), le système veineux s'anastomose beaucoup. Les sinus pétreux anastomosent la circulation veineuse antérieure et postérieure. Le sinus sagittal supérieur et la veine cé-

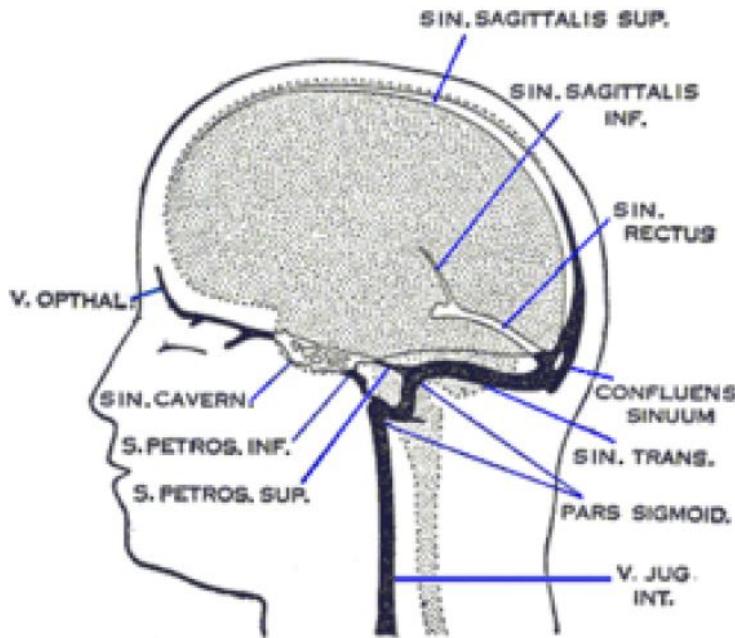


FIGURE 2.5 – Illustration des sinus de la base du crâne, *Anatomie de Gray* (1858).

rébrale moyenne s'anastomosent par la *grande veine anastomotique de Trolard*. La veine cérébrale moyenne avec le sinus transverse par la *veine anastomotique de Labbé*. Des anastomoses existent aussi entre les sinus caverneux par les sinus inter caverneux antérieur et postérieur.

#### 2.1.4 Liquide cérébro-spinal

Le liquide cérébro-spinal est un liquide biologique transparent dans lequel baigne le cerveau. Il est contenu dans les méninges entre la pie-mère qui recouvre le système nerveux central et l'arachnoïde qui tapisse le versant interne de la dure-mère, c'est-à-dire dans l'espace sous-arachnoïdien.

Le cerveau comprend des cavités remplies de liquide céphalorachidien. Ce réseau de canaux situé à l'intérieur du cerveau forme le système ventriculaire (Figure 2.6). Il y a en tout quatre ventricules.

Les deux premiers ventricules cérébraux, sont habituellement appelés *ventricules latéraux*. Ils sont situés en profondeur dans chacun des deux hémisphères cérébraux. Ils présentent une forme de fer à cheval, orientée d'arrière en avant. Chaque ventricule possède une *corne frontale* (en avant) située dans le lobe frontal de l'hémisphère cérébral correspondant, une branche inférieure (*corne temporale*, sur les côtés du cerveau), une partie postérieure appelée *carrefour* qui rassemble les branches inférieures et supérieures, et enfin une petite zone supplémentaire, appelée *corne occipitale*, qui communique avec le carrefour, et se situe dans le lobe occipital.

Le *troisième ventricule* est situé dans le diencéphale (partie du cerveau située entre les deux hémisphères). Il communique avec les ventricules latéraux de chaque côté par le *trou de Monro*.

Le *quatrième ventricule*, se situe sous le troisième, entre le cervelet, et le tronc cérébral. Ce ventricule communique avec le troisième ventricule par l'*aqueduc de Sylvius*, et avec la surface de l'encéphale, par trois orifices qui sont le *trou de Magendie* et les deux *trous*

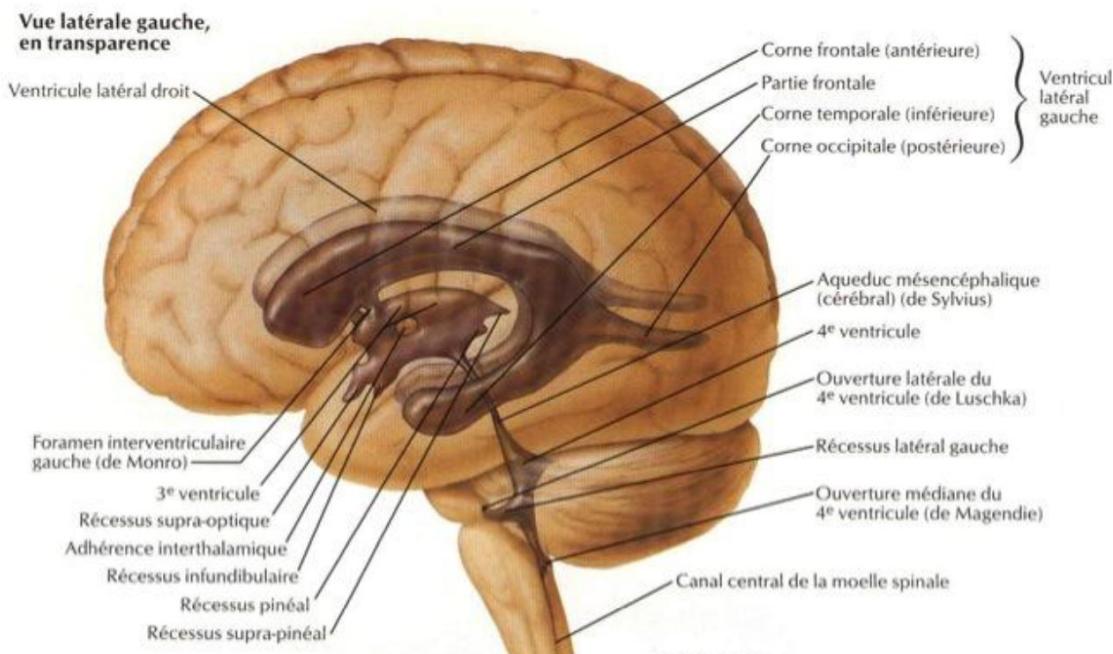


FIGURE 2.6 – Système ventriculaire du cerveau, [neurochirurgie-cedres.com](http://neurochirurgie-cedres.com).

*de Luschka.* Enfin, ce ventricule communique avec le reste de la moelle épinière par l’intermédiaire d’un canal allant du bas du ventricule vers le canal de l’épendyme situé au centre de la moelle épinière.

## 2.2 Informations structurales fournies par l'imagerie IRM

Dans notre approche, nous avons choisi de baser l’architecture de notre modèle sur celle du sujet lui-même. Cette ambition requiert l’acquisition de données spécifiques permettant d’appréhender son anatomie vasculaire.

Les propriétés biophysiques respectives du système artériel et du système veineux (vitesses d’écoulements, susceptibilité magnétique) font que les mêmes séquences d’imagerie ne fournissent pas la même qualité de détails pour ces deux systèmes. Seule l’injection d’un produit de contraste permet d’utiliser la même séquence pour visualiser le système artériel et le système veineux moyennant une adaptation des paramètres d’acquisitions au temps d’arrivée du produit de contraste dans les deux systèmes. Cette imagerie par injection de produit de contraste constitue d’ailleurs l’outil de référence pour l’imagerie morphologique qui nous intéresse, et c’est à ce titre que nous allons commencer par la décrire [ref : Takano et al., “Dynamic Contrast-Enhanced Subtraction MR Angiography in Intracranial Vascular Abnormalities.”](#) et [Sohn, Sevick, and Frayne, “Contrast-Enhanced MR Angiography of the Intracranial Circulation.”](#). En effet, c’est la technique offrant le meilleur rapport signal sur bruit, et permettant la meilleure imagerie des flux turbulents. Néanmoins, le caractère invasif de l’injection limite l’application pour des raisons à la fois médicales et techniques. Dans un deuxième temps nous décrirons donc des modalités d’imagerie de substitution davantage utilisables en « routine » pour l’imagerie des systèmes artériels et veineux.

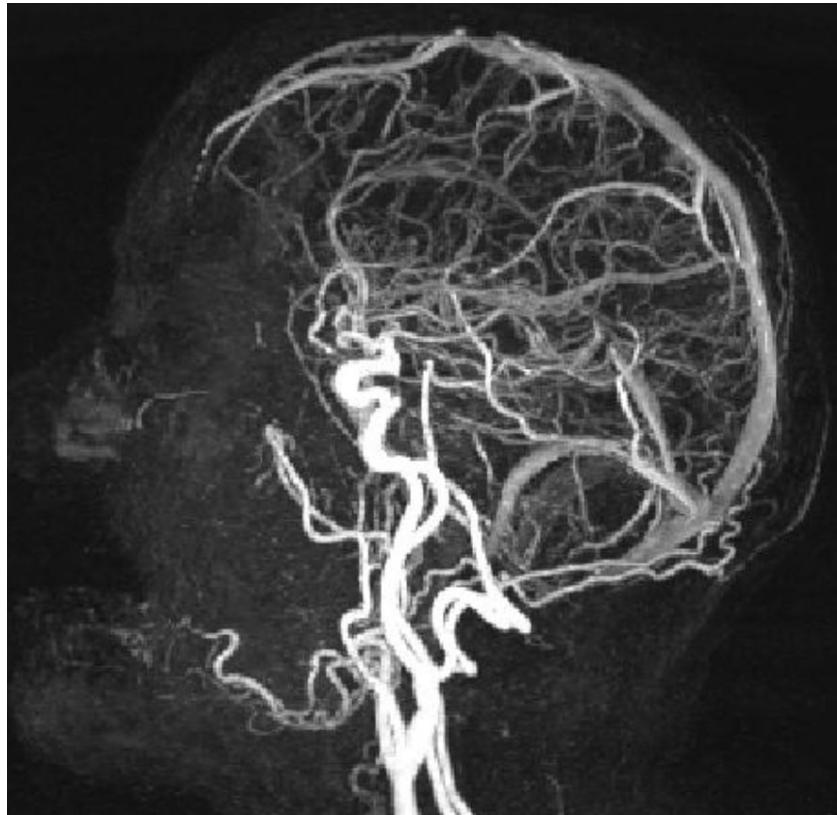


FIGURE 2.7 – Illustration d’angiographie IRM par injection de produit de contraste. Séquence SPARSE acquise sur une IRM 3T avec une antenne 20 canaux, TE/TR=1.37/3.28 ms, matrice = 384, détection du contraste : carbolus axial, débit = 2cc/s (12cc), agent de contraste : Dotarem, taille du voxel = 0.7 x 0.7 x 0.7 mm. L’image est une projection des intensités maximales selon le plan sagittal.

### 2.2.1 Imagerie par injection de produit de contraste

L’injection d’un produit de contraste permet, comme son nom l’indique, d’améliorer le contraste entre les tissus. Il a pour but d’augmenter le signal d’un type de structure en particulier. Le principe repose sur l’utilisation de substances paramagnétique ou super paramagnétique qui vont réduire le temps de relaxation longitudinal (T1) et transversal (effet T2\*) des tissus avoisinant, permettant ainsi la création d’un signal plus important en T1. L’environnement interne du cerveau étant très stable, ceci est autorisé par la présence d’une barrière appelée barrière hémato encéphalique limitant le passage de certaines molécules du compartiment sanguin au liquide cérébrospinal et au liquide extracellulaire du parenchyme cérébral. La présence de cette barrière va ainsi limiter le produit de contraste au compartiment vasculaire après injection intravasculaire, ce qui permet d’apprécier l’architecture vasculaire<sup>1</sup>.

Afin d’imager correctement le produit de contraste, les séquences adaptées imposent une synchronisation précise par rapport à l’injection du bolus pour que l’acquisition coïncide avec le passage intravasculaire du produit. Le couplage de ce type d’acquisition à des techniques d’accélération des séquences (acquisition parallèle, acquisitions partielles de l’espace K corrélées dans le temps ...) permettent d’aboutir à une imagerie 4D des vaisseaux : c’est la CEMRA (« Contrast Enhanced Magnetic Resonance Angiography »). Dans

1. Notons tout de même que la diffusion du produit de contraste à l’extérieur du compartiment vasculaire reste néanmoins possible (et souvent utilisée comme critère diagnostique) dans le cadre de pathologies (gliomes) modifiant la barrière hémato-encéphalique.

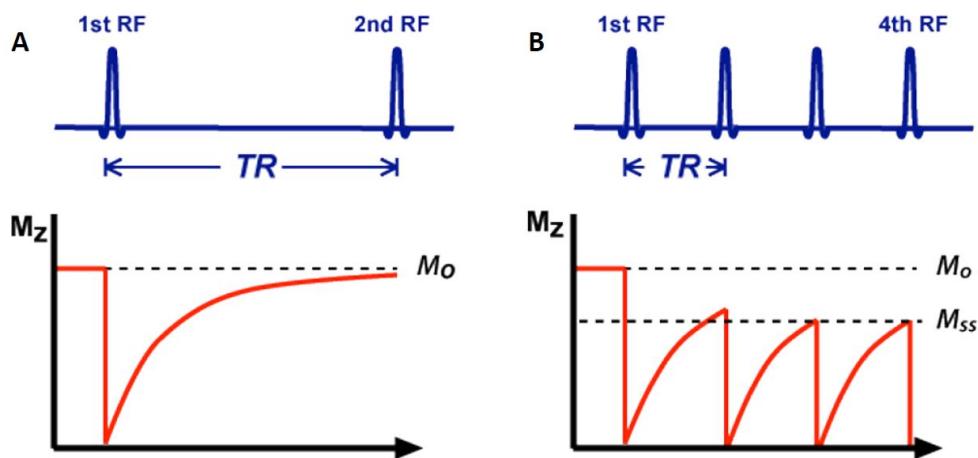


FIGURE 2.8 – Saturat<sup>ion</sup> partielle et d<sup>e</sup>veloppement de l<sup>’</sup>etat d<sup>’</sup>equilibre d<sup>’</sup>aimantation. A) TR >> T1 permettant une refonte compl<sup>ete</sup> de la magn<sup>et</sup>isation avant la 2i<sup>eme</sup> impulsion RF. B) TR court, la magn<sup>et</sup>isation M<sub>Z</sub> ne peut r<sup>ec</sup>up<sup>er</sup>er avant l<sup>’</sup>impulsion suivante, ce qui se traduit par l<sup>’</sup>apparition d<sup>’</sup>un nouvel etat d<sup>’</sup>equilibre de la magn<sup>et</sup>isation (M<sub>ss</sub>, avec M<sub>ss</sub> < M<sub>0</sub>) apr<sup>s</sup> quelques impulsions.

ce cas, les premiers volumes avant rehaussement servent de masque de soustraction pour extraire l<sup>’</sup>arbre vasculaire des images suivantes. Si la dur<sup>ee</sup> d<sup>’</sup>acquisition est suffisamment longue, les art<sup>eres</sup> puis les veines seront visibles.

Ces approches souffrent actuellement de leur faible r<sup>es</sup>olution, inh<sup>er</sup>ente aux grandes vitesses d<sup>’</sup>acquisitions. Cette difficult<sup>e</sup> peut cependant <sup>tre</sup> surmont<sup>ee</sup>. Les images IRM telles que les angiogrammes contiennent en effet des informations tr<sup>es</sup> localis<sup>ees</sup> : les pixels contenant de l<sup>’</sup>information sont relativement rares dans l<sup>’</sup>espace 3D. On a des matrices 3D creuses (<sup>«</sup> sparse <sup>»</sup>). Au vue des r<sup>ec</sup>ents d<sup>é</sup>veloppements dans la th<sup>eor</sup>ie math<sup>em</sup>atique des acquisitions compress<sup>ees</sup> (<sup>«</sup> compressed-sensing <sup>»</sup>), les images poss<sup>ed</sup>ant une repr<sup>es</sup>entation de ce type peuvent <sup>tre</sup> reconstruites <sup>partir</sup> d<sup>’</sup>un sous-<sup>é</sup>chantillonnage al<sup>e</sup>atoire de l<sup>’</sup>espace r<sup>eciproque</sup> (?). En effet, le passage de cet <sup>é</sup>chantillonnage vers l<sup>’</sup>espace image se traduit par un bruit al<sup>e</sup>atoire qui se neutralise, tandis que l<sup>’</sup>information d<sup>’</sup>int<sup>ér</sup>et, regroup<sup>ee</sup> en cluster (art<sup>eres</sup> etc.) ressort clairement. Ce type d<sup>’</sup>acquisition permet de l<sup>’</sup>obtention de cartographies vasculaires avec un excellent niveau de d<sup>ét</sup>ail (Figure 2.7).

## 2.2.2 Syst<sup>ème</sup> art<sup>erial</sup> : imagerie par temps de vol

L<sup>’</sup>imagerie par temps de vol (<sup>“</sup>Time Of Flight<sup>”</sup> ou TOF) est une technique d<sup>’</sup>acquisition sans injection de produit de contraste permettant de mettre en <sup>vidence</sup> les flux art<sup>erials</sup> en utilisant les modifications li<sup>es</sup> au d<sup>é</sup>placement du volume sanguin, qui ne sera pas soumis <sup>l</sup>ensemble des impulsions radiofr<sup>e</sup>quences contrairement au tissu stationnaire. Ce ph<sup>énom</sup>ène, appel<sup>é</sup> ph<sup>énom</sup>ene d<sup>’</sup>entr<sup>ée</sup> de coupe, s<sup>’</sup>obtient en jouant sur la dynamique de la saturation magn<sup>et</sup>ique, via les valeurs relatives du temps de r<sup>é</sup>pitition TR de l<sup>’</sup>impulsion radiofr<sup>e</sup>quence et du temps de relaxation T1. Lorsque les impulsions radiofr<sup>e</sup>quences (90°) sont suffisamment <sup>é</sup>loign<sup>ées</sup> (TR > 5T1) la magn<sup>et</sup>isation longitudinale a le temps de retrouver son etat initial (voir Figure 2.8) avant la prochaine impulsion. En revanche, lorsque les impulsions sont tr<sup>es</sup> rapproch<sup>ées</sup>, cette magn<sup>et</sup>isation ne peut revenir <sup>l</sup>son etat initial, et une plus faible aimantation longitudinale sera disponible pour les impulsions suivantes. Apr<sup>s</sup> quelques impulsions RF, un nouvel etat d<sup>’</sup>equilibre moyen apparaît (Figure 2.8) <sup>l</sup>un niveau inf<sup>érieur</sup> au niveau original, c<sup>est</sup> la saturation magn<sup>et</sup>ique.

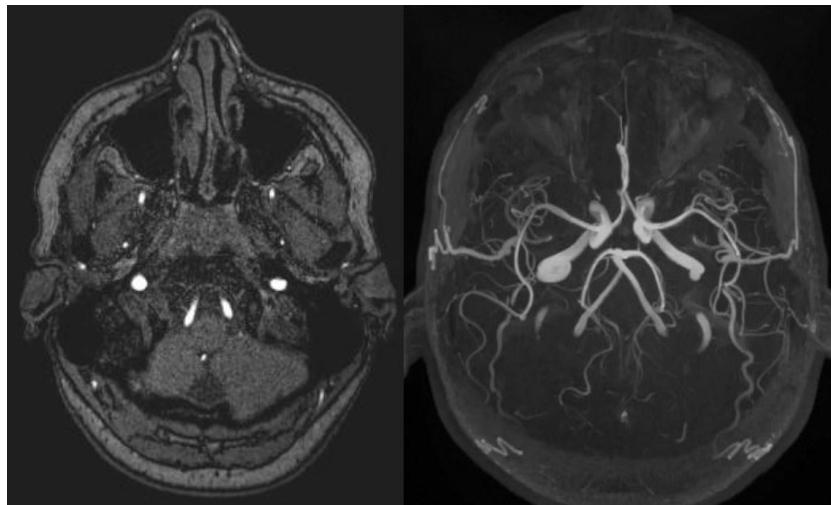


FIGURE 2.9 – Exemple d'image d'IRM par temps de vol. Le sang entrant dans le volume à imager apparaît en hyper signal. A gauche l'image brute, à droite une projection des intensités maximales. La projection est obtenue en identifiant le long de l'axe Z en chaque pixel(x,y) l'intensité maximale, le tout étant donc représenté dans une vue 2D. Séquence en temps de vol 3D obtenue à 3T (antenne 32 canaux) avec les paramètres : TE/TR = 3.43/21 ms, angle de bascule = 18°, taille du voxel = 0.26 x 0.26 x 0.6 mm, 220 coupes.

tique (voir pour une explication très claire le site [?](#)).

Dans une imagerie par temps de vol, les tissus stationnaires sont saturés grâce à des TR très courts, ce qui conduit à une diminution de leur signal, et induit le phénomène d'entrée de coupe. En effet, comme le sang artériel circulant entrant dans la zone explorée n'a pas été saturé, son aimantation longitudinale est maximale. Le signal du sang entrant apparaît alors comme plus important que celui du tissu stationnaire (Figure 2.9). La visualisation des structures artérielles peut être ensuite améliorée lors du traitement de l'image par projection des intensités maximales selon différents angles afin d'aboutir à une « pseudo » vue 3D.

Du fait du principe de l'imagerie TOF, la qualité de l'image récupérée va dépendre des caractéristiques des vaisseaux et des flux sanguins. Ainsi des flux lents (inférieurs à 10 cm/sec) [ref: Offerman et al., "Nonenhanced Methods for Lower-Extremity MRA."](#) ou orientés parallèlement au plan de coupe entraînent une perte de signal de même que les flux turbulents (sténoses) [ref : Bradley et al., "The Appearance of Rapidly Flowing Blood on Magnetic Resonance Images."](#). C'est la raison pour laquelle cette modalité est peu adaptée au système veineux.

En fonction du contexte, l'acquisition peut être 2D ou 3D. Lors d'une acquisition 2D un ensemble de coupes fines est effectué pour aboutir à un pseudo-volume 3D. Les coupes fines autorisent une meilleure sensibilité aux flux lents du fait du temps plus court passé dans la coupe. En effet les flux lents subissent l'effet de saturation de façon similaire au tissu stationnaire, l'utilisation de fines coupes permet de limiter cet effet, le sang ayant le temps de traverser ce petit volume. En contrepartie, la résolution spatiale dans l'axe de la pile de coupe est limitée. Les acquisitions 3D autorisent elles l'obtention d'une bonne résolution spatiale dans les 3 directions, ainsi qu'un meilleur rapport signal sur bruit. En revanche les flux lents risquent d'être peu voir non visibles.

Cette séquence permet donc une *très bonne visualisation des artères principales du cerveau* (artères cérébrales moyennes, antérieures et postérieures), la visualisation des artères communicantes ou des veines en revanche peut s'avérer plus compliquée du fait de leur

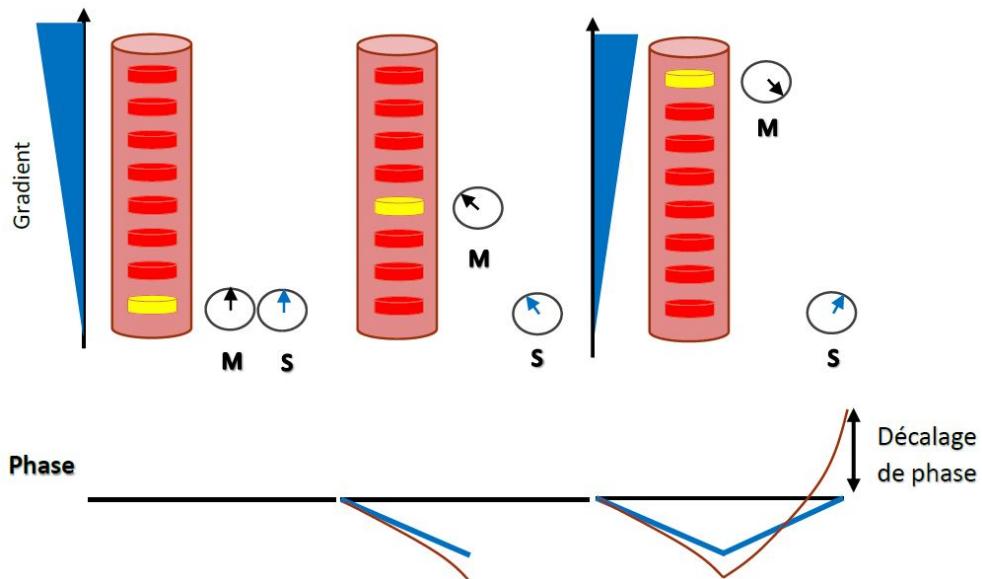


FIGURE 2.10 – Principe du contraste de phase. En bleu à gauche est représenté le gradient, en rouge clair le vaisseau exploré, et sous forme de disques rouges les spins sanguins. Le spin mobile (M) pris en référence est en jaune. Les spins se déplaçant dans le vaisseau le long du gradient se déphasent de façon d'autant plus importante que leur vitesse est élevée. Après l'inversion des lobes du gradient d'encodage, le déphasage du spin immobile devient nul par rapport à l'état initial, tandis que le spin mobile lui présente un décalage.

orientation et des débits relativement faibles attendus.

### 2.2.3 Système artériel et veineux : imagerie en contraste de phase

L'*imagerie en contraste de phase* repose sur le déphasage des spins mobiles soumis à un gradient bipolaire. Pour un gradient bipolaire d'une intensité et d'une durée donnée, les spins mobiles vont se déphaser en fonction de leur vitesse.

Le gradient est orienté de telle façon à ce qu'il soit parallèle au vaisseau d'intérêt. Ainsi lors d'une première acquisition, les spins mobiles se déphasent d'autant plus que leur vitesse est grande dans le vaisseau tandis que les spins immobiles présentent un déphasage fixe. Puis, dans un second temps, les lobes du gradient d'encodage sont inversés et une seconde acquisition est réalisée. Ainsi par soustraction des deux images, le déphasage des spins stationnaires dû aux hétérogénéités de champ sera identique dans les deux acquisitions et s'annulera, tandis que les spins mobiles vont accumuler deux déphasages de sens opposés que la soustraction va cumuler (Figure 2.10).

Pour étudier les mouvements dans toutes les directions de l'espace, on répète ceci avec des gradients d'encodage de flux dans chacune des trois directions de l'espace. Une acquisition supplémentaire sans gradient d'encodage de flux sert de référence. Les séquences employées sont de type écho de gradient.

Cette technique permet de mesurer de façon relative la vitesse et la direction des flux grâce à l'information de phase. Les flux se dirigeant vers l'examinateur sont codés en noir, ceux s'en éloignant en blanc. On peut ici mesurer des flux plus lents qu'en imagerie par temps de vol (inférieur à 10 cm/sec) **donner le temps d'acquisition**. Le contraste obtenu est adapté en particulier à la reconstruction du système veineux.

Les images obtenues permettent de visualiser l'ensemble des vaisseaux (Figure 2.11).

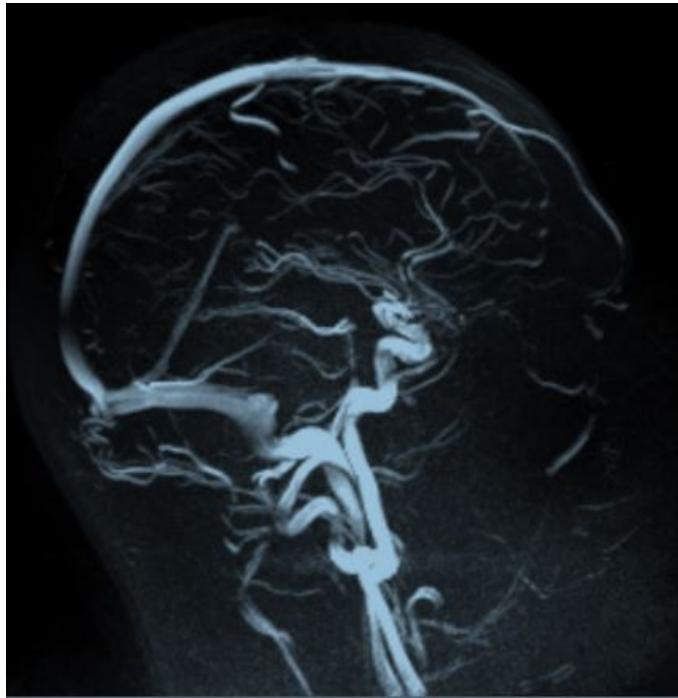


FIGURE 2.11 – Exemple d'image de contraste de phase (projection). Paramètres : champ de vue 24 x 24 cm, temps d'écho = 7.91 ms, temps de répétition = 35.7 ms, angle de bascule = 15°, taille de voxel = 0.47 x 0.47 x 1 mm, 144 niveaux de coupes.

## 2.2.4 Système veineux : Imagerie de susceptibilité magnétique

Une autre technique mettant en relief de nouveaux contrastes plus fins a été développée plus récemment : l'*imagerie de susceptibilité*. Définissons la susceptibilité  $\chi_m$  : la plupart des matériaux placés dans un champ magnétique possèdent la capacité de s'aimanter sous l'action de ce champ.

$$\mathbf{M} = \chi_m \mathbf{B}_0. \quad (2.1)$$

On distingue deux comportements différents. Certains comme l'eau, le cuivre ou le zinc, vont *s'opposer au champ*, entraînant une diminution de la densité des lignes de forces : on les appelle *diamagnétiques* (leur susceptibilité est *inférieure à 0*). D'autres au contraire vont *seplacer dans le sens du champ* (air, fer, magnésium), induisant un accroissement de la densité des lignes de forces : ce sont les substances *paramagnétiques* (susceptibilité *supérieure à 0*).

A l'intérieur du cerveau coexistent des substances possédant différentes propriétés vis-à-vis de la magnétisation : certaines structures vont ainsi être plutôt diamagnétique (myéline) ou paramagnétique (veines, pallidum ; ?). La possibilité de mesurer quantitativement cette susceptibilité a été évoquée dès les premières années de l'imagerie IRM (?). Les variations locales de la susceptibilité engendrent des variations locales concomitantes du champ magnétique effectif subit par le matériau, qui vont engendrer des distorsions locales des lignes de champ et ainsi des décalages en fréquence localisés. Les variations de susceptibilités sont donc à première vue des sources d'*artefacts*. Depuis une quinzaine d'années a été développée une première modalité d'imagerie sensible aux variations de susceptibilité : l'*imagerie pondérée en susceptibilité* (Susceptibility Weighted Imaging ou SWI ; ?). Cette méthode tente d'utiliser l'information portée par l'imagerie de phase afin de fournir un contraste nouveau sensible en particulier aux veines et autres structures disposant d'une forte susceptibilité (cavernomes, calcifications etc.). En effet la satura-

tion en oxygène dans le système veineux étant faible, le sang veineux est riche en déoxyhémoglobine, molécule disposant d'une forte susceptibilité. De ce fait cette imagerie donne accès au système veineux et ce potentiellement avec une meilleure résolution que le contraste de phase à durée équivalente. **pourquoi? on allume pas les gradients d'encodage?** :on peut avoir accès à des veines plus petites. La résolution à 3T pouvant être de l'ordre de  $0.6 \times 0.6 \times 0.6$  mm. En revanche l'image ne contient pas que des vaisseaux, toutes les structures présentant une susceptibilité importante et du fait de la magnitude, les autres tissus. Il reste cependant possible d'extraire une partie des veines de l'image via des algorithmes dédiés (?) avec plus ou moins de succès.

Rappelons que lors d'une acquisition standard en IRM, le signal récupéré est codé sous forme complexe, et contient donc deux informations : partie imaginaire et partie réelle. Le plus usuellement ces deux informations sont combinées pour générer une imagerie de magnitude correspondant à la somme du carré des parties réelles et imaginaires :

$$M = Re^2 + Im^2. \quad (2.2)$$

Cette image de magnitude est la plus utilisée en IRM pour le diagnostic. Elle permet de maximiser le rapport signal sur bruit et fournit le meilleur contraste anatomique. L'image de phase, elle, est obtenue en calculant la tangente inverse du rapport partie imaginaire sur partie réelle :

$$\Phi = \text{atan}\left(\frac{Re}{Im}\right). \quad (2.3)$$

Cette imagerie de phase reflète directement les déphasages dû à la variabilité de la susceptibilité magnétique et donc du champ. Ces mêmes effets se traduisent par une perte de signal dans l'imagerie de magnitude. L'image de SWI combine ces deux informations selon une pondération arbitraire conduisant au meilleur rendu visuel.

La séquence correspondante elle-même est une séquence en *écho de gradient* standard. Le paramètre important est ici le temps d'écho. En effet, un temps d'écho court (inférieur à 20 ms) limitera la présence d'artéfacts mais réduira la visibilité des faibles susceptibilités, tandis que un temps d'écho long (supérieur à 20 ms) favorisera la détection de petites lésions hémorragiques et par la même occasion augmentera les artéfacts de l'image liés aux très fortes susceptibilités **ref : Kressler et al., "Nonlinear Regularization for per Voxel Estimation of Magnetic Susceptibility Distributions from MRI Field Maps."**. Bien qu'un temps d'écho unique suffise à générer une cartographie pondérée en susceptibilité, il est bon de noter que de nouvelles approches à multi temps d'échos se développent afin de limiter la présence d'artéfacts dans l'image (?). Les séquences peuvent être trouvées chez la plupart des constructeurs sous différents acronymes : SWI, SWAN, PADRE.

Néanmoins, en imagerie pondéré en susceptibilité magnétique l'apport de l'image de phase n'est comme on l'a noté que qualitatif, cette dernière servant seulement de facteur multiplicatif à l'imagerie de magnitude (voir détails chapitre 0)...**chap.0 ???**.

Plus récemment, une nouvelle technique intitulé *cartographie quantitative de susceptibilité* (Quantitative Susceptibility Mapping : QSM) a été développée avec l'ambition de remonter aux valeurs physiques exactes de la susceptibilité locale. En effet, la capacité à estimer quantitativement et non plus qualitativement à un nombre important d'applications potentielles. Comme on l'a dit, de nombreux tissus possèdent des susceptibilités différentes de leur environnement. Le calcium par exemple, possède une susceptibilité négative (diamagnétique) par rapport à l'eau. La mesure de susceptibilité pourrait ainsi permettre de mesurer la densité minérale de l'os (?). Nous pouvons aussi mentionner, parmi les applications possibles : la différenciation des calcifications et des hémorragies chroniques (?), la mesure de la perte de myéline (?), la quantification de la CMRO2 (?), ou

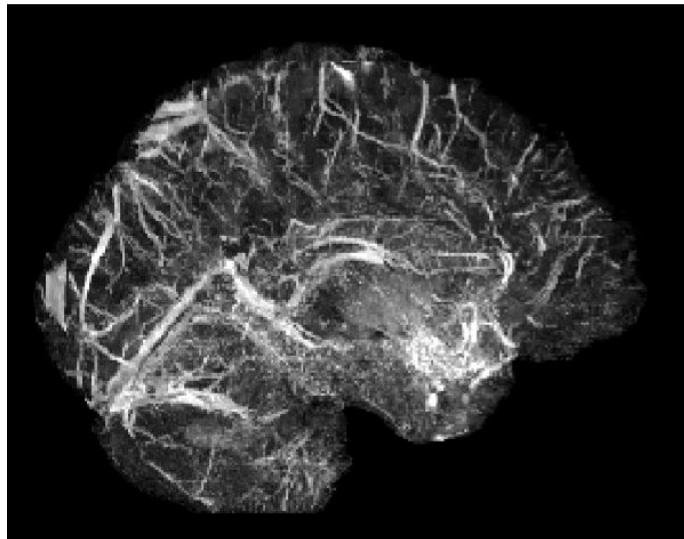


FIGURE 2.12 – Image de QSM obtenue après projection des intensités maximales. On met en évidence ici les veines pouvant être obtenues par simple seuillage. Notons que les sinus veineux en périphéries sont peu visibles du fait de l'érosion réalisée sur cette image (voir 7.2.3)[revoir ref.](#) Résolution  $0.6 \times 0.6 \times 0.6 \text{ mm}^3$ .

encore la mesure de la saturation en oxygène dans les veines (?).

Nous développerons au chapitre 0 ...[chap.0 ???](#) les difficultés intrinsèques à la reconstruction de cette susceptibilité. Pour résumer, la difficulté est double, reconstruire le champ à l'intérieur de l'espace intracrânien, puis à partir de ce champ obtenir la carte de susceptibilité. Ce problème est analytiquement mal posé et doit être abordé à l'aide de techniques numériques sophistiquées (??). Ce caractère mal posé conduit à la présence persistante d'artéfacts dans la carte de susceptibilité reconstruite. En l'état de l'art ces artéfacts ont été maîtrisés de façon suffisante pour faire émerger la QSM dans le domaine de la recherche clinique (?, ?, ?).

En résumé, nous utiliserons principalement cette technique pour raffiner la reconstruction du système veineux fournit par le contraste de phase (Figure 2.12). En effet, la résolution plus fine de la carte de susceptibilité magnétique et son aspect quantitatif vont permettre de visualiser de plus petites veines et de les extraire facilement par simple seuillage sur la base de la valeur en *ppm*.

## 2.2.5 Mise en place d'un protocole d'acquisition

Compte tenu du cahier des charges défini dans l'introduction, la construction d'un modèle quantitatif détaillé adapté à la morphologie de chaque patient doit s'appuyer sur deux groupes d'informations. Les informations *morphologiques* correspondent à l'architecture du réseau artériel et du système veineux du patient, et les volumes de matière grise, blanche et du liquide cérébro-spinal du patient.

Nous avons donc défini un protocole d'acquisition IRM dédié à l'implémentation de ce modèle qui incorpore toutes les séquences nécessaires à la collecte de ces informations au vue de l'état de l'art et des contraintes techniques de nos appareils. Nous faisons le choix, de n'utiliser que des séquences non-injectées afin de ne limiter le protocole à aucune catégorie de patients. Néanmoins, dans le cadre de la validation du modèle, nous n'excluons évidemment pas d'utiliser dans certains cas particuliers des protocoles avec injection. Les données d'imagerie IRM ont été recueillies sur une IRM 3 tesla (Skyra, Sie-

mens, Allemagne) en utilisant une antenne tête 32 éléments. Ces séquences sont bien définies dans la littérature et communes, nous ne discuterons donc pas le détail de chacun des paramètres. La SWI fera cependant exception, le détail et les justifications étant données dans un chapitre dédié ([renvoi au chapitre QSM](#)).

Concernant les informations morphologiques, le protocole inclus les imageries anatomiques suivantes :

- un 3DT1 pour récupérer les volumes de matière grise, de matière blanche et de LCS, acquis avec les paramètres suivants : champ de vue = 25 x 25 cm, temps d'écho = 2.5 ms, temps de répétition = 1690 ms, angle de bascule = 9°, taille de voxel = 0.98 x 0.98 x 1 mm, 176 niveaux de coupes ;
- un temps de vol artériel pour accéder à l'architecture artérielle, avec les paramètres : champ de vue 18.1 x 20 cm, temps d'écho = 3.43 ms, temps de répétition = 21 ms, angle de bascule = 18°, taille de voxel = 0.26 x 0.26 x 0.6 mm, 220 niveaux de coupes ; avec une couverture suffisante pour imager jusqu'à la partie supérieure de l'artère cérébrale antérieure
- un contraste de phase qualitatif pour récupérer le compartiment veineux avec les paramètres : champ de vue 24 x 24 cm, temps d'écho = 7.91 ms, temps de répétition = 35.7 ms, angle de bascule = 15°, taille de voxel = 0.47 x 0.47 x 1 mm, 144 niveaux de coupes ;
- une imagerie quantitative de susceptibilité magnétique afin de préciser l'arborescence veineuse avec les paramètres : champ de vue 20 x 22 cm, temps d'échos = 10/20 ms, temps de répétition = 27 ms, angle de bascule = 15°, taille de voxel = 0.69 x 0.69 x 0.6 mm, 224 niveaux de coupes ; avec sauvegarde des raw data.

Comme nous l'avons vu l'arbre vasculaire est un système complexe. Il convient donc de définir clairement à quel niveau nous souhaitons nous placer afin de définir les entrées et sorties utilisées. Le sang entre dans le cerveau principalement par 4 voies : les deux carotides internes et les artères vertébrales. Ces artères vertébrales se rejoignent pour former l'artère basilaire. Ainsi pour limiter la complexité du système nous avons choisi de positionner notre boîte d'acquisition de telle sorte à ce que le premier niveau de coupe intègre les *deux carotides* et l'*artère basilaire*, pour un total de trois entrées. De plus l'artère basilaire sera plus visible du fait de son diamètre et donc plus facilement segmentable en comparaison des artères vertébrales. En terme de sorties, nous récupérerons à ce niveau les *deux veines jugulaires*.

Ce protocole sera complété à la fin de la seconde partie par les modes d'imagerie donnant accès à la *dynamique*.

# Chapitre 3

## Implémentation de la reconstruction morphologique

### Sommaire

---

<b>3.1 Reconstruction du réseau des artères et des veines</b> . . . . .	22
3.1.1 Segmentation . . . . .	22
3.1.2 Extraction du squelette . . . . .	25
3.1.3 Création du graphe . . . . .	28
<b>3.2 Artéries – capillaires - veinules</b> . . . . .	31
3.2.1 Quelle artère avec quelle veine? . . . . .	31
3.2.2 Estimation des paramètres des tubes . . . . .	31
<b>3.3 Le système ventriculaire</b> . . . . .	33
<b>3.4 Finalisation</b> . . . . .	35

---

La reconstruction de la morphologie des vaisseaux est la première étape dans la construction du modèle. Les différentes modalités d'imagerie exposées au chapitre 2.2 vont assurer l'extraction quantitative à la fois de l'architecture des vaisseaux et des paramètres géométriques associés : longueurs et aire.

Les images d'intérêt issues des différentes modalités d'acquisition doivent être rapportées dans le même espace : les acquisitions en contraste de phase et le T1 sont donc co-registrées (voir Appendice 1.2.2) **refaire les refs après** avec l'image disposant de la meilleure résolution, l'imagerie par temps de vol. Ce choix permet d'extraire le maximum d'informations.

### 3.1 Reconstruction du réseau des artères et des veines

Comme nous l'avons précisé ci-dessus, deux types d'informations doivent être extraites des données structurales : des informations géométriques locales (aire et longueur) mais aussi des informations topologiques sur l'organisation de ce réseau. Le résultat de l'analyse doit donc être de nous fournir un graphe représentant l'arborescence du système. Les deux étapes naturelles sont donc d'abord de segmenter dans nos imageries structurales les parties correspondantes au système circulant puis d'extraire la topologie de ce système. Cet objectif impose des contraintes spécifiques, telles que l'intégrité et la complétude du réseau qui gouverne les choix fait dans les étapes successives.

L'un des critères importants à prendre en compte lors de la sélection de la chaîne de traitement est le degré d'implication de l'utilisateur. A quels moments et combien de fois doit

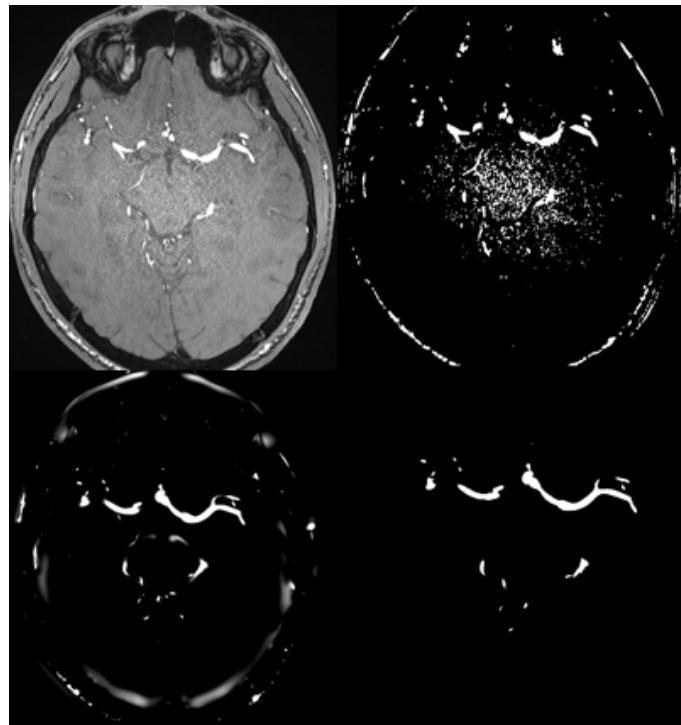


FIGURE 3.1 – Illustration de la segmentation des artères à partir d'une image de temps de vol. A) Image ToF brute, B) Image seuillée manuellement, C) Image filtrée par le filtre de Frangi, D) Image filtrée seuillée.

il intervenir ? Pour nous, l'idéal serait de réduire au maximum cette intervention, ou du moins de la limiter à des actions simples.

### 3.1.1 Segmentation

Que ce soit en imagerie par temps de vol ou en contraste de phase, les vaisseaux (artères et veines) apparaissent avec une intensité plus élevée que les autres tissus. L'approche la plus simple est donc de seuiller l'image afin d'en extraire les hypersignaux, et donc les vaisseaux. Cette approche permet de récupérer rapidement une segmentation mais le résultat reste très sensible aux inhomogénéités du signal et au bruit, qui peuvent en diminuer la qualité (Figure 3.1).

Un grand nombre d'outils de segmentation existent dédiés aux images IRM. Mais ils recherchent un but spécifique : l'extraction des différents types de tissus présents dans le cerveau, la matière grise, la matière blanche, et le liquide cérébro-spinal (voir Appendice 1.2.4) **refaire les refs après**. Les approches optimisées pour ce genre de segmentation ne peuvent pas être appliquée dans le cadre des vaisseaux. Pour ces derniers des approches dédiées ont été développées (?). Elles se décomposent toutes en deux étapes, chacune devant être optimisée : le prétraitement des images puis la segmentation elle-même.

Les prétraitements consistent à simplifier les informations contenues dans les images d'angiographie IRM. Les traitements génériques disponibles entre lesquels il s'agit de faire un choix ont été développés dans d'autres contextes comme le sous-échantillonnage et la quantification (?). Les outils les plus courants restent cependant les filtres améliorant la qualité de l'image. Citons les filtres gradients (?), les filtres morphologiques (?), ou les filtres à base de matrice Hessienne (?).

A l'issue du prétraitement, les principaux algorithmes de segmentation utilisés dans des contextes vasculaires se regroupent en trois approches principales : la croissance de ré-

$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_3$	Schéma d'orientation
N	N	N	Bruité, pas de direction préférentielle
L	L	H-	Structure aplatie (clair)
L	L	H+	Structure aplatie (sombre)
L	H-	H-	Structure tubulaire (clair)
L	H+	H+	Structure tubulaire (sombre)
H-	H-	H-	Structure en forme de balle (clair)
H+	H+	H+	Structure en forme de balle (sombre)

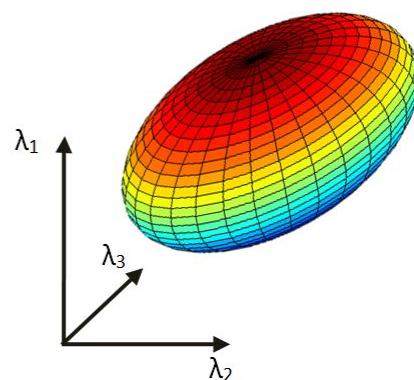


FIGURE 3.2 – Schéma possible en 3D selon la valeur propre  $\lambda_k$  (H=élevé, L=faible, N = bruité, +/- indique le signe de la valeur propre). Les valeurs propres sont ordonnées selon ( $|\lambda_1| \leq |\lambda_2| \leq |\lambda_3|$  ?).

gion, les contours actifs, les lignes médianes (?). La croissance de région segmente de façon incrémentielle un objet en recrutant les voxels adjacents selon certains critères comme par exemple la variation locale de l'intensité. Elle requiert le plus souvent la définition d'un point initial, qui peut être obtenu via un simple seuillage sur l'image (?). Les contours actifs font évoluer une interface sous l'action de différentes forces : des forces externes calculées à partir des intensités de l'image, et des forces internes de type tension de lignes exprimant des contraintes a-priori la géométrie du contour et sa régularité (?). Les lignes médianes se focalisent sur l'extraction directe du centre des vaisseaux en utilisant des informations de plus haut niveaux telles que la localisation du centre du vaisseau, l'estimation de sa direction et de sa taille caractéristique (?).

Les essais de comparaisons de ces différentes méthodes que nous avons réalisé sur ces différentes images nous ont amené à choisir la combinaison d'un prétraitement Hessien suivi d'un seuillage simple. Le filtre Hessien est en effet extrêmement robuste dans sa capacité à fournir une image très contrastée des vaisseaux, à partir de laquelle un simple seuillage ajusté manuellement (intervention de l'utilisateur) fournit un résultat qui rend superflu l'utilisation de méthodes de segmentation plus sophistiquées.

Le filtre utilisant cette méthode est dit filtre de Frangi (?). Ce filtre vise à extraire une quantité mesurant la vraisemblance pour une région d'appartenir à un vaisseau : on parle de « vesselness » locale de l'image. L'idée est d'identifier dans l'image les structures en forme de tubes (voir Figure 3.1).

Mathématiquement, on calcule la matrice Hessienne de l'image à partir de ses dérivées secondes (aux différences finies) et on en extrait des valeurs propres. Ces valeurs propres  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$  (à 3D) caractérisent l'anisotropie des intensités de l'image. Les valeurs propres sont classées par ordre croissant du module ( $|\lambda_1| \leq |\lambda_2| \leq |\lambda_3|$ ). Un voxel appartenant à un vaisseau doit se caractériser par un ellipsoïde Hessien local allongé :  $\lambda_1$  faible (idéalement zéro) et  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$  de grandes magnitudes de mêmes signes. Le tableau de la figure 3.2 résume les relations existantes entre les valeurs propres de la matrice Hessienne et les différentes structures que l'on cherche à détecter. Avec l'imagerie ToF et le contraste de phase, nous recherchons ainsi les structures claires tubulaires. Le résultat de cette étape est une image dont les intensités représentent pour chaque pixel la vraisemblance d'appartenance à un vaisseau (Figure 3.1 C). L'image filtrée est de très bonne qualité (Figure 3.3). L'utilisation de cet outil moins sensible au bruit et offrant des contours plus lisses, faci-

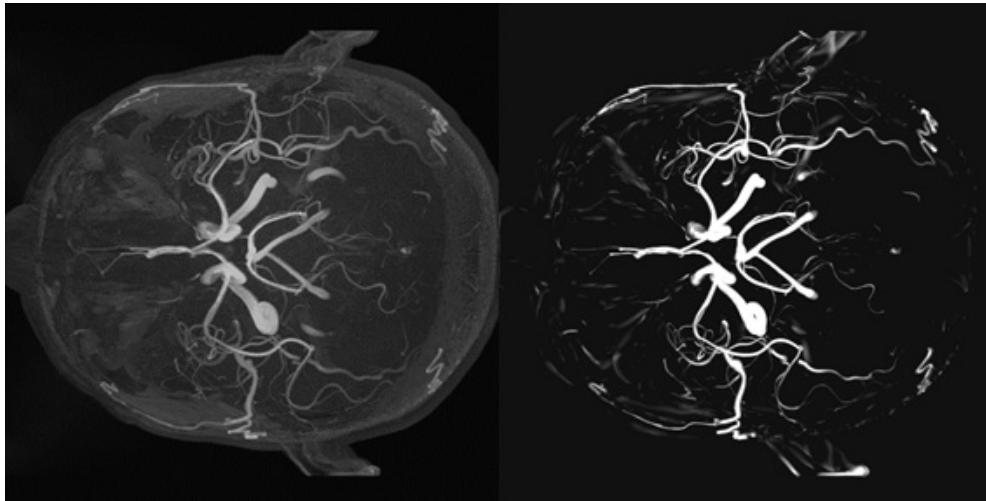


FIGURE 3.3 – Comparaison entre une projection des intensités maximales sur une image en temps de vol brute à gauche, et l'image filtrée par le filtre de Frangi à droite. L'image filtrée est moins bruitée et met en évidence les vaisseaux d'intérêt.

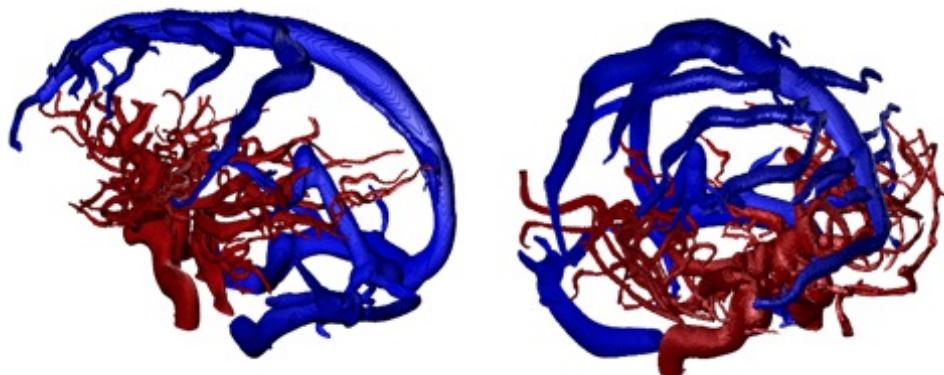


FIGURE 3.4 – Segmentations 3D obtenues à partir du contraste de phase (veines, bleu) et du ToF (artères, rouge).

lite donc les étapes postérieures de traitement. Un simple seuillage, ajusté manuellement, suffit à extraire le volume 3D des vaisseaux (Figure 3.1 D, Figure 15). Nous n'avons pas besoin de d'utiliser des algorithmes de croissance de région ou autre. L'utilisateur n'a qu'à adapter le seuil, pour extraire les voxels du masque appartenant aux vaisseaux.

Comme on l'a vue dans le chapitre précédent, les images par temps de vol fournissent une information artérielle. Le contraste de phase par contre met en évidence à la fois le versant veineux et artériel. Pour segmenter les veines, l'information artérielle doit donc être éliminée des images du contraste de phase. Il est donc indispensable de segmenter en premier lieu l'imagerie par temps de vol, d'identifier les artères, et de les soustraire de l'image en contraste de phase. La même méthodologie sera ensuite appliquée sur cette image.

Les volumes 3D obtenus (Figure 3.4) reflètent l'arborescence veineuse et artérielle et fournissent une base solide l'extraction des données géométriques et topologiques. De plus, l'apport de la carte de susceptibilité magnétique se fait ressentir principalement au niveau des petites veines (Figure 3.5).

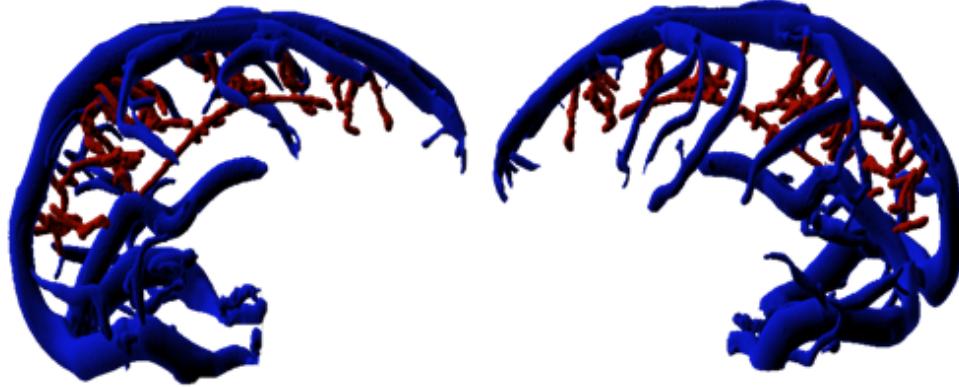


FIGURE 3.5 – Illustration de l’apport de l’information de la QSM dans la définition de l’arborescence veineuse. En bleu les veines identifiées en contraste de phase et en rouges celles issues de la QSM.

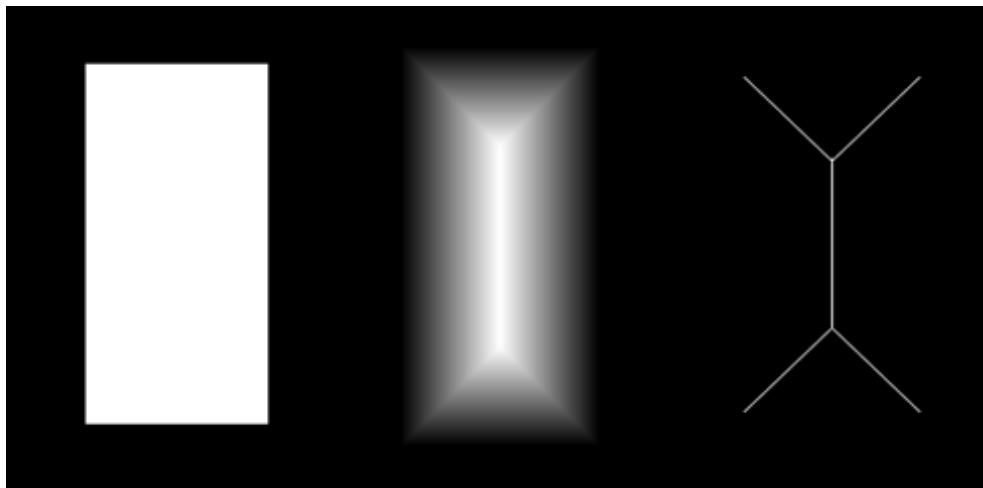


FIGURE 3.6 – Crédit à droite, le rectangle brut, la carte de distance, et le squelette.

### 3.1.2 Extraction du squelette

La segmentation permet d’aboutir à un volume 3D représentant notre arbre vasculaire. Cependant en l’état il ne renseigne pas sur la structure du réseau. Pour identifier les différents segments et points de jonction, et réduire la quantité de données, il est indispensable d’extraire le squelette du masque et de le représenter sous forme de graphe.

Le squelette est une représentation très utilisée car il contient et résume les propriétés topologiques de la forme qu’il représente. Il permet de décrire les objets par un ensemble de lignes fines réduisant sensiblement le volume d’informations à manipuler. Le squelette est généralement défini comme étant l’ensemble des lignes médianes, c’est-à-dire l’ensemble des points équidistants de deux points de la frontière. Notons que sa construction est très sensible à la qualité de la segmentation, en particulier au bruit.

Il existe une grande variété de méthodes permettant de construire des squelettes à partir de formes données. La plus commune est la méthode dite d’extraction de la carte des distances, qui consiste à calculer en chaque point interne à l’objet, la distance à son contour le plus proche. Une fois cela réalisé, les maximums locaux de cette carte sont récupérés et forment le squelette de l’objet (Figure 3.6).

De façon similaire à la méthode des cartes de distances, la méthode des potentiels

généralisés génère un champ à l'intérieur de l'objet. Ce champ n'est plus une simple distance mais un potentiel de type Newtonien, déterminé comme la somme des potentiels gravitationnels générés par des masses placées sur les limites de l'objet. Ce type de méthode peut trouver un grand nombre de variantes en changeant la définition du champ scalaire calculé pour les points intérieur du masque et dont on cherche l'extremum.

Enfin, la méthode dite d'amincissement itératif consiste à retirer au fur et à mesure les points du contour de la forme par érosion (?), tout en préservant ses caractéristiques topologique. Dans cette approche l'axe médian de l'objet est identifié. Les voxels sont itérativement éliminés de la surface du volume si leur suppression n'affecte pas la connectivité de leur voisinage de  $3 \times 3 \times 3$ , et si ils ont plus d'un voisin dans ce voisinage. Sinon ils sont définis comme des points terminaux. L'érosion doit être réalisée de façon symétrique afin de garantir la position médiane des lignes du squelette.

Il existe deux approches majeures dans les méthodes d'amincissement itératif : les filtres et les arbres de décisions. Les filtres appliquent un élément structurant à l'image et peuvent généralement être étendus à des dimensions supérieures à 3D (?). Les méthodes basées sur des arbres de décision sont limitées à des données 2D et 3D, mais sont plus rapides que les filtres morphologiques.

Un algorithme de ce type (?) repose sur un processus itératif dans lequel chaque pixel est testé afin de savoir s'il peut être érodé de l'objet. Le pixel peut être supprimé :

- S'il est un pixel de surface. Ce test ne considère qu'une des six directions possible en 3D (Nord, Sud, Est, Ouest, Dessus, Dessous) à la fois afin de réaliser l'amincissement de façon symétrique ;
- S'il n'est pas la fin d'une ligne ;
- Si la suppression du point ne change pas la caractéristique d'Euler, par exemple si aucun trou n'est créé lorsque le pixel est retiré (voir table d'Euler de ?) ;
- Si le point est un point simple, c'est-à-dire qu'il que sa suppression ne change pas le nombre d'objets connectés.

Ce processus est réalisé en parallèle pour chaque pixel de l'image, et répété jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de changements. Lee et al. (?) ont démontré dans leurs travaux, que leur solution basée sur un arbre de décision est capable de trouver correctement l'ensemble des points supprimables à chaque itération. Leur algorithme d'érosion est très rapide.

Les résultats obtenus via les différentes approches sont visible sur la Figure 3.7. Comme on le voit ces différentes approches fournissent différents niveaux de détails sur la structure d'intérêt. Il est donc nécessaire d'évaluer au vu de l'objectif quel niveau de détails nous souhaitons atteindre. Dans notre travail, nous devons extraire le squelette de vaisseaux de diamètres extrêmement variables, et parfois très tortueux. Après quelques tests nous avons décidé d'utiliser la méthode d'amincissement itératif décrit par Lee (?) voir Figure 3.7 B) via l'implémentation Matlab fournit par Kerschnitzki et associés (?).

L'utilisation de cet algorithme sur notre segmentation aboutit à une structure reflétant relativement bien notre topologie initiale (Figure 3.8).

### 3.1.3 Crédit du graphe

L'arbre vasculaire contient de nombreux vaisseaux qui se subdivisent ou se rejoignent, par exemple au niveau du polygone de Willis. Les structures les plus adaptées pour la représentation de la topologie de ces architectures complexes sont les graphes et plus précisément les graphes orientés. En théorie des graphes, un graphe orienté est défini par un ensemble de nœuds (ou sommets) reliés par des arrêtes (ou liens) orientées. Dans le

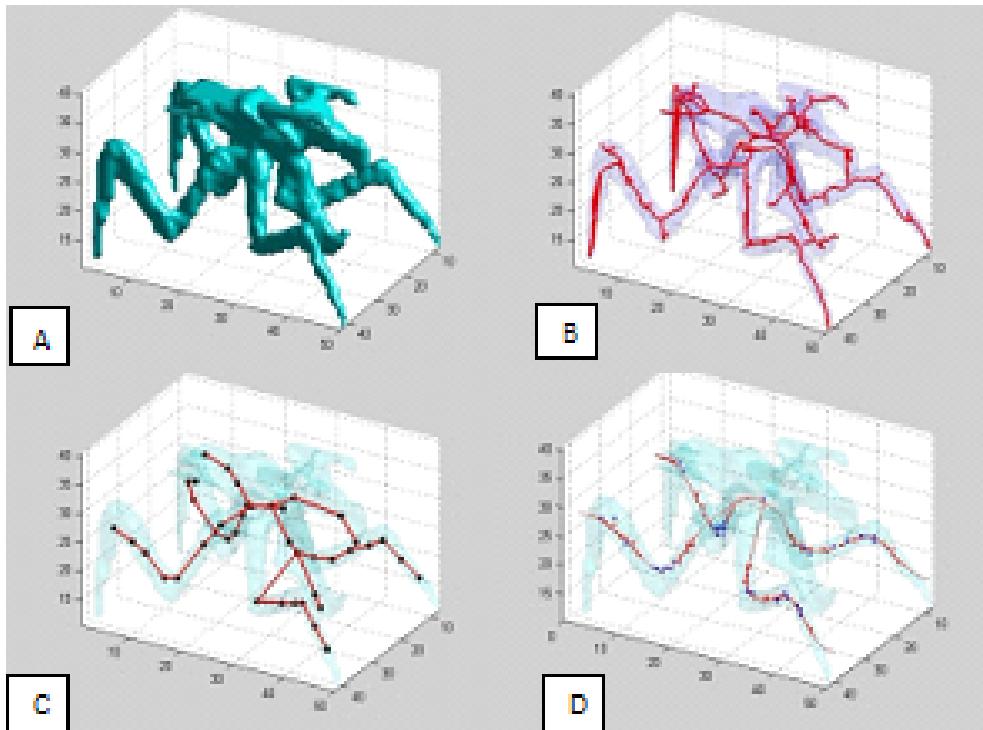


FIGURE 3.7 – Exemple de génération de squelette à partir d'un objet avec différentes méthodes. A) Objet brut, B) Squelette par amincissement itératif, C) squelette par carte des distances et D) squelette par carte de champ potentiels. Figure générée par utilisation de la toolbox Volume Skeleton Matlab Toolbox (Liu, Rutgers University).

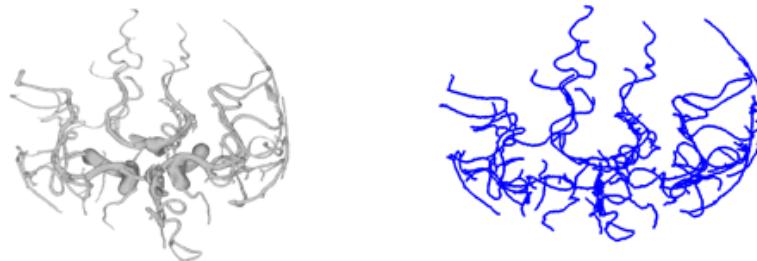


FIGURE 3.8 – Application de la méthode d'amincissement itératif à une segmentation artérielle. A gauche la segmentation et à droite le squelette résultant. Le résultat est similaire avec les veines.

réseau, un nœud pointe vers un autre dans une direction spécifique. Dans notre contexte les liens représentent les segments de vaisseaux et les nœuds les jonctions entre ces vaisseaux. Notons que la description admet des liens « terminaux » appelés branches qui ne se terminent pas eux même par un nœud (Figure 3.9).

Le passage d'un squelette à une structure de graphe peut être réalisé simplement. On définit comme nœud les groupes de voxels disposant de plus de deux voisins chacun. Les groupes de voxels possédants exactement deux voisins appartiennent à des liens ou à des branches (si ils ne se connectent qu'à un nœud ?)]. Cette conversion est standard : nous avons utilisé l'implémentation de Kollmannsberger(?)

Le passage de la segmentation brute au squelette puis au graphe conduit à l'apparition d'erreurs telles que la création de faux liens de faibles longueurs ou de fausses anastomoses (Figure 3.10). Il convient donc de les détecter et de les retirer. C'est ce que nous avons mis en place. On repère tout d'abord les nœuds ayant un double lien direct avec

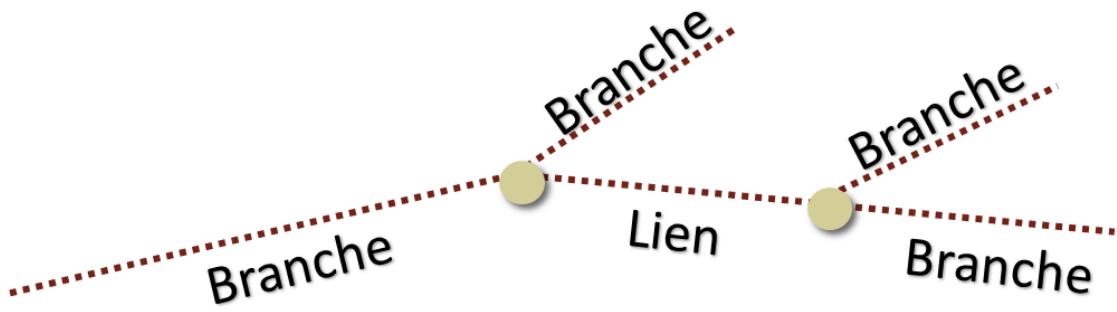


FIGURE 3.9 – Illustration d'un graphe, les cercles représentent les nœuds.

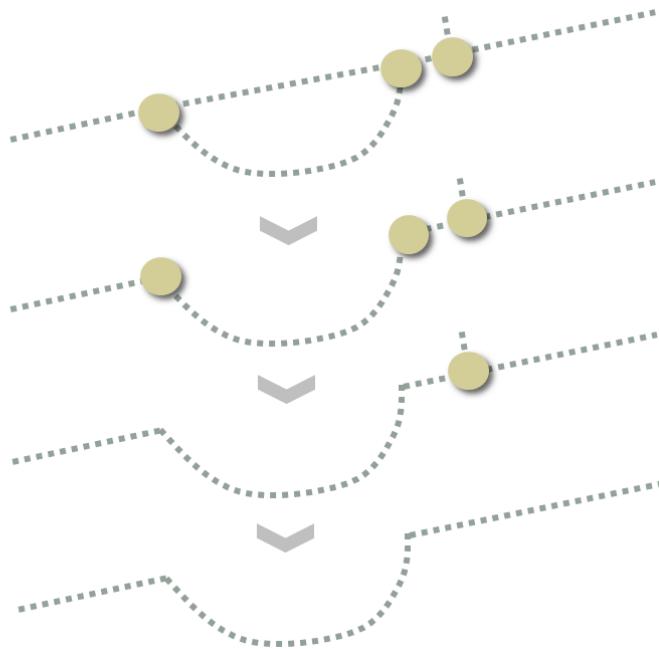


FIGURE 3.10 – Illustration de l'élimination automatique des erreurs mis en place. De haut en bas l'évolution du graphe, avec élimination des doubles liens directs, des nœuds en série, puis des segments courts.

un autre nœud (une distance maximale est utilisée) et on ne conserve que le lien le plus long. On élimine ensuite les nœuds en série de telle sorte à ce que l'on n'ait pas de sous segments pour un même vaisseau. On identifie et supprime les branches les plus courtes (< 2 mm). On réitère ce processus jusqu'à nettoyage complet du graphe. Le résultat est représenté dans la Figure 3.11.

Cette méthodologie assure une cohérence à la description topologique fournit par le graphe final (Figure 3.11). Notons malgré tout qu'une étape manuelle est indispensable. Au niveau artériel, on demande à l'opérateur 1) de cliquer sur les liens qui lui paraissent complètement incohérents et 2) d'indiquer si la séparation entre les deux artères cérébrales antérieures n'est pas bonne, de manière à dupliquer les segments (un par hémisphère), la segmentation ayant souvent du mal à les séparer.

Par ailleurs la construction automatique ultérieure des équations du modèle demandera de re-parcourir ce graphe en disposant d'informations supplémentaires que l'opérateur doit également fournir à ce stade. Au niveau artériel l'utilisateur doit 1) cliquer sur les

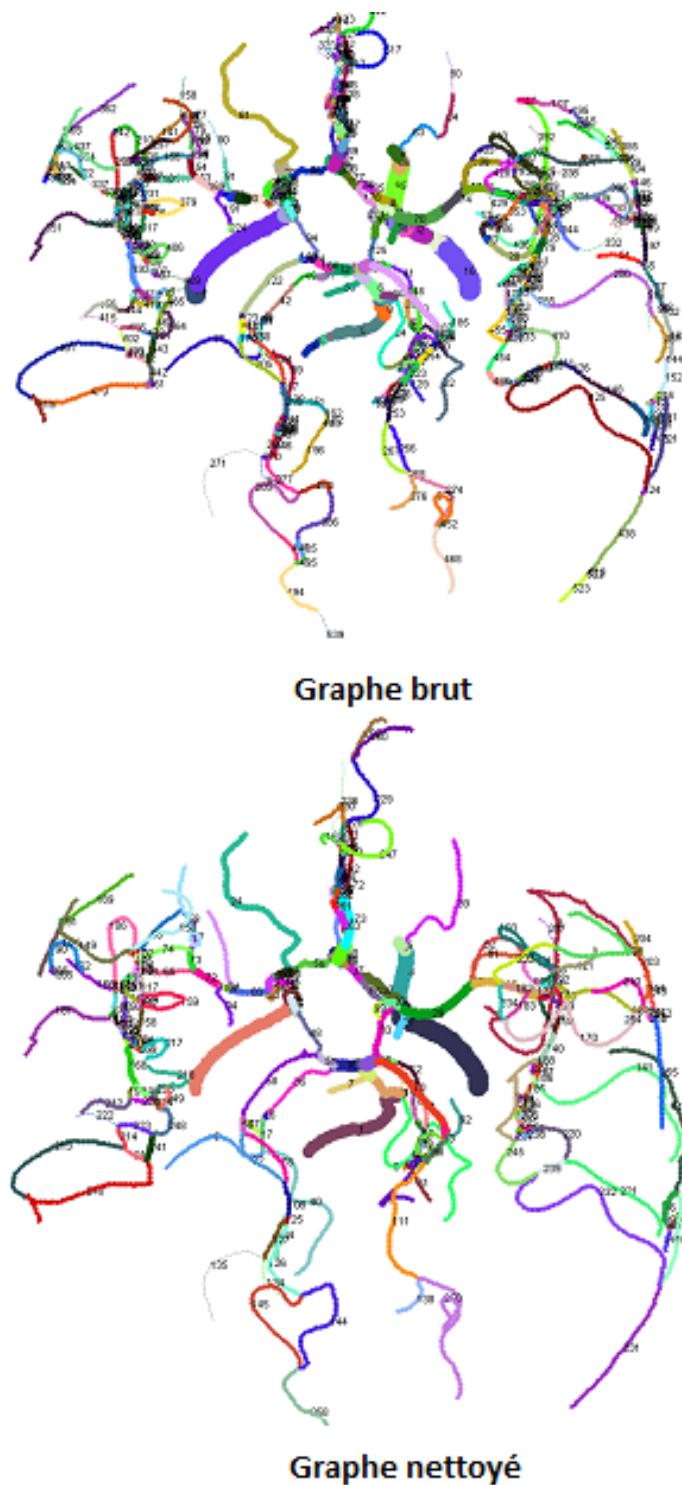


FIGURE 3.11 – Exemple de nettoyage automatique d'un graphe artériel. En haut le graphe brut, en bas le graphe nettoyé.

artères communicantes, s'il y en a, pour les identifier, et 2) indiquer au niveau des principales intersections, les hémisphères (cette information sera propagée dans le reste de l'architecture de proche en proche). Au niveau veineux on demande à l'utilisateur l'identification de l'hémisphère pour les veines latérales.

Pour chaque segment il est enfin nécessaire d'extraire les caractéristiques géométriques : volumes, diamètres et longueurs afin de les caractériser et les décrire. Pour ce faire, nous

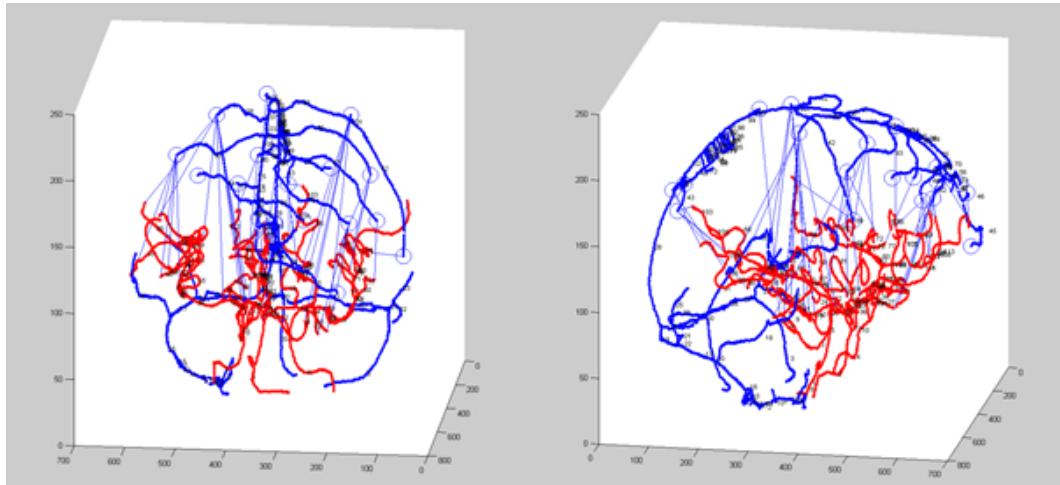


FIGURE 3.12 – Illustration des liens effectués entre les artères et les veines. Les cercles bleus représentent les extrémités des branches et les lignes bleues fines les liaisons.

employons une approche simple qui associe à chaque voxel de la segmentation un label qui l'associe au segment le plus proche du squelette en termes de distance euclidienne. On aboutit ainsi à une labélisation en segments du masque des vaisseaux, on récupère ensuite le volume de chaque segment auquel on associe également une longueur identifiée par le nombre de voxels du segment correspondant du squelette. On peut ensuite extraire le rayon en considérant la structure curviligne comme étant de section constante via

$$\text{Rayon} = \frac{\text{Volume}}{\text{Longueur} \pi}, \quad (3.1)$$

où l'on a négligé les écarts de volumes entre tube curviligne et tube droit.

## 3.2 Artéries – capillaires - veinules

Les informations artérielles et veineuses peuvent être récupérées par IRM. En revanche les données morphologiques sur les artéries, capillaires et veinules ne sont pas atteignables à la résolution disponible. Ces compartiments représentent une véritable boîte noire pour laquelle il est indispensable de faire des hypothèses basées sur la littérature afin de les représenter au mieux dans le modèle.

### 3.2.1 Quelle artère avec quelle veine ?

Dans une première étape nous devons associer une artère et une veine comme cela se produit physiologiquement, l'ensemble constitue un territoire artério-veineux. Il existe une très forte variabilité de ces territoires du côté veineux en particulier (?). L'information que l'on pourrait souhaiter utiliser serait un atlas des territoires veineux mais cette variabilité rend impossible d'associer ainsi de façon fine une artère à une veine.

En l'état de l'imagerie nous avons sélectionné une approche simple consistant à trouver la veine la plus proche de l'extrémité de chaque branche du système artériel, en utilisant une distance euclidienne. Si ensuite une veine n'est toujours pas reliée à une artère, l'artère la plus proche est réciproquement recherchée et associée à cette veine (Figure 3.12).

### 3.2.2 Estimation des paramètres des tubes

La distance euclidienne entre artère et veine permet de proposer une longueur totale approchée, qui correspondra à la somme des artéries, capillaires et veinules. Nous n'avons aucun moyen d'accéder directement aux informations morphologiques de ces compartiments. Pour limiter le nombre d'hypothèses à réaliser sur le nombre de vaisseaux, il semble plus logique de ne considérer pour chaque couple artère-veine qu'une « super-artéiole », qu'un « super-capillaire », et qu'une « super-veinule » regroupant un ensemble N de vaisseaux. Bien que ces compartiments soient difficilement accessible (voir 2.1.2), la littérature nous fournit quelques informations sur les rapports de ces différents compartiments via des volumes moyens (?). Parmi celles-ci on retrouve des rapports de longueurs et de volumes. Par ailleurs ? ont estimé la fraction de volume que représentent les artéries et les capillaires dans la matière grise et blanche par marquage à la phosphatase alcaline. A partir de ces informations et des données issues de la segmentation, il devient possible d'estimer des volumes plausibles pour nos compartiments.

Dans une première étape, nous réalisons une segmentation sur la base de l'imagerie T1 (voir Appendice 1.2.4) **revoir cette ref**. Les volumes matière grise et blanche sont ainsi extraits et un masque de ces tissus créé (probabilité matière grise + blanche > 0.9). En associant à chaque voxel de ce masque le label correspondant au couple artère-veine le plus proche (voir fin du paragraphe 3.1.3), on reconstruit les territoires.

Les volumes de ces territoires permettent grâce aux rapports issues de littérature d'estimer les volumes des compartiments :

$$V_c = (V_s * d_{c-a}) * \frac{V_{Ref_c}}{V_{Ref_c} * V_{Ref_a}}, \quad (3.2)$$

avec  $V_c$  et  $V_a$  les volumes des capillaires et des artéries,  $V_s$  le volume segmenté,  $d_{c-a}$  la densité estimée d'artéries et de capillaires dans un volume (selon ?), et les  $V_{ref}$  associés étant les volumes moyens des compartiments issus de la littérature.

Pour les veinules, nous n'avons pas l'information de densité. Le volume est donc estimé sur la base des volumes capillaires et artéries précédemment trouvé en résolvant :

$$\frac{V_v}{V_v + V_a + V_c} = \frac{V_{ref_v}}{V_{ref_v} + V_{ref_a} + V_{ref_c}}, \quad (3.3)$$

avec  $V_a$  et  $V_c$  les solutions de 3.2, et les volumes de référence toujours donnés par la littérature.

De même la longueur totale entre artères et veines est subdivisée en trois longueurs (artéries, capillaires, veinules) sur la base des proportions fournies par la littérature (?). En l'état, faute d'informations structurales complémentaires, nous n'utilisons pas de facteurs géométriques correctifs supplémentaires (de type dimensions fractales), pour tenir compte du caractère ramifié de cette partie de la structure.

A partir des volumes et des longueurs de chaque compartiment, les rayons sont déterminés simplement (Équation 3.1).

Les rayons moyens des différents compartiments peuvent être visualisés (Figure 3.13) et leur différences relatives mis en comparaison aux données de la littérature (Figure 39) **pour comparer avec Zagzoule faut faire une table**. On voit ainsi que des artères aux veines, les proportions des rayons des différents tubes semblent comparables.

**Petite remarque : il y a dans le manuscrit original une figure 25 qui n'est pas référencée dans le texte !**

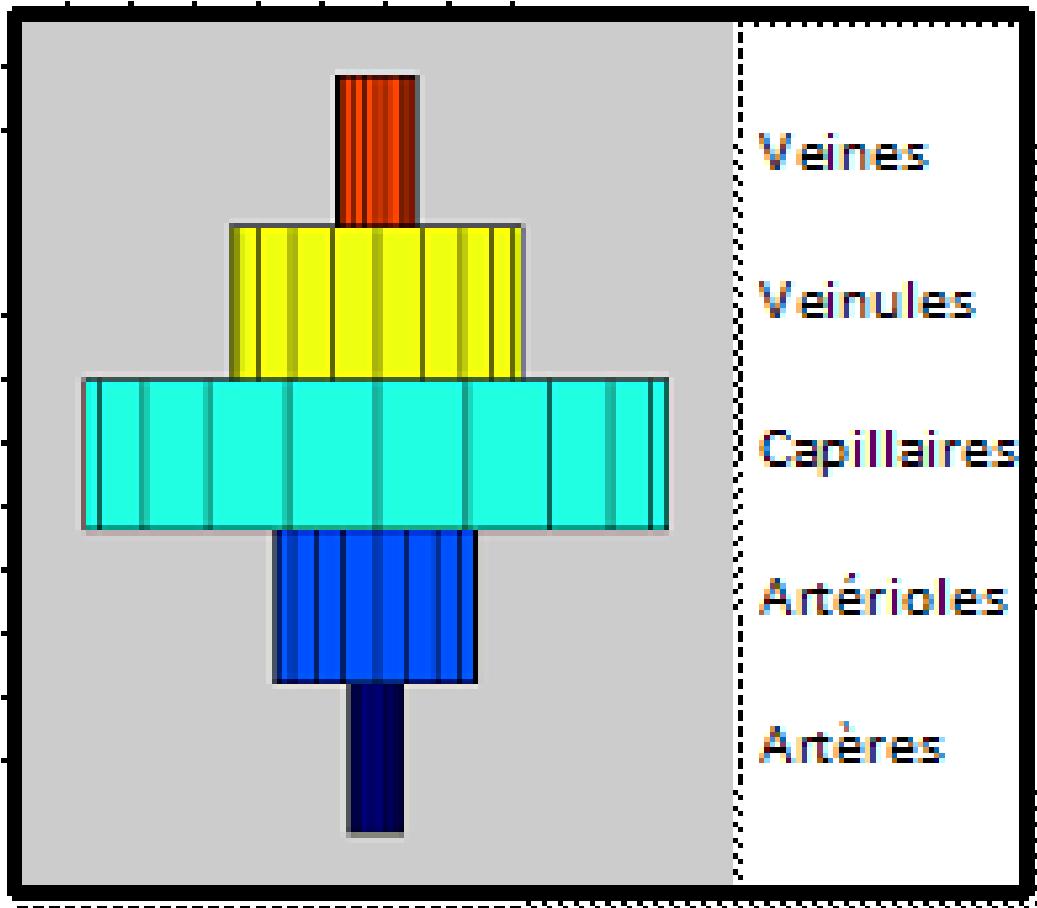


FIGURE 3.13 – Illustration des rayons moyens dans les différents compartiments du système.

### 3.3 Le système ventriculaire

A ce stade, nous possédons une architecture complète allant des entrées artérielles aux veines. Il manque cependant les informations relatives à la circulation du liquide cérébro-spinal. Ce dernier peut être segmenté facilement via l'outil SPM (voir Appendice 1.2.4)[revoir cette ref](#). Cependant, cet outil ne fournit aucun moyen d'identification directe des différents ventricules. Une toolbox SPM nommée ALVIN pour « Automatic Lateral Ventricle dellIneatioN » propose d'identifier sur la base d'une imagerie T1, et de sa segmentation de données a-priori, les ventricules latéraux ([?](#)). Cependant afin de reproduire un système cohérent, nous souhaitons intégrer les ventricules latéraux, mais aussi les troisième et quatrième ventricules à notre description. Des outils plus ou moins sophistiqués existent par utilisation de modèles du système ventriculaire et d'algorithmes de croissance de région [47][48] ([?,?](#)) mais peu sont disponibles gratuitement pour la communauté. Or les ventricules peuvent être facilement segmentés manuellement en 4 clics via des outils de traçage semi-automatique de roi 3D basés sur les intensités. Un exemple est le « 3D painting tool » proposé par MRIcron ([?](#)). En effet, les ventricules apparaissent en hyposignaux clairement délimitable des autres tissus. MRIcron permet de sélectionner automatiquement tous les voxels dans un rayon donné ayant un faible écart en termes d'intensité à un voxel de référence. Des cycles successifs d'érosions/dilatations limite les risques que la ROI « bave » dans des régions non désirées. Cette méthodologie est simple à mettre en place, et efficace (figure 3.14).

Le choix se pose donc entre une approche automatique ayant un coût conséquent en

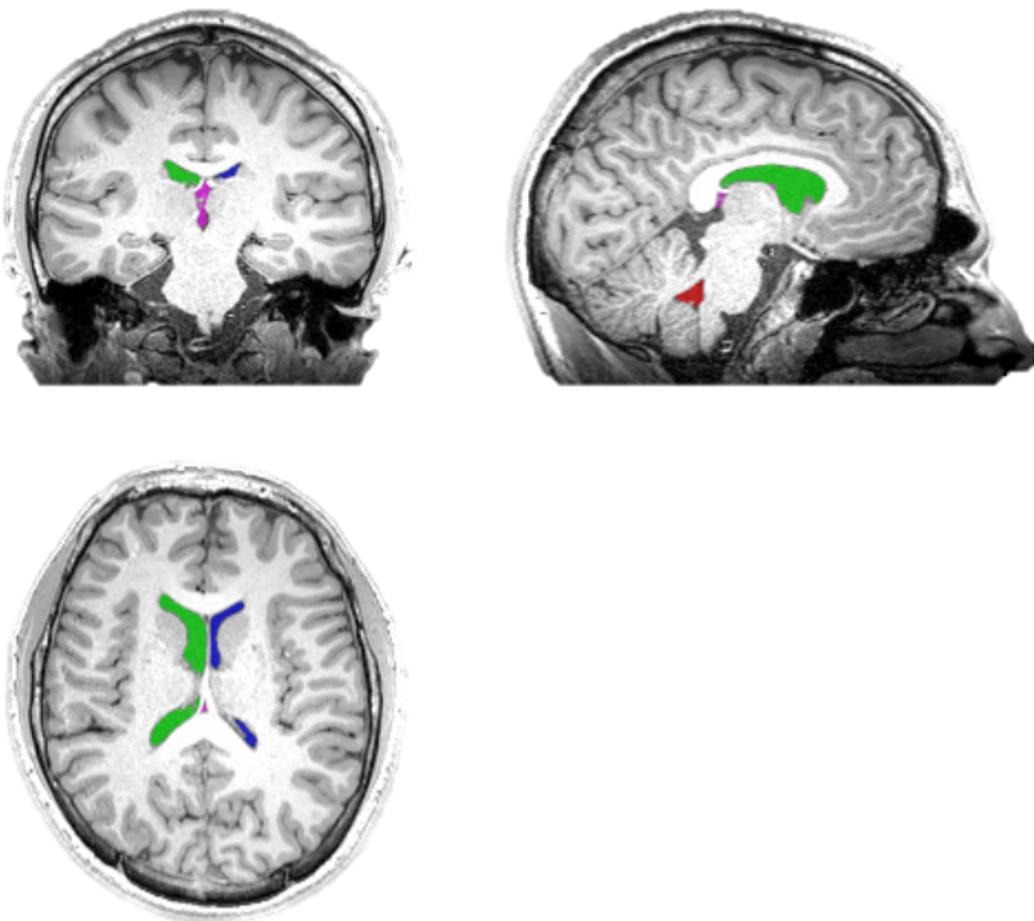


FIGURE 3.14 – Segmentation semi-automatique des ventricules par MRIcron sur une image T1. Chaque ventricule est identifié par une couleur différente.

termes d'implémentation et une approche semi-automatique rapide. La deuxième solution, bien que nécessitant une intervention de l'utilisateur a été privilégiée. En effet, bien que les algorithmes à croissance de région puissent fournir des résultats intéressants, ils ne sont pas infaillibles. Or, la manipulation réalisée sous MRIcron est simple, rapide, et assure une bonne qualité des résultats grâce au contrôle utilisateur.

La description des volumes correspondant par des géométries cylindriques est imposée par la logique de la construction de notre modèle, elle est peu conforme à la réalité structurale. Du point de vue de l'élastance, en choisissant une longueur conventionnelle issue de la littérature (?), on peut reporter de façon plausible les variations de volumes sur les variations de sections. Par contre le calcul d'une résistance hydrodynamique entre ces longueurs (par une loi de poiseuille) n'est certainement pas correct. Il est d'ailleurs vraisemblable qu'une partie importante de la résistance de ce système se situe non pas dans les compartiments eux-mêmes, mais dans les conduits qui les relient. Néanmoins, ce modèle simplifié maintient une description hydrodynamique semblable à celle des vaisseaux. L'article de Linninger et al. (?) montre une bonne capacité de cette technique à reproduire des phénomènes spécifiques à la circulation céphalo-rachidienne (hydrocéphalie).

On peut se réserver un paramètre d'ajustement de la résistance hydrodynamique des compartiments du LCS qui multiplient la simple loi de Poiseuille et dont on pourra rechercher la valeur la plus adéquate.

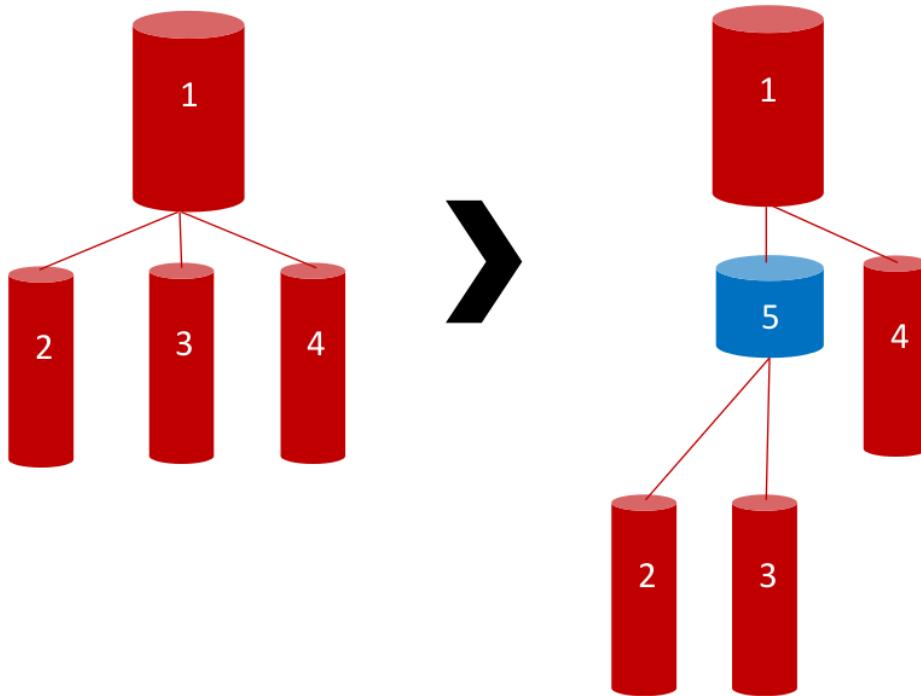


FIGURE 3.15 – Illustration de la conversion des vaisseaux à connexions multiples en connexions en Y. Les tubes représentent des segments de vaisseaux, ils sont identifiés par un numéro. La conversion en connexions 2 vers 1 ou 1 vers 2 est réalisée par l'insertion d'un nouveau tube (en bleu) de très faible longueur et de rayon identique au tube parent.

### 3.4 Finalisation

Le système est alors complet, chaque compartiment est représenté et décrit à travers son volume, son rayon, et sa longueur. Dans la perspective d'une modélisation par un système d'équations différentielles ordinaires, la structure peut s'avérer complexe à appréhender. En effet, nous allons avoir des centaines de segments à modéliser, et les équations correspondantes devront être générées automatiquement à partir de la description structurale. De ce fait, les situations telles que les convergences de plus de trois vaisseaux peuvent complexifier l'implémentation d'un algorithme générique de définition des équations. Une dernière étape de finalisation vise donc à :

- Réduire les connexions entre les tubes à des connexions en Y (deux tubes vers un ou l'inverse) : détails en Figure 3.15;
- éliminer les boucles qu'il peut rester (hors polygone de Willis) : en parcourant l'arborescence et en ne conservant que les chemins les plus courts (ou le chemin suivant les vaisseaux les plus gros de façon à maximiser les volumes) amenant d'une entrée aux branches terminales des artères, ou d'une veine à la sortie.

Comme on le verra l'architecture ainsi finalisée pourra être importée dans le modèle et implémentée.

# Chapitre 4

## Imagerie dynamique de la circulation intracrânienne

### Sommaire

---

<b>4.1 Rappels sur la dynamique des écoulements intracrâniens . . . . .</b>	<b>36</b>
4.1.1 Artères, artéries et autorégulation . . . . .	36
4.1.2 Microcirculation . . . . .	37
4.1.3 Veines . . . . .	38
4.1.4 Le liquide céphalo-rachidien . . . . .	38
4.1.5 Hypothèse de Monroe-Kellie . . . . .	39
<b>4.2 Imagerie de la dynamique . . . . .</b>	<b>40</b>
4.2.1 Débits macroscopiques : imagerie en contraste de phase en mode cinétique . . . . .	40
4.2.2 Perfusion : imagerie par marquage des protons du sang artériel (ASL) . . . . .	43
<b>4.3 Le protocole complet d'acquisition . . . . .</b>	<b>45</b>

---

Dans ce chapitre, nous allons faire la revue des données dynamiques qui nourriront notre modèle biophysique. Nous commençons par un rappel des éléments physiologiques bien établis de la circulation intracrânienne nous passons ensuite en revue les modalités d'imageries qui permettent d'accéder au débit sanguin à différents niveaux dans le cerveau.

### 4.1 Rappels sur la dynamique des écoulements intracrâniens

#### 4.1.1 Artères, artéries et autorégulation

Le compartiment artériolaire représente le site primaire de la résistance vasculaire, il va être en mesure de s'adapter pour répondre aux conditions physiologiques. En présence d'un tube rigide, une corrélation forte existe entre le débit sanguin et la pression artérielle. Lorsque la pression augmente, le diamètre du tube augmente par action mécanique du fait son élasticité et donc le flux aussi. Mais le cerveau présente un mécanisme dit d'autorégulation capable d'agir comme un tampon ajustant le diamètre des artéries en réponse aux variations de pression et assurant un apport constant et suffisant de ressources.

Une première autorégulation, dite métabolique, intervient en réponse au changement de pression artérielle en CO<sub>2</sub> (paCO<sub>2</sub>). Elle va réguler le débit sanguin cérébral en fonction

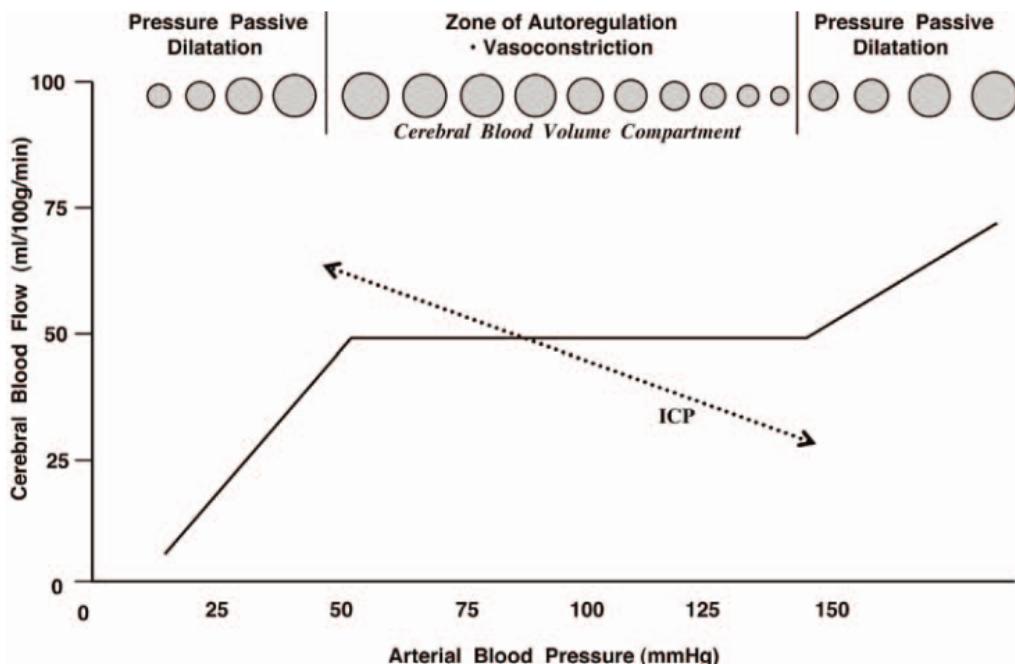


FIGURE 4.1 – Autorégulation du débit en fonction de la pression. Illustration de ?.

des besoins du tissu. L'autorégulation métabolique produit une vasodilatation pour augmenter le débit lorsque le pH chute durant les évènements hypoxiques. Inversement, en phase d'hyperventilation, le pH augmente, induisant une vasoconstriction et ainsi une diminution du volume sanguin cérébral (?). La diminution de pH entraîne l'ouverture de canaux potassiques générant une hyperpolarisation de la cellule. Le courant est transmis aux cellules musculaires lisses par des jonctions myoendothéliales ce qui ferme les canaux calcium, baisse le calcium intracellulaire et ainsi relaxe les SMC.

Une seconde autorégulation intervient en réponse aux variations de pression. En effet le débit sanguin cérébral est maintenu entre 50 et 60 mL/100g/min pour des pressions perfusionnelles cérébrales (CPP) de 60 à 160 mmHg. Cela traduit la présence d'un mécanisme d'autorégulation du débit (Figure 29).

En dessous de pressions de l'ordre de 60 mmHg, l'autorégulation est perdue entraînant une ischémie. Le volume intracrânien étant constant, la perfusion doit s'adapter (?). Pour maintenir ce débit, le calibre des vaisseaux doit être ajusté. En cas de faible pression, le vaisseau est dilaté (par un effet contraire à la mécanique), ce qui augmente le volume sanguin cérébral et donc la pression intracrânienne. En haute pression, le vaisseau se contracte ce qui baisse le volume sanguin cérébral et donc la pression intracrânienne (?). Les mécanismes sous-jacents sont liés à une réponse myogénique et une innervation sympathique qui limitent l'augmentation du débit sanguin cérébral. La réponse myogénique est la capacité intrinsèque des cellules musculaires lisses à répondre aux changements de charges mécaniques ou de pression intravasculaire. Le mécanisme de contraction et dilatation en réponse à la pression est appelé effet de Bayliss (?). Il est lié à une augmentation du calcium intracellulaire qui augmente la phosphorylation des chaînes légères de myosine et donc génère une vasoconstriction. Un mécanisme de rétrocontrôle appelé « Calcium sparks » est présent afin de contrôler cet effet.

Enfin une autorégulation dite neuro-astrocytaire existe, via des neurones qui se projettent jusqu'aux vaisseaux corticaux et libèrent des neurotransmetteurs qui stimulent des récepteurs sur les cellules musculaires lisses, l'endothélium ou les astrocytes ce qui induit une dilatation ou contraction de concert avec la demande neuronale (?).

La régulation du débit sanguin dans le cerveau est un mécanisme complexe assuré par les artérioles permettant l'adaptation à des conditions exceptionnelles (modifications de pression, hypoxie), tout en assurant un apport constant et adapté aux tissus (besoins métaboliques).

#### **4.1.2 Microcirculation**

Le lit capillaire du cerveau est constitué d'un réseau dense de vaisseaux intercommunicants bordées de cellules endothéliales mais ne disposant pas de cellules musculaires lisses (?), ils ne peuvent donc pas participer à la régulation du débit. La longueur total des capillaires dans le cerveau humain est de 640 km (?). C'est le site principal de l'échange d'oxygène et de nutriments. Cet échange est bien sûr dépendant de la longueur du trajet et du temps de transit des globules rouges. Dans le cerveau, tous les capillaires sont perfusés à tout moment, et il a été estimé que presque chaque neurone dans le cerveau a son propre capillaire (?). Cela met en évidence la relation critique qui existe entre le compartiment neuronal et vasculaire. Le gradient de pression intravasculaire entre les artérioles précapillaires et les veinules postcapillaires est le régulateur principal du flux capillaire. La régulation du débit dans la microcirculation est donc dépendante de la régulation du flux et de la pression microvasculaire dans les artérioles. La vitesse des globules rouges dans les capillaires cérébraux est élevée (1 mm/sec) et hétérogène (de 0.3 à 3.2 mm/sec) (?). L'hétérogénéité des vitesses des flux est importante pour le transport effectif de l'oxygène au tissu neuronal dont la demande métabolique fluctue régulièrement vers des valeurs considérables.

En conditions normales, la densité des capillaires varie significativement dans le cerveau en fonction de la localisation et de l'énergie requise. La densité est naturellement plus grande dans la matière grise en comparaison de la matière blanche (?). Les états pathologiques, physiologiques, et environnementaux peuvent influencer ou promouvoir les changements de densité des capillaires. Celle-ci peut doubler après une à 3 semaines d'hypoxie chronique. Cette augmentation adaptative augmente le volume sanguin cérébral et restore la tension des tissus en oxygène (?). L'hypertension affecte elle aussi la densité, elle cause une raréfaction des capillaires et affaiblit la formation des microvaisseaux ce qui augmente la résistance vasculaire.

#### **4.1.3 Veines**

Le système veineux cérébral est constitué de veines n'ayant pas de propriétés de régulation et soumises par conséquent à des vagues de pression venant de la pulsation des artères en amont. Le flux artériel systolique cérébral est en effet couramment considéré comme la force motrice qui met en mouvement tous les fluides intracérébraux. En particulier, c'est lui qui entraîne la ventilation veineuse durant la systole (?). Physiologiquement, le système veineux est donc considéré comme principalement passif et influencé par des facteurs extravasculaires. La configuration anatomique des veines confirme cette conception puisqu'elle diffère de celle des artères, du fait qu'elles ne disposent pas de couches de muscles lisses et donc ne peuvent faire varier leur lumière activement. La pression dans le flux veineux est estimée à  $20 \pm 5$  mm Hg dans les veines sous arachnoïdes (?) et est le résultat du bilan de la pression résiduelle capillaire, de la pression intracrânienne et des pressions en aval dans le sinus veineux. Bien que les valeurs de pressions des artères soient hautement atténues lorsqu'elles franchissent le lit capillaire et

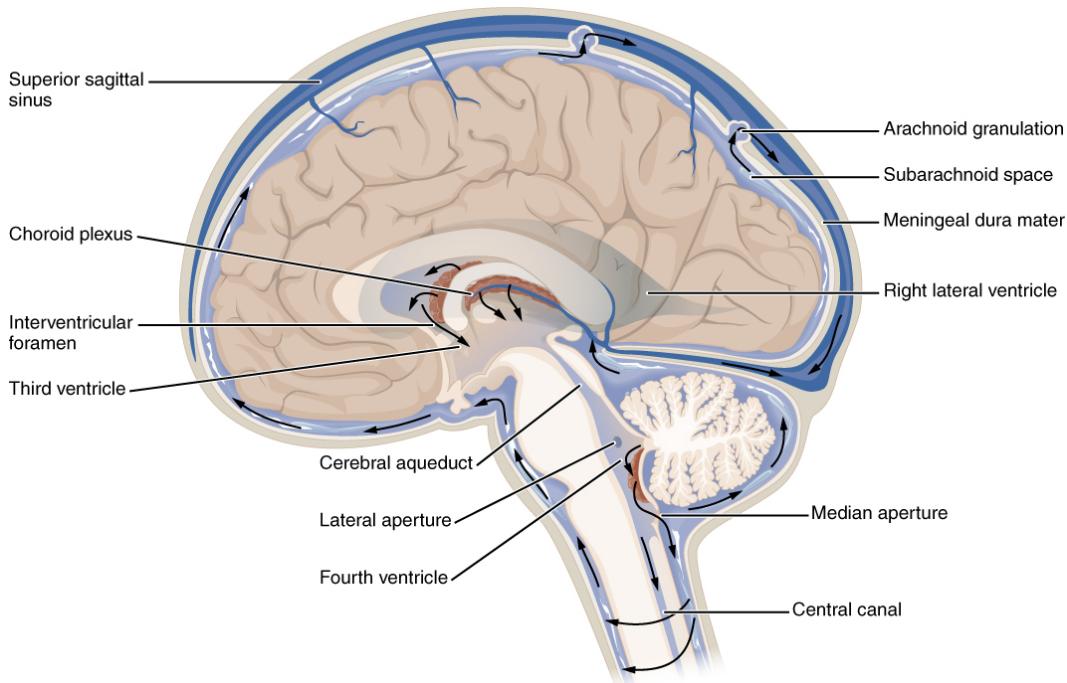


FIGURE 4.2 – Circulation du LCS.

atteignent le système veineux, les pulsations de la pression intracrânienne se traduisent par une pulsation de la pression veineuse intracrânienne (?).

#### 4.1.4 Le liquide céphalo-rachidien

Le liquide céphalo rachidien ou liquide cérébro-spinal (LCS) est un milieu régulateur pour le cerveau, sur le plan mécanique et sur le plan biochimique. Sa composition et son volume sont maintenus constants. Il joue le rôle de milieu intérieur du système nerveux central. Il existe des échanges permanents entre le LCS profond intra-ventriculaire et le LCS des espaces sous arachnoïdiens. Le LCS présente donc un mouvement lent et global qui l'entraîne de son lieu de production à son lieu de résorption. C'est donc l'équilibre en sécrétion et résorption qui assure chez le sujet normal la constance du volume du LCS. Le LCS est sécrété par les plexus choroïdes (80%) et des structures extra-plexuelles telles que le revêtement épendymaire des ventricules, les espaces sous arachnoïdiens intracrâniens et les espaces sous arachnoïdiens spinaux (20%). La production est réalisée à partir du plasma sanguin selon un mécanisme actif de filtration et de sécrétion avec un taux de 500 ml/24h (renouvellement 3 à 4 fois par jour) (?).

Différents sites de résorption et différents mécanismes assurent la résorption du LCS (Figure 4.2) au niveau des villosités arachnoïdiennes invaginées dans le sinus veineux dura-mériens, en particulier le sinus sagittal supérieur (?). Le mécanisme est lié à la pression hydrostatique et à la différence de pression osmotique entre le LCS et le plasma : une pression importante du LCS génère un flux sortant qui est au contraire stoppé par une pression veineuse importante. D'autres structures participent à la résorption, telles que les granulations de Pacchioni ou les plexus choroïdes et le système lymphatique qui permet un drainage complémentaire.

Le LCS des ventricules latéraux circule par le trou de Monro vers le troisième ventricule. Du troisième ventricule, il circule ensuite par l'étroit aqueduc cérébral vers le quatrième ventricule. Il quitte alors le système ventriculaire et entre dans les citermes (espaces élargis

dans l'espace sous- arachnoïde) par les trous de Luschka et de Magendie et dans l'espace sous-arachnoïde qui entoure l'encéphale (?). Il est finalement réabsorbé dans le sang au niveau du sinus veineux par les granulations arachnoïdiennes.

#### **4.1.5 Hypothèse de Monroe-Kellie**

La contrainte principale qui gouverne l'hémodynamique intracrânienne est la constance stricte du volume de cet espace. Selon les hypothèses de Monroe-Kellie, la somme des volumes des différents composants de la cavité intracrânienne (sang, cerveau, et LCS) reste toujours constante (?). Ainsi, une augmentation de l'un de ces paramètres doit engendrer une réduction de l'un ou des deux restants. Le volume intracrânien est incompressible en conditions physiologiques, le sang circulant dans le crâne est donc de volume constant à tout temps. La dilatation artérielle ne peut être réalisée que grâce à une réduction des veines intracrâniennes qui peut être obtenu par diminution de la pression veineuse (?). Chaque augmentation de volume dans une partie de l'espace intracrânien requiert une compensation.

### **4.2 Imagerie de la dynamique**

On distinguera dans la circulation intracrânienne deux types de débits, tout d'abord le débit macroscopique dans les principaux compartiments : système artériel, système veineux, liquide cérébro-spinal. Par ailleurs, un débit de perfusion plus distal dans les lits capillaires. Les techniques d'imagerie permettant d'accéder à ces deux dynamiques ne sont pas les mêmes. Nous allons dans un premier temps voir comment recueillir des informations sur les débits macroscopiques avant d'évoquer la perfusion.

#### **4.2.1 Débits macroscopiques : imagerie en contraste de phase en mode cinétique**

Nous avons vu lors des précédents paragraphes que l'imagerie de contraste de phase permettait d'accéder à la structure des vaisseaux (artères et veines) en utilisant le déphasage des spins mobiles soumis à un gradient bipolaire. Cet outils peut néanmoins permettre, et c'est son principal intérêt, de quantifier les vitesses et débits dans les artères, les veines et le liquide cérébro-spinal.

Ces acquisitions sont réalisé en 2D voir en 2D multicoupes (2 ou 3). Le plan de coupe doit être perpendiculaire au vaisseau exploré et l'acquisition synchronisée sur le cycle cardiaque. Toutes les images ne pouvant être acquises au cours d'un seul cycle cardiaque, l'acquisition est réalisée sur plusieurs cycles, les images étant acquises à différents moments dans celui-ci.

Le décalage de phase  $\Delta\phi$  mesuré est proportionnel à la vitesse du proton dans le vaisseau dans la limite d'un angle de  $2\pi$ , soit  $\pm\pi$ . Ainsi lorsque le décalage est supérieur à  $2\pi$  on peut observer des repliements de phases ou saut de phase (voir 2.2.4).

La présence de ce genre d'artéfacts traduit l'utilisation d'un gradient trop important en rapport des vitesses attendues dans le vaisseau exploré. Afin d'éviter ce problème, le gradient doit être ajusté. Il faut donc connaître l'ordre de grandeur de la vitesse maximale à mesurer et pour cela, une présélection d'une échelle des vitesses permet d'optimiser le rapport signal sur bruit (RSB) et d'améliorer la sensibilité de la technique. Le principe de cette présélection consiste à définir le déphasage engendré par unité de vitesse. Ainsi, on

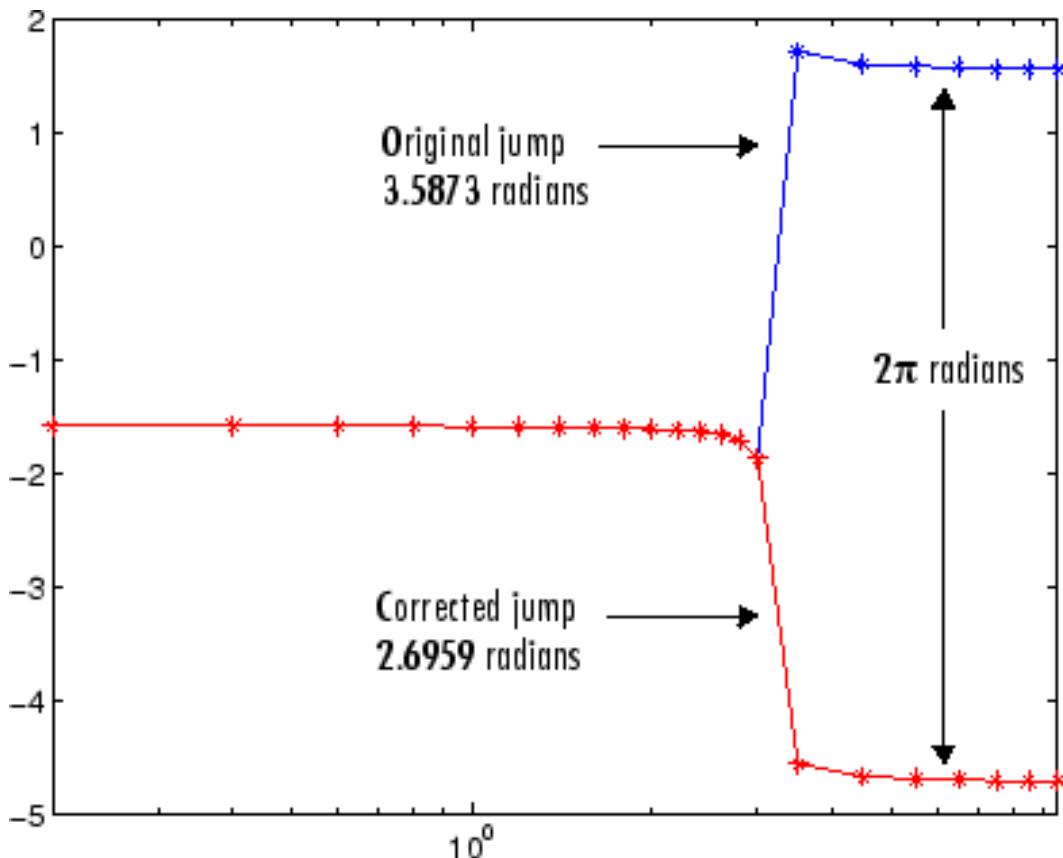


FIGURE 4.3 – Exemple de dépliement de phase. En bleu la cinétique initiale du signal avec la présence d'un saut de phase. En rouge la nouvelle cinétique après dépliement. Source : <http://fr.mathworks.com>

définit la vitesse maximale codée Venc qui va permettre de limiter ces artefacts tout en conservant une bonne dynamique de la mesure. En effet, placer Venc à une valeur trop grande en rapport des vitesses dans le vaisseau induirait un déphasage très faible et donc une perte de la dynamique.

Si malgré tout quelques artefacts subsistent, il reste possible de les corriger simplement en utilisant les algorithmes de dépliement au cours du temps (Figure 4.3). Pour chaque pixel on peut par la suite extraire la vitesse en utilisant la formule sur la base du déphasage  $\Delta\phi$  observé :

$$v = \left( \frac{\Delta\phi}{\pi} \right) * V_{enc}. \quad (4.1)$$

Ainsi, grâce à cette équation, il est possible d'estimer la vitesse (en cm/s) dans la direction du codage de flux. En multipliant la vitesse par l'aire d'un pixel, on peut aussi estimer le débit (en mL/s). Cela permet d'obtenir le débit à travers un vaisseau en multipliant la vitesse moyenne dans la zone d'intérêt par l'aire de cette zone.

La formule de base du contraste de phase est simple. La vitesse peut être calculée à partir du déphasage et de la vitesse d'encodage. Or pour extraire la vitesse moyenne ou le débit au sein d'un vaisseau, il convient de le segmenter au cours du temps, son diamètre évoluant avec le cycle cardiaque. Le problème principal est la très grande quantité de bruit que contiennent les images autour de la coupe, ainsi que la présence de vaisseaux autres que ceux que l'on souhaite étudier. Il n'est donc pas envisageable d'implanter une segmentation automatique, à cause du nombre de vaisseaux présents sur l'image qui est supérieur à un et de la position des vaisseaux qui est variable d'un patient à l'autre.

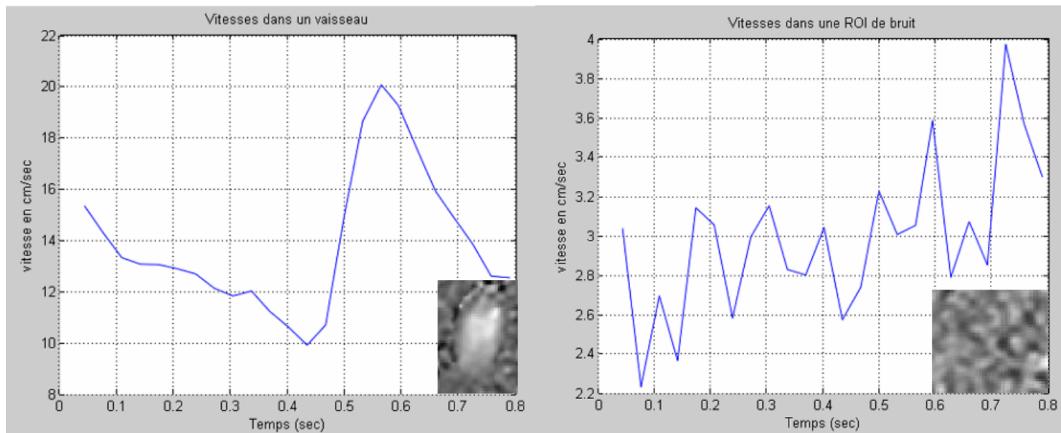


FIGURE 4.4 – Différence de cinétique entre un vaisseau et du bruit en contraste de phase. A gauche les vitesses moyennes dans le vaisseau, à droite dans le bruit.

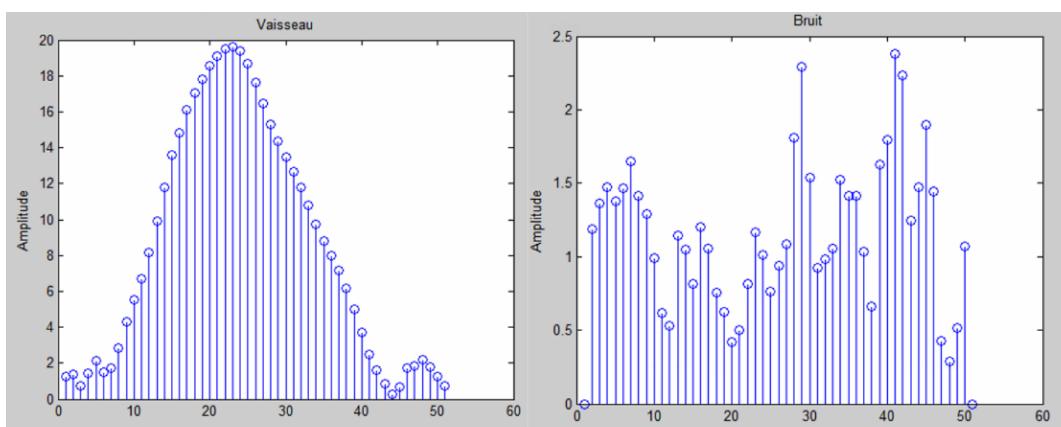


FIGURE 4.5 – Amplitude de la transformée de Fourier d'un signal au cours du temps pour un voxel de sang, et un voxel de bruit. On remarque la différence d'échelle.

Comme tous les traitements dont nous avons parlé, nous cherchons l'approche requérant le moins d'interventions de la part de l'utilisateur.

Les images en contraste de phase disposent d'une consistance temporelle au niveau du vaisseau, c'est-à-dire qu'en ensemble elles aboutissent à un signal 1D cohérent. Or le signal à l'extérieur des vaisseaux représente un bruit incohérent (Figure 32). En effet, le LCS et le sang ont un mouvement synchronisé sur le cycle cardiaque, et nous savons qu'une séquence est un échantillonnage d'un cycle cardiaque, donc il est possible d'utiliser la dimension temporelle pour notre segmentation.

On notera tout d'abord les approches dites de « clustering » ou regroupement par similitude sur la base de la cinétique du signal (?). On recherche les courbes disposant d'une cinétique similaire à une courbe de référence (pouvant par exemple être définie par l'utilisateur en indiquant un voxel dans un vaisseau). Dans ces méthodes, il convient de définir des classes de similitudes. La séparation à laquelle nous souhaiterions aboutir est une séparation en deux classes. Aucun système de clustering simple ne fournit une telle séparation qui soit satisfaisante au vu des données.

Par ailleurs, nous avons développé une méthode basée sur la transformée de Fourier. Les courbes de vitesses sont obtenues à partir de valeurs discrètes : il y a une valeur par image, et chaque valeur est séparée de la suivante par un intervalle de temps régulier qui est  $\frac{T}{nb}$ , avec  $T$  la durée d'un cycle cardiaque, et  $nb$  le nombre d'images de la séquence. On utilise alors une transformée de Fourier discrète. Si l'on observe la Figure 4.5, il est clair qu'il

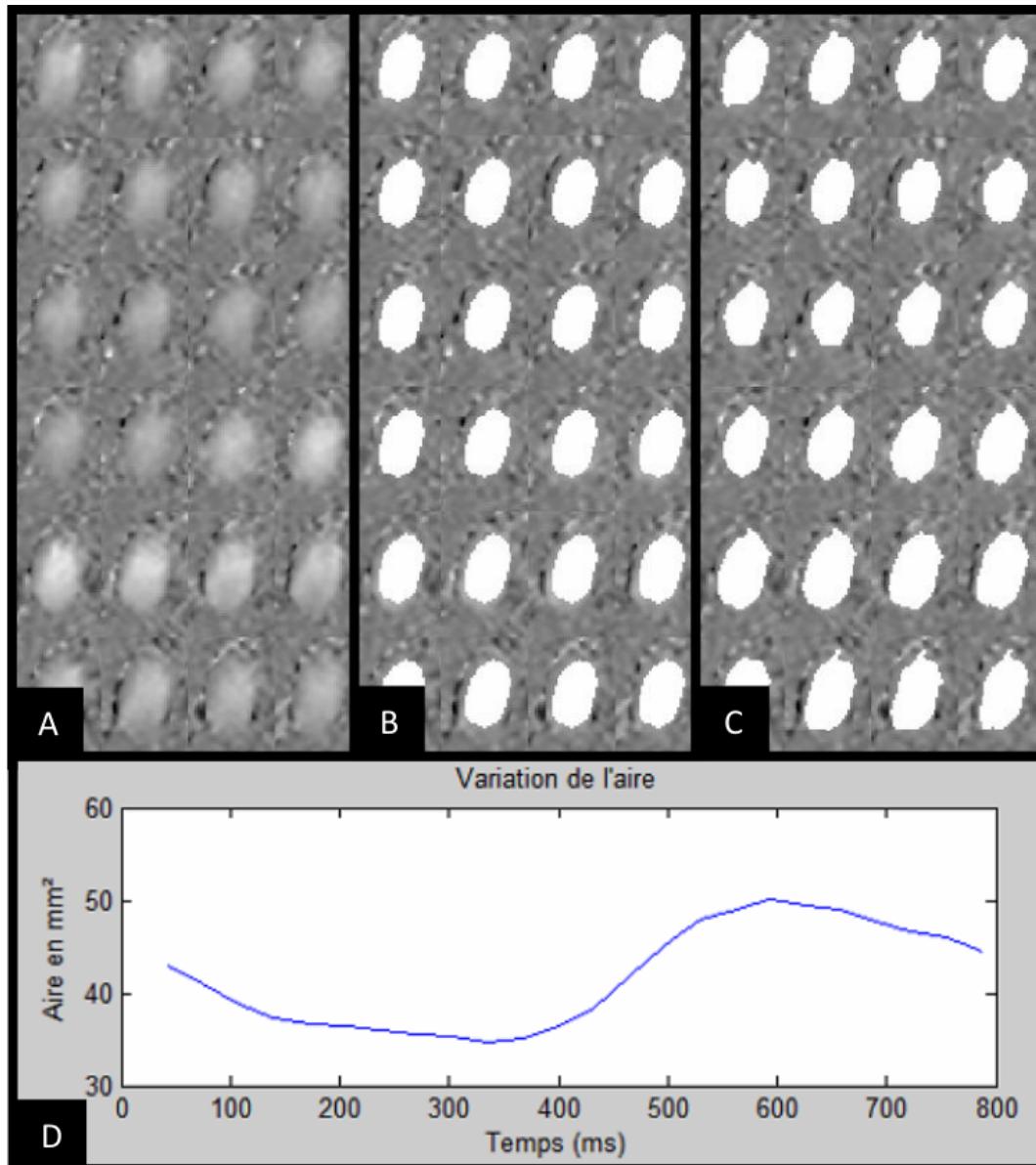


FIGURE 4.6 – Segmentation par la méthode basée sur la transformée de Fourier. A) la région d'intérêt au cours du temps avec le vaisseau en son centre (ordre des images de gauche à droite et de haut en bas). B) La segmentation sur la base d'une transformée de Fourier sur l'ensemble de la cinéétique. C) Segmentation par transformée de Fourier sur une fenêtre glissante (5 images). D) Evolution de l'aire obtenue par la méthode C.

existe une différence entre un voxel contenant de l'information (du sang ici) et un voxel de bruit. Le critère important à retenir ici est la valeur de l'amplitude. On remarque en effet, qu'il existe un facteur dix au moins entre le bruit et le sang. Il est donc possible de segmenter un vaisseau dans l'image sur simple seuillage sur la base de cette amplitude. Ce seuil, défini automatiquement, peut être ajusté par l'utilisateur afin d'obtenir un résultat satisfaisant (Figure 4.6). Dans ces deux approches, la segmentation est unique pour toutes les images (pas d'évolution d'aire). Pour pallier à ce problème, il sera nécessaire d'utiliser une fenêtre glissante pour segmenter les images. Considérons une image à un temps T, la segmentation du vaisseau à ce temps peut être obtenue en prenant le signal du temps T-2 au temps T+2 (kernel 5 images). Cette fenêtre de recherche de 5 images est ensuite décalée pour obtenir la segmentation à T+1. Sur la base de 5 images il devient très diffi-

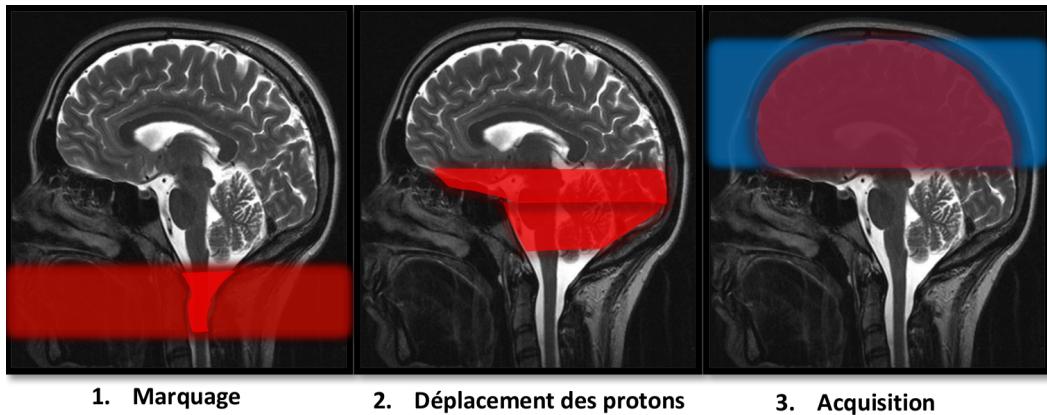


FIGURE 4.7 – Principe de base de l’acquisition ASL. La zone de marquage est en orange, le sang marqué en rouge, et la zone à imager en bleu.

cile de discriminer deux classes dans l’approche « clustering ». En revanche, le critère de la méthode de transformée de Fourier se révèle suffisamment robuste pour discriminer facilement le bruit du signal d’intérêt sur la base de ce petit nombre d’images. Le résultat de cette méthode est donné dans la Figure 4.6 C et D où l’on montre que l’estimation de l’évolution de l’aire du vaisseau au cours du temps est conforme à ce qui est attendu.

#### 4.2.2 Perfusion : imagerie par marquage des protons du sang artériel (ASL)

Les techniques de mesure de la perfusion cérébrale impliquent pour la plupart l’injection d’un produit de contraste (Dynamic contrast-enhanced, Dynamic Susceptibility Contrast)[68][69], déconseillée pour certaines populations à risques (femmes enceintes, personnes âgées). Les techniques de marquage des protons artériels du sang ou « Arterial Spin Labeling » (ASL) au contraire, permettent une exploration non invasive de la perfusion cérébrale en utilisant un traceur endogène : les protons du sang artériel eux même, marqués magnétiquement. Il s’agit d’une technique qui repose sur l’acquisition de deux volumes, l’un avec marquage des protons artériels et l’autre sans marquage (contrôle). Le marquage est réalisé au niveau du cou à l’aide d’une impulsion radiofréquence à 180°, dite impulsion d’inversion. Par la suite le sang évolue vers les niveaux supérieurs via les artères, artéries puis capillaires, pour arriver dans la zone à imager. Après un temps TI (temps d’inversion), l’acquisition des images est réalisée via un technique d’imagerie rapide (Figure 4.7). Du fait de l’inversion, le sang marqué disposera d’un signal plus faible que le sang non marqué.

Une acquisition sans inversion est par la suite réalisée. La soustraction de l’image marquée à l’image contrôle permet d’éliminer la contribution des tissus statiques afin de ne conserver que l’information relative à la perfusion (Figure 4.8). L’image de la différence  $\Delta M$  est donc directement proportionnelle au débit perfusionnel : on parle d’image pondérée en perfusion. Cependant cette différence n’est que de l’ordre de quelques pourcents. Pour obtenir un rapport signal sur bruit (RSB) satisfaisant il est donc nécessaire de répéter ces acquisitions plusieurs dizaines de fois puis de les moyenner. Le passage d’une donnée purement qualitative (pondération en perfusion) à une information quantitative (débit en ml/100g/min) requiert ensuite l’application d’un modèle.

Plusieurs méthodes d’acquisitions existent selon le mode de marquage des protons. Nous distinguerons ainsi les séquences pulsées (PASL) et les séquences pseudo-continues (pCASL).

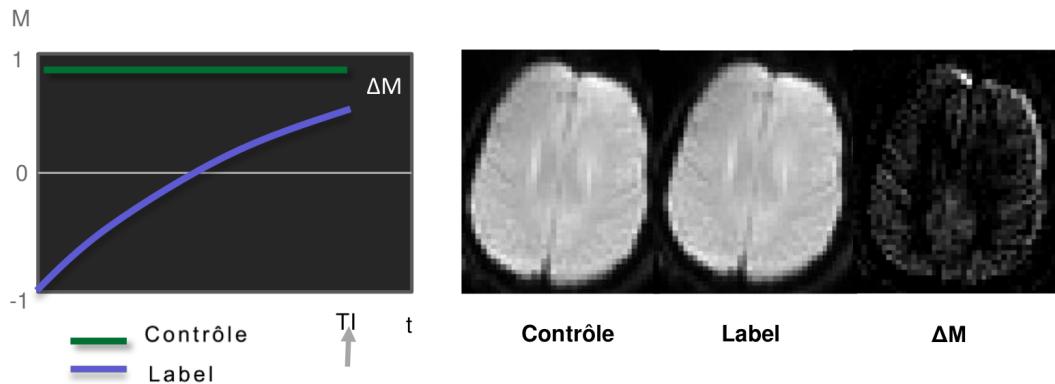


FIGURE 4.8 – Principe de la mesure de débit en ASL. A gauche, l'évolution de la magnétisation ( $M$ ) pour l'image contrôle (vert) et l'image marquée (bleu) au court du temps ( $t$ ) après l'impulsion radiofréquence. L'acquisition est réalisée après le temps  $TI$ , la différence  $\Delta M$  étant directement proportionnel au débit. A droite les images contrôle, marquée (label) et la différence ( $\Delta M$ ), proportionnel au débit.

La séquence pulsée telle qu'elle est implémentée à l'heure actuelle offre des temps d'acquisition court autorisant l'utilisation de multi-TI (temps d'inversion) dans le but d'affiner l'estimation du débit. La séquence pseudo-continue, elle, fournit un meilleur rapport signal sur bruit mais en un temps pouvant être plus long. Le détail de ces acquisitions sera développé dans un chapitre dédié à l'ASL (Chapitre 0)[ref a revoir](#).

### 4.3 Le protocole complet d'acquisition

Aux séquences adaptées à l'imagerie morphologique nous ajoutons deux séquences qui nous donnent accès aux éléments dynamiques :

- une imagerie dynamique en contraste de phase afin d'obtenir le flux dans le sinus sagittal supérieur, l'artère basilaire, et les carotides internes, paramètres : champ de vue  $14 \times 14$  cm, temps d'écho = 10.48 ms, temps de répétition = 32.36 ms, angle de bascule =  $15^\circ$ , taille de voxel =  $0.31 \times 0.31 \times 3.1$  mm, vitesse d'encodage 80 cm/s (artères) et 50 cm/s (veines).
- une imagerie ASL permettant de quantifier la perfusion. Ces séquences évoluant rapidement il conviendra à l'utilisateur de choisir celle qui fournit les meilleurs résultats. Nous proposons d'utiliser une ASL pulsée 3D FAIR-Q2TIPS [70] multi-TI lorsque le sujet présente une pathologie pouvant affecter fortement le temps de transit (incertitude sur le temps d'inversion optimal), 16 temps d'inversion de 480 à 4080 ms, durée du bolus 700 ms, champ de vue =  $13.4 \times 13.4$  cm, temps d'écho = 14.94 ms, temps de répétition = 3500 ms, taille du voxel =  $3 \times 3 \times 3$  mm ; ou une ASL pseudo-continue 3D simple TI [71] lorsque le sujet est bien caractérisé : temps d'inversion = 3000 ms, durée du bolus = 1500 ms, champ de vue =  $12.6 \times 12.8$  cm, temps d'écho = 15.62 ms, temps de répétition = 4600 ms, taille du voxel =  $1.5 \times 1.5 \times 3$  mm, 42 coupes. Le détail de ces techniques est décrit dans le chapitre 0[ref a revoir](#).

L'ensemble constitue un protocole de 45 minutes.

# **Annexe A**

## **Annexes**

### **A.1 Figures annexes**

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Etiam lobortis facilisis sem. Nullam nec mi et neque pharetra sollicitudin. Praesent imperdiet mi nec ante. Donec ullamcorper, felis non sodales commodo, lectus velit ultrices augue, a dignissim nibh lectus placerat pede. Vivamus nunc nunc, molestie ut, ultricies vel, semper in, velit. Ut porttitor. Praesent in sapien. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Duis fringilla tristique neque. Sed interdum libero ut metus. Pellentesque placerat. Nam rutrum augue a leo. Morbi sed elit sit amet ante lobortis sollicitudin. Praesent blandit blandit mauris. Praesent lectus tellus, aliquet aliquam, luctus a, egestas a, turpis. Mauris lacinia lorem sit amet ipsum. Nunc quis urna dictum turpis accumsan semper. On rappelle que  $\alpha$  et  $\gamma$  sont liés par la relation (??). Pour plus de détails, voir page ??.

### **A.2 Tableaux annexes**

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Etiam lobortis facilisis sem. Nullam nec mi et neque pharetra sollicitudin. Praesent imperdiet mi nec ante. Donec ullamcorper, felis non sodales commodo, lectus velit ultrices augue, a dignissim nibh lectus placerat pede. Vivamus nunc nunc, molestie ut, ultricies vel, semper in, velit. Ut porttitor. Praesent in sapien. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Duis fringilla tristique neque. Sed interdum libero ut metus. Pellentesque placerat. Nam rutrum augue a leo. Morbi sed elit sit amet ante lobortis sollicitudin. Praesent blandit blandit mauris. Praesent lectus tellus, aliquet aliquam, luctus a, egestas a, turpis. Mauris lacinia lorem sit amet ipsum. Nunc quis urna dictum turpis accumsan semper.

